



СОВРЕМЕННЫЕ ПЕРИНАТАЛЬНЫЕ МЕДИЦИНСКИЕ ТЕХНОЛОГИИ В РЕШЕНИИ ПРОБЛЕМ ДЕМОГРАФИЧЕСКОЙ БЕЗОПАСНОСТИ



СБОРНИК НАУЧНЫХ ТРУДОВ
выпуск 17

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 17

Минск
2024

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 гинекология, педиатрия, генетика (<https://vak.gov.by/node/7970>). 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, доц. (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.,
Прибушения О.В., д-р мед. наук, проф.,
Строгий В.В., д-р мед. наук, проф.,
Титова Н.Д., д-р мед. наук, проф.

СОДЕРЖАНИЕ

АКУШЕРСТВО И ГИНЕКОЛОГИЯ	9
ЛЕЧЕНИЕ ХОРИОАНГИОМЫ ПЛАЦЕНТЫ БОЛЬШИХ РАЗМЕРОВ ПУТЕМ ФЕТОСКОПИЧЕСКОЙ ЛАЗЕРНОЙ КОАГУЛЯЦИИ СОСУДОВ Белуга М.В., Капора Т.Ч., Васильев С.А., Курлович И.В., Тихоненко И.В., Лемешевская Т.В., Сахаров И.В., Бойко М.Ю.	9
ВЛИЯНИЕ ЭПИЛЕПСИИ НА ТЕЧЕНИЕ И ИСХОДЫ БЕРЕМЕННОСТИ Васильев С.А., Дармоян Н.А., Бурьяк Д.В., Юркевич Т.Ю., Зайцев И.И., Демидова Р.Н., Зубовская Е.Т., Смычкович Е.Р., Свинковская Т.В., Силява В.Л.	14
ГЕМОДИНАМИЧЕСКИЕ ПОКАЗАТЕЛИ У ЖЕНЩИН С ГИПЕРТЕНЗИВНЫМИ РАССТРОЙСТВАМИ ВО ВРЕМЯ БЕРЕМЕННОСТИ Васильев С.А., Виктор С.А., Ващилина Т.П., Ковалькова Е.В., Авер Ж.К., Сегень Ж.Л.	22
РЕПРОДУКТИВНАЯ ФУНКЦИЯ У ЖЕНЩИН ПОСЛЕ ОРГАНОСОХРАНЯЮЩЕГО ЛЕЧЕНИЯ ПО ПОВОДУ АТИПИЧЕСКОЙ ГИПЕРПЛАЗИИ И НЕИНВАЗИВНОГО ВЫСОКОДИФФЕРЕНЦИРОВАННОГО РАКА ЭНДОМЕТРИЯ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ) Ващилина Т.П., Сушкова О.С., Денисевич Т.В., Виктор С.А., Васильева Е.Н., Замаро И.И., Роздяловская Т.В.	29
АКУШЕРСКИЕ И ПЕРИНАТАЛЬНЫЕ ОСЛОЖНЕНИЯ У ЖЕНЩИН С ГЕСТАЦИОННЫМ САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ, СКОРРЕКТИРОВАННЫЕ ПО ПРЕГНАВИДАРНОМУ ИНДЕКСУ МАССЫ ТЕЛА Виктор С.А., Курлович И.В., Ващилина Т.П., Семенчук В.Л., Римашевский В.В., Прилуцкая В.А.	37
АНАЛИЗ ТЕЧЕНИЯ БЕРЕМЕННОСТИ У ЖЕНЩИН С АНТЕНАТАЛЬНОЙ ГИБЕЛЬЮ ПЛОДА Ганчар Е.П.	45
ОСОБЕННОСТИ АМИНОКИСЛОТНОГО ОБМЕНА У БЕРЕМЕННЫХ С ЗАДЕРЖКОЙ РОСТА ПЛОДА Ганчар Е.П.	53
СВЯЗЬ МАССЫ ТЕЛА С МОРФОЛОГИЧЕСКОЙ ХАРАКТЕРИСТИКОЙ ЭНДОМЕТРИЯ У ПАЦИЕНТОК С БЕСПЛОДИЕМ И СИНДРОМОМ ПОЛИКИСТОЗНЫХ ЯИЧНИКОВ Голубова Д.А.	61
АКТУАЛЬНОСТЬ ПРОБЛЕМ ДИАГНОСТИКИ И ВЫБОРА ТАКТИКИ РОДОРАЗРЕШЕНИЯ У ЖЕНЩИН С ПРИРАЩЕНИЕМ ПЛАЦЕНТЫ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ) Гошкевич Е.А., Пересада О.А., Ващилина Т.П.	66
РОЛЬ ТРОМБОЦИТОВ В ПАТОГЕНЕЗЕ ТРОМБОТИЧЕСКИХ ОСЛОЖНЕНИЙ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ АГРЕГАЦИОННОЙ ФУНКЦИИ ТРОМБОЦИТОВ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ) Зубовская Е.Т., Курлович И.В., Дворников А.С., Панкратова О.А., Богомоллов А.Н., Рубахова Н.Н., Демидова Р.Н., Новикова Н.И., Бобович А.А.	75

НЕСОСТОЯТЕЛЬНОСТЬ РУБЦА МАТКИ ПОСЛЕ КЕСАРЕВА СЕЧЕНИЯ: СОВРЕМЕННЫЕ МЕТОДЫ ЛЕЧЕНИЯ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ) Креер С.А., Михалевич С.И., Рубахова Н.Н., Часнойть О.Ч., Быкова И.В., Куделич О.С., Булатова М.Д.	85
АКТУАЛЬНОСТЬ ПРОБЛЕМЫ АКУШЕРСКИХ КРИТИЧЕСКИХ СОСТОЯНИЙ, СВЯЗАННЫХ С ТРОМБОТИЧЕСКОЙ МИКРОАНГИОПАТИЕЙ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ) Курлович И.В.	90
ПРОБЛЕМА АКУШЕРСКИХ И ПЕРИНАТАЛЬНЫХ ОСЛОЖНЕНИЙ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ) Курлович И.В., Васильев С.А., Пересада О.А., Ващилина Т.П., Панкратова О.А., Виктор С.А., Зубовская Е.Т., Спиридонова Е.В.	99
ФУНКЦИОНАЛЬНАЯ АКТИВНОСТЬ ТРОМБОЦИТОВ У ЖЕНЩИН С УГРОЗОЙ ПРЕРЫВАНИЯ БЕРЕМЕННОСТИ Курлович И.В., Зубовская Е.Т., Панкратова О.А., Юркевич Т.Ю., Демидова Р.Н., Бондарь Д.В., Мартынкевич Л.А., Гринь О.Р., Капора Т.Ч.	109
ОСОБЕННОСТИ ГОРМОНАЛЬНОГО ГОМЕОСТАЗА У ЖЕНЩИН С МИОМОЙ МАТКИ И РАЗЛИЧНЫМ РЕПРОДУКТИВНЫМ СТАТУСОМ Кухарчик Ю.В., Гутикова Л.В., Шулика В.Р.	117
ИСТОРИЯ ПАТЕНТОВАНИЯ ИЗОБРЕТЕНИЙ В ГУ «РЕСПУБЛИКАНСКИЙ НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЦЕНТР «МАТЬ И ДИТЯ» И ИНСТРУМЕНТЫ СОВРЕМЕННОГО ПАТЕНТНОГО ПРАВА В ЗДРАВООХРАНЕНИИ РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ (ОБЗОРНАЯ СТАТЬЯ) Макушина Н.В.	122
КЛИНИЧЕСКИЕ МИФЫ С НИЖНИМ СЕГМЕНТОМ Малевич Ю.К.	127
ИСПОЛЬЗОВАНИЕ АППАРАТА АУДИОВИЗУАЛЬНОЙ СТИМУЛЯЦИИ «AVS-ТМ» У ПАЦИЕНТОВ С РЕПРОДУКТИВНЫМИ НАРУШЕНИЯМИ Мардас А.В., Устинович О.Б., Юдина Н.Н.	131
МНОЖЕСТВЕННАЯ МИОМА В СОЧЕТАНИИ С СИНДРОМОМ МАЙЕРА– РОКИТАНСКОГО–КЮСТЕРА–ХАУЗЕРА: КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ Марковская Т.В., Ершова Л. И., Скрыпник М.И., Карпович Е.Г.	136
КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ ВРЕС-СИНДРОМА В ПРАКТИКЕ ВРАЧА-АКУШЕРА-ГИНЕКОЛОГА Матач Е.А., Мурза Т.А.	141
ОСОБЕННОСТИ ЛЕЧЕНИЯ ТРОМБОЦИТОПЕНИИ У БЕРЕМЕННЫХ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ) Мирончик М.И., Курлович И.В., Зубовская Е.Т.	145
МИКРОФЛЮИДИКА КАК АЛЬТЕРНАТИВНЫЙ МЕТОД ОБРАБОТКИ СПЕРМЫ ДЛЯ УЛУЧШЕНИЯ ПОКАЗАТЕЛЕЙ ПРОГРАММ ВРТ Мордус О.Н, Мардас А.В, Карпейчик И.М.	151
ВЛИЯНИЕ МИКРОНУТРИЕНТОВ НА ТЕЧЕНИЕ ЦЕРВИКАЛЬНЫХ ИНТРАЭПИТЕЛИАЛЬНЫХ ПЛОСКОКЛЕТОЧНЫХ ПОРАЖЕНИЙ Пинчук Т.В.	157

МЕДИКО-ЭКОНОМИЧЕСКОЕ ОБОСНОВАНИЕ ПЕРВИЧНОЙ МЕДИЦИНСКОЙ ПРОФИЛАКТИКИ РАКА ЯИЧНИКОВ (НА ПРИМЕРЕ ГРОДНЕНСКОЙ ОБЛАСТИ) Савоневич Е.Л.	165
КЛИНИЧЕСКИЙ ПОРТРЕТ ВИЧ-ИНФИЦИРОВАННЫХ ЖЕНЩИН НЕЗАДОЛГО ДО СМЕРТИ Теслова О.А.	173
ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНАЯ ДИАГНОСТИКА ОБЪЕМНЫХ ОБРАЗОВАНИЙ У ПЛОДА ПРИ УЛЬТРАЗВУКОВОМ ИССЛЕДОВАНИИ Тихоненко И.В., Дубаневич А.В., Мещеряков Ю.В., Белуга М.В., Капора Т.Ч.	180
КЛИНИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ ВЕДЕНИЯ ПОДРОСТКОВ С ВРОЖДЕННЫМИ АНОМАЛИЯМИ ЖЕНСКИХ ПОЛОВЫХ ОРГАНОВ Тихонович Е.В., Можейко Л.Ф., Акулич Н.С., Федотова Э.В., Саламаха А.В., Титова Н.Д.	188
ВОЗМОЖНОСТИ УЛЬТРАЗВУКОВОЙ ДИАГНОСТИКИ ЭНДОМЕТРИОЗА ЧЕРВЕОБРАЗНОГО ОТРОСТКА Турок И.В.	193
НЕОНАТОЛОГИЯ И ПЕДИАТРИЯ	201
ИДЕНТИФИКАЦИЯ ФАКТОРОВ РИСКА РАЗВИТИЯ ДЕТСКОГО ЦЕРЕБРАЛЬНОГО ПАРАЛИЧА Артамонова О.В., Девялтовская М.Г.	201
АТРЕЗИЯ ПИЩЕВОДА: ЛЕЧЕНИЕ НА СОВРЕМЕННОМ ЭТАПЕ Валёк Л.В., Махлин А.М., Свирский А.А.	208
ВРОЖДЕННЫЙ ТОКСОПЛАЗМОЗ С ПОРАЖЕНИЕМ ГОЛОВНОГО МОЗГА: ВАРИАНТЫ ТЕЧЕНИЯ НА ПРИМЕРЕ КЛИНИЧЕСКИХ СЛУЧАЕВ Галькевич Н.В., Артемчик Т.А., Симаченко О.В., Кривенок Д.В., Давыдова Е.А., Труханович С.М.	212
АКТУАЛЬНОСТЬ ПРОФИЛАКТИЧЕСКОГО ЛЕЧЕНИЯ ТУБЕРКУЛЕЗА У ДЕТЕЙ Глушаков И.А., Лозовская М.Э., Гуткин М.Г.	219
ПОКАЗАТЕЛИ АМИНОКИСЛОТНОГО ПРОФИЛЯ У НОВОРОЖДЕННЫХ РАЗНОГО ГЕСТАЦИОННОГО ВОЗРАСТА Гнедько Т.В., Берестень С.А., Крастелева И.М., Зиновик А.В., Паюк И.И.	228
ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКИЕ ХАРАКТЕРИСТИКИ ИНФЕКЦИЙ ПЕРИНАТАЛЬНОГО ПЕРИОДА Гнедько Т.В., Паюк И.И.	237
ВЫЯВЛЕНИЕ ТУБЕРКУЛЕЗА СРЕДИ ДЕТСКОГО НАСЕЛЕНИЯ В МИРЕ Горбач Л.А., Якобадзе Б.В., Шавдия Н.Р., Якобадзе Т.Б.	242
ОПЫТ ЛЕЧЕНИЯ ОМФАЛОЦЕЛЕ У НОВОРОЖДЕННЫХ Заполянский А.В., Новосельцева Ю.А.	248
СИНДРОМ ЛЕЯ – ПОДОСТРАЯ НЕКРОТИЗИРУЮЩАЯ ЭНЦЕФАЛОМИЕЛОПАТИЯ (КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ) Зиновкина Н.С.	256

ОПЫТ ХИРУРГИЧЕСКОГО ЛЕЧЕНИЯ ДЕТЕЙ С АНОРЕКТАЛЬНЫМИ ПОРОКАМИ РАЗВИТИЯ	
Кандратьева О.В., Аверин В.И., Заполянский А.В., Коростелев О.Ю.	262
НОВЫЕ ПОДХОДЫ К ДИАГНОСТИКЕ И ЛЕЧЕНИЮ НЕОНАТАЛЬНОЙ ЭНЦЕФАЛОПАТИИ	
Козловский Д.А., Девялтовская М.Г.	269
ДИАГНОСТИЧЕСКИЕ ВОЗМОЖНОСТИ ОПРЕДЕЛЕНИЯ ЭНДОТЕЛИНА-1 ПРИ ХРОНИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЯХ ПОЧЕК У ДЕТЕЙ	
Кондратенко О.А., Козыро И.А.	274
АСПЕКТЫ ПРИМЕНЕНИЯ ИСКУССТВЕННОГО ИНТЕЛЛЕКТА В НАУКЕ И МЕДИЦИНЕ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)	
Крамко Д.А., Артамонова О.В., Девялтовская М.Г.	282
ПРОБЛЕМЫ ВНУТРИСОСУДИСТОГО ДОСТУПА У НОВОРОЖДЕННЫХ ДЕТЕЙ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)	
Крастелёва И.М., Рябова М.С.	286
ВРОЖДЕННЫЙ ТРОМБОЗ ЛЕГОЧНОГО СТОЛА У НОВОРОЖДЕННОГО	
Крастелёва И.М., Юреть А.А., Дроздовская О.Г.	292
РОЛЬ НЕОНАТАЛЬНОГО ГЕМОСТАЗА В ПЕРИНАТАЛЬНОМ ПОРАЖЕНИИ ЦНС (КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ)	
Лемешко Ю.И., Артющевская М.В., Русак А.А.	298
ВЫБОР ХИРУРГИЧЕСКОЙ ТАКТИКИ ПРИ ВРОЖДЕННОЙ НЕПРОХОДИМОСТИ ДВЕНАДЦАТИПЕРСТНОЙ КИШКИ	
Малышко Е.И., Валёк Л.В., Свирский А.А., Игнатенко В.А.	305
СОВРЕМЕННЫЕ ПОДХОДЫ К МЕДИКАМЕНТОЗНОМУ ЛЕЧЕНИЮ ЮВЕНИЛЬНОГО ИДИОПАТИЧЕСКОГО АРТРИТА У ДЕТЕЙ	
Назарчук И.И.	309
ХАРАКТЕРИСТИКА ОСНОВНЫХ ГРУПП ГИПОТЕНЗИВНЫХ ПРЕПАРАТОВ, ИСПОЛЪЗУЕМЫХ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ У ДЕТЕЙ	
Назарчук И.И.	319
КЛИНИКО-НЕВРОЛОГИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ ДЕТЕЙ С ЭНЦЕФАЛОПАТИЕЙ НЕДОНОШЕННОГО	
Никитченко Д. Ю., Девялтовская М.Г., Коношенко Т.В.	334
ПОСТНАТАЛЬНАЯ АДАПТАЦИЯ ДОНОШЕННЫХ НОВОРОЖДЕННЫХ ОТ МАТЕРЕЙ С САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 1 ТИПА И ГЕСТАЦИОННЫМ САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ	
Пивченко Т.П., Горячко А.Н., Уварова Е.В.	339
КЛИНИКО-ИНСТРУМЕНТАЛЬНЫЕ МАРКЕРЫ ОСЛОЖНЕННОГО ТЕЧЕНИЯ ИНФЕКЦИОННО-ВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ У КРАЙНЕ НЕЗРЕЛЫХ НОВОРОЖДЕННЫХ	
Прилуцкая В.А., Пристром И.Ю., Бойдак М.П., Улезко Е.А., Свирская О.Я., Король-Захаревская Е.Л.	344
ПРАКТИКА СУРФАКТАНТ ЗАМЕСТИТЕЛЬНОЙ ТЕРАПИИ В РЕСПУБЛИКЕ БЕЛАРУСЬ: ИТОГИ ОНЛАЙН-ОПРОСА ВРАЧЕЙ-СПЕЦИАЛИСТОВ	
Санковец Д.Н., Свирская О.Я., Сенько О.А.	351

МИТОХОНДРИАЛЬНАЯ ДИСФУНКЦИЯ В ГЕНЕЗЕ ПАТОЛОГИИ ПЛАЦЕНТЫ: ПЕРИНАТАЛЬНЫЕ ИСХОДЫ Симченко А.В., Алексей О.А., Купрашвили А.А.	357
ОПТИМИЗАЦИЯ ВСКАРМЛИВАНИЯ НЕДОНОШЕННЫХ ДЕТЕЙ С ПЕРИНАТАЛЬНОЙ ПАТОЛОГИЕЙ: ВОЗМОЖНОСТИ РАННЕГО ВМЕШАТЕЛЬСТВА Симченко А.В., Купрашвили А.А., Крастелева И.М., Ярмач Е.И., Судновская К.А. ...	361
ХРОНИЧЕСКАЯ ГОЛОВНАЯ БОЛЬ, НАПРЯЖЕНИЯ И ЖЕЛЕЗОДЕФИЦИТНЫЕ СОСТОЯНИЯ: ЕСТЬ ЛИ СВЯЗЬ? Филипович Е.К., Хорликова О.А., Кудлач А.И.	367
ПРИНЦИПЫ ТЕРАПИИ БОЛЕВОГО СИНДРОМА У ДЕТЕЙ С ОРТОПЕДОНЕВРОЛОГИЧЕСКИМИ ОСЛОЖНЕНИЯМИ СПАСТИЧЕСКИХ ФОРМ ДЕТСКОГО ЦЕРЕБРАЛЬНОГО ПАРАЛИЧА Шалькевич Л. В., Сташков А. К., Яковлев А. Н.	371
ПРОБЛЕМА БОЛИ У ДЕТЕЙ С ДЕТСКИМ ЦЕРЕБРАЛЬНЫМ ПАРАЛИЧОМ Шалькевич Л. В., Сташков А. К., Яковлев А. Н.	382
НИЗКАЯ ОБЕСПЕЧЕННОСТЬ ВИТАМИНОМ D КАК ФАКТОР РИСКА РАЗВИТИЯ ТУБЕРКУЛЕЗА У ДЕТЕЙ Яровая Ю.А., Лозовская М.Э., Крылова С.А., Васильева Е.Б., Мосина А.В., Егорова И.А.	389
МЕДИЦИНСКАЯ ГЕНЕТИКА	398
АУТОСОМНО-ДОМИНАНТНЫЙ СИНДРОМ ГЛУХОТЫ-ОНИХОДИСТРОФИИ У НОВОРОЖДЕННОГО (КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ) Голубева С.В., Лемешко Ю.И., Суцевский А.Б., Чепрасова М.М., Ерёмина Е.А., Дегтярева Е.В., Таланова И.А.	398
СЕМЕЙНЫЙ СЛУЧАЙ ТОЧЕЧНОЙ ХОНДРОДИСПЛАЗИИ КОНРАДИ– ХЮНЕРМАНА: КЛИНИЧЕСКИЕ И МОЛЕКУЛЯРНО-ГЕНЕТИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ Гусина А.А., Румянцева Н.В., Зобикова О.Л., Пашук С.Н.	403
СОВРЕМЕННЫЕ ПОДХОДЫ К ДИАГНОСТИКЕ СИНДРОМА БЕКВИТА–ВИДЕМАНА Демидович Т.В., Зимовина Т.С., Габрусь Т.М.	409
АГЕНЕЗИЯ МОЗОЛИСТОГО ТЕЛА: НАСЛЕДСТВЕННЫЕ ФАКТОРЫ ФОРМИРОВАНИЯ, ПРЕНАТАЛЬНАЯ ДИАГНОСТИКА, КЛИНИЧЕСКИЕ ПРОЯВЛЕНИЯ Зобикова О.Л.	415
СПЕКТР КЛИНИЧЕСКИХ ПРОЯВЛЕНИЙ У ДЕТЕЙ С ГОЛОПРОЗЭНЦЕФАЛИЕЙ Зобикова О.Л.	424
«DOUBLE TROUBLE» ИЛИ ДВА НАСЛЕДСТВЕННЫХ ЗАБОЛЕВАНИЯ У РЕБЕНКА (КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ) Зобикова О.Л. Демидович Т.В.	430

КЛИНИЧЕСКИЕ ПРОЯВЛЕНИЯ У ПАЦИЕНТОВ С SITUS INVERSUS В РЕСПУБЛИКЕ БЕЛАРУСЬ Лазаревич А.А.....	433
СИНДРОМ НАСЛЕДСТВЕННОГО РАКА МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ. УПРАВЛЕНИЕ РИСКАМИ Луфферова Ю.С.....	439
ВЛИЯНИЕ РОСТА ЖЕНЩИНЫ НА ТЕЧЕНИЕ БЕРЕМЕННОСТИ И РОДРАЗРЕШЕНИЕ Медведева Н.Н.	447
ДИСПРОПОРЦИОНАЛЬНОЕ ТЕЛОСЛОЖЕНИЕ БЕРЕМЕННОЙ ЖЕНЩИНЫ: АКУШЕРСКИЕ РИСКИ Медведева Н.Н.	456
СРАВНИТЕЛЬНЫЙ АНАЛИЗ ТЕЧЕНИЯ БЕРЕМЕННОСТИ И РОДОВ У ЖЕНЩИН С НИЗКОРОСЛОСТЬЮ, ОБУСЛОВЛЕННОЙ ГЕНЕТИЧЕСКИМИ СИНДРОМАМИ Медведева Н.Н., Прибушняя О.В.	461
ФИЗИКАЛЬНЫЕ И АНАМНЕСТИЧЕСКИЕ ХАРАКТЕРИСТИКИ БЕРЕМЕННЫХ ЖЕНЩИН В ЗАВИСИМОСТИ ОТ РОСТА Медведева Н.Н., Прибушняя О.В.	468
СОЧЕТАНИЕ ОРОФАЦИАЛЬНЫХ РАСЩЕЛИН И ВРОЖДЕННЫХ ПОРОКОВ СЕРДЦА В КОМПЛЕКСАХ ВРОЖДЕННЫХ ПОРОКОВ РАЗВИТИЯ Наумчик И.В., Лазаревич А.А.	475
СИНДРОМ НУНАН С МНОЖЕСТВЕННЫМ ЛЕНТИГО, ОБУСЛОВЛЕННЫЙ РАСПРОСТРАНЕННЫМ ВАРИАНТОМ В ГЕНЕ RTRN11 (КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ) Сталыбко А.С., Колодко И.В., Зобикова О.Л., Николаева Ю.З., Гусина А.А.	479
МАРКЕРНЫЕ ХРОМОСОМЫ В КОНСТИТУЦИОНАЛЬНОМ КАРИОТИПЕ: ПРОБЛЕМЫ ДИАГНОСТИКИ Требка Е.Г, Головатая Е. И.....	484
ПРАВИЛА ДЛЯ АВТОРОВ.....	495

УДК 618.36-006.31-08:615.849.19

<https://doi.org/10.63030/2307-4795/2024.17.A.01>

ЛЕЧЕНИЕ ХОРИОАНГИОМЫ ПЛАЦЕНТЫ БОЛЬШИХ РАЗМЕРОВ ПУТЕМ ФЕТОСКОПИЧЕСКОЙ ЛАЗЕРНОЙ КОАГУЛЯЦИИ СОСУДОВ

Белуга М.В.¹, Капора Т.Ч.¹, Васильев С.А.¹, Курлович И.В.¹, Тихоненко И.В.²,
Лемешевская Т.В.¹, Сахаров И.В.³, Бойко М.Ю.³

¹ Государственное учреждение

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

² Институт повышения квалификации и переподготовки кадров здравоохранения

Белорусского государственного медицинского университета,

³ Учреждение здравоохранения

«Городское клиническое патологоанатомическое бюро»,

г. Минск, Республика Беларусь

Резюме. Хориоангиома – наиболее распространенная нетрофобластическая сосудистая опухоль плаценты, частота встречаемости 0,4–1,4 % среди исследованных плацент при микроскопическом исследовании. Около половины крупных хориоангиом могут вызывать осложнения у плода, такие как многоводие, анемия, задержка внутриутробного роста, сердечная недостаточность, водянка и внутриутробная гибель плода. У беременной женщины могут наблюдаться такие осложнения, как гемолитическая анемия, тромбоцитопения, диссеминированное внутрисосудистое свертывание крови, гипертензия, вызванная беременностью, зеркальный синдром, гемоглобинурия и послеродовые кровотечения. В РНПЦ «Мать и дитя» в 23 недели выполнена фетоскопическая лазерная коагуляция сосудов хориоангиомы плаценты больших размеров, что позволило предотвратить развитие сердечной недостаточности у плода и других грозных осложнений беременности.

Ключевые слова: хориоангиома плаценты, фетоскопическая коагуляция, лазерная коагуляция сосудов, водянка плода.

Введение. Хориоангиома плаценты – наиболее распространенная нетрофобластическая опухоль плаценты, встречающаяся в 0,4–1,4 % исследованных плацент при микроскопическом исследовании [1]. Гистологически состоит из мелких кровеносных сосудов, которые встроены в строуму увеличенных ворсин плаценты и покрыты слоем трофобласта [2]. Большинство плацентарных хориоангиом небольшие (<4 см в диаметре), крупные плацентарные хориоангиомы (≥4 см в диаметре) встречаются реже, их распространенность варьирует от 1/9000 до 1/50 000 [3].

Пренатальная диагностика хориоангиомы плаценты основана на визуализации гипозохогенной, округлой, четко очерченной плацентарной массы однородной или гетерогенной структуры, расположенной на плодовой поверхности. Применение цветовой доплерографии (ЦДК) позволяет визуализировать питающие сосуды, входящие в плацентарную массу, и перитуморальную диффузную васкуляризацию.

Большинство беременностей с небольшими плацентарными хориоангиомами протекают бессимптомно. Однако около половины крупных хориоангиом могут вызывать осложнения у плода, такие как многоводие, анемия, задержка внутриутробного роста, сердечная недостаточность, водянка и внутриутробная гибель плода [4]. У матери могут наблюдаться такие осложнения, как гемолитическая анемия, тромбоцитопения, диссеминированное внутрисосудистое свертывание крови, гипертензия, вызванная беременностью, зеркальный синдром, гемоглобинурия и послеродовые кровотечения [4–8].

Основная причина, лежащая в основе развития осложнений при хориоангиоме связана с функционированием артериовенозных шунтов. Этот механизм может быть обусловлен образованием сосудистой связи между кровообращением плода и быстро растущей опухолью посредством феномена «обкрадывания», который перекачивает кровь из сосудистого русла с высоким сопротивлением в сосудистое русло с низким сопротивлением. Чем больше размер опухоли, тем больше объем шунта, что в конечном итоге приводит к анемии, сердечной недостаточности и водянке плода [9]. С другой стороны, опухоль большого размера может выступать в качестве физиологического и функционального мертвого пространства; это может привести к маточно-плацентарной недостаточности с последующей хронической гипоксией, дистрессу плода, задержке роста и гибели плода. Другие возможные механизмы включают гипотезу о транссудате из плаценты. Чрезмерное выделение жидкости с поверхности крупной опухоли приводит к многоводию и связанным с ним осложнениям [3].

В систематическом обзоре и мета-анализе, включающем 28 исследований и 161 случай хориоангиомы, было установлено, что размер опухоли и наличие водянки у плода являются основными факторами, определяющими перинатальный исход. Анализ течения беременностей показал прогрессирующее увеличение частоты водянки плода, перинатальной смертности, преждевременных родов с увеличением размера хориоангиомы (таблица 1) [10].

Таблица 1 – Частота развития осложнений беременности в зависимости от размеров хориоангиомы плаценты по данным исследования Buca D. et al. (2020 г.) [10]

Осложнения беременности	Размер хорионгиомы				
	≥ 2 см	≥ 4 см	≥ 6 см	≥ 8 см	≥ 10 см
Водянка плода	15,2 %	16,2 %	20,3 %	27,8 %	51,6 %
Перинатальная смертность	10,4 %	11,2 %	13,9 %	20,6 %	27,9 %
Преждевременные роды	32,4 %	31,5 %	42,5 %	46,9 %	58,9 %

Основной целью лечения симптомных хориоангиом является облитерация сосудов, питающих опухоль. Существует два основных метода блокирования кровоснабжения опухоли: фетоскопическая лазерная абляция или клипирование сосудов, а также эмболизация сосудов, питающих опухоль, под контролем ультразвука. Признаки сердечной недостаточности плода при ультразвуковом исследовании являются показаниями к срочному внутриутробному вмешательству [11].

В метаанализе, проведенном на базе изучения 22 исследований с применением внутриутробного лечения хорионгиомы у 30 плодов, сообщалось, что в подавляющем большинстве эти вмешательства проводились на сроке менее 25 недель беременности: 16,7 % случаев в 20–22 недели, 53,3 % – в 23–25 недель, 43,3 % – в 25–27 недель и 10 % – в сроке ≥ 28 недель. У 41,3 % обнаружены признаки водянки плода до процедуры, у 72,1 % выявлены признаки гипердинамического кровообращения, включая кардиомегалию или увеличение пиковой систолической скорости в средней мозговой артерии. Купирование водянки или гипердинамического кровообращения наблюдалось

у 57,3 % плодов после операции, в то время как сохранение гемодинамических нарушений наблюдалось у 28,9 % [10].

Кроме размера хориоангиомы, значимым прогностическим фактором может служить васкуляризация опухоли. Однако стандарт оценки интенсивности ультразвука в сосудах хориоангиомы отсутствует. ЦДК и магнитно-резонансная томография плаценты являются дополнением к визуализации плаценты, которые могут предоставить больше информации об опухоли и ее сосудистом распределении [12, 13].

В исследовании с наибольшим количеством случаев и наиболее длительным периодом наблюдения больших плацентарных хориоангиом выявлены статистически значимые отличия развития неблагоприятных исходов, не только связанные с размером хориоангиомы, но и с расстоянием между пуповиной и опухолью. Увеличение данного расстояния приводит к уменьшению кровотока и диаметра сосуда, питающего хориоангиому, вследствие чего хориоангиома будет в меньшей степени поражать плод [14]. Этот результат согласовался с результатами наблюдений Liu H. и соавт. [15]. Однако все же можно обнаружить, что в некоторых случаях вышеуказанные правила не соблюдаются [14].

Цель работы: описание клинического случая оказания медицинской помощи пациентке с диагностированной хориоангиомой плаценты больших размеров.

Материалы и методы. Использованы данные ультразвуковой диагностики, а также описан метод фетоскопической лазерной коагуляции сосудов, питающих хориоангиому, подробное изложение которых представлено в тексте описания клинического случая.

Результаты и их обсуждение. Пациентка М., 38 лет, беременность четвертая, предстоящие первые роды, при плановом ультразвуковом исследовании в 21 неделю выявлено образование в плаценте размерами 58,4×31,6 мм, с хорошо развитым центральным кровотоком (диаметр артериального сосуда – 4,8 мм со скоростью кровотока до 34 см/сек, 2 венозных сосуда диаметром 2,6 и 3,8 мм со скоростью кровотока 8–10 см/сек) и перитуморальной диффузной васкуляризацией.

Следует отметить, что у пациентки имели место привычное невынашивание (3 потери беременности до 12 недель), аномалия развития матки (неполная вертикальная перегородка, иссечена в 2022 году), а также истмико-цервикальная недостаточность в данную беременность (хирургическая коррекция в 20–21 неделю беременности), полиморфизм генов тромбофилии.

В 22–23 недели выполнено амниодренирование и цитогенетическое исследование, получен кариотип 46, XY.

При УЗ контроле в 23 недели отмечается рост опухоли (рисунок 1) и многоводие (ИАЖ 227 мм).

Учитывая наличие хориоангимы плаценты с быстрым ростом опухоли при динамическом наблюдении, многоводие, в 23 недели выполнена фетоскопическая лазерная коагуляция 4-х сосудов хориоангиомы, амниодренирование. При проведении контроля хориоангимы при ЦДК кровоток отсутствует (рисунок 2). Ультразвуковой контроль проводился каждые 2 недели, при ЦДК кровоток не определялся, в динамике образование регрессировало.



Рисунок 1 – Хориоангиома плаценты в 23 недели беременности: рядом с инсерцией пуповины (1) у верхнего края на плодовой поверхности плаценты определяется овоидное образование (2) размерами 76×42×54 мм (А) с периферическим и центральным кровотоком (Б)



Рисунок 2 – ЦДК после проведения фетоскопической лазерной коагуляции сосудов: отсутствие кровотока в хориоангиоме

В 39–40 недель женщина родоразрешена путем экстренного кесарева сечения в связи с декомпенсацией хронической фето-плацентарной недостаточности. Родился здоровый ребенок массой 4240 г. При макроскопическом исследовании в толще плаценты определяется мягкотканное образование желтого цвета 8×5×2 см, однородное на разрезе. При микроскопическом исследовании – образование представляет собой тотально некротизированную капиллярную гемангиому, в крупных питающих сосудах пристеночные и обтурирующие тромбы (рисунки 3, 4).

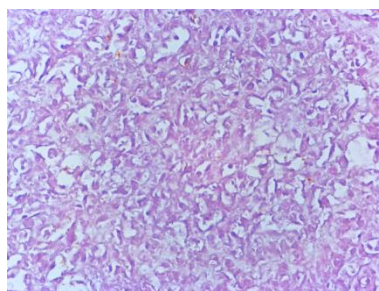


Рисунок 3 – Некротизированная капиллярная гемангиома плаценты. Окраска гематоксилином и эозином, увеличение 400

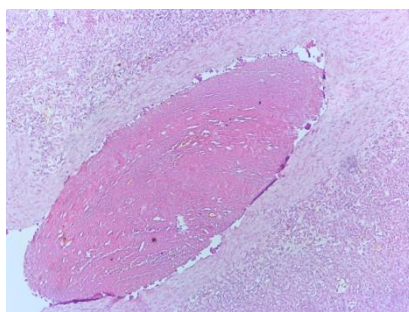


Рисунок 4 – Обтурирующий тромб в одном из питающих сосудов. Окраска гематоксилином и эозином, увеличение 200

Заключение. Плацентарная хориоангиома больших размеров может стать причиной неблагоприятного перинатального исхода в 30–35 % случаев. Регулярный ультразвуковой мониторинг необходим для прогнозирования перинатальных и акушерских осложнений, определения показаний для внутриутробного вмешательства. На сегодняшний день недостаточно данных о факторах, приводящих к преимущественно поражению самого плода или только к многоводию. Близкое к пуповине расположение опухоли, размер хориоангиомы более 4 см и ее рост в динамике, нарастающее многоводие могут считаться неблагоприятными факторами для прогнозирования исхода беременности.

В нашем клиническом случае все описанные факторы были учтены, что явилось показанием для внутриутробного вмешательства. Осложнений беременности не наблюдалось, в результате родился здоровый ребенок.

Таким образом, при пренатальном выявлении хориоангиомы необходимо направлять пациентов в специализированное учреждение, где по медицинским показаниям может быть выполнено внутриутробное хирургическое вмешательство для предотвращения тяжелых осложнений беременности и перинатальных потерь.

Литература

1. Guschmann, M., Henrich, W., Entezami, M., et al. Chorioangioma – new insights into a well-known problem. I. results of a clinical and morphological study of 136 cases / M. Guschmann [et al.] // J Perinat Med. – 2003. – 31:163–9.
2. Guschmann, M., Henrich, W., Dudenhausen J.W., et al. Chorioangiomas – new insights into a well-known problem. II. An immuno-histochemical investigation of 136 cases / M. Guschmann [et al.] // J Perinat Med. – 2003. – 31:170–5.
3. Zanardini, C., Papageorgiou, A., Bhide, A., et al. Giant placental chorioangioma: natural history and pregnancy outcome / C. Zanardini [et al.] // Ultrasound Obstet Gyn. – 2010. – 35:332–6.
4. Wehrens, X.H., Ofemans, J.P., Snijders, M., Peeters, L.L. Fetal cardiovascular response to large placental chorioangiomas / X.H. Wehrens [et al.] // J Perinat Med. – 2004. – 32(2):107–112.
5. Prapas, N., Liang, R.I., Hunter, D., Copel, J.A., Lu, L.C., Pazkash, V., Mari, G. Color Doppler imaging of placental masses: differential diagnosis and fetal outcome / N. Prapas [et al.] // Ultrasound Obstet Gynecol. – 2000. – 16(6):559–563.
6. Jauniaux, E., Ogle, R. Color Doppler imaging in the diagnosis and management of chorioangiomas / E. Jauniaux [et al.] // Ultrasound Obstet Gynecol. – 2000. – 15(6):463–467.
7. Shih, J.C., Ko, T.L., Lin, M.C., Shyu, M.K., Lee, C.N., Hsieh, F.J. Quantitative three-dimensional power Doppler ultrasound predicts the outcome of placental chorioangioma / J.C. Shih [et al.] // Ultrasound Obstet Gynecol. – 2004. – 24(2):202–206.
8. Stiller, A.G., Skafsh, P.R. Placental chorioangioma: a rare cause of fetomaternal transfusion with maternal hemolysis and fetal distress / A.G. Stiller [et al.] // Obstet Gynecol. – 1986. – 67(2):296–298.
9. Kesrouani, A.K., Safi, J., El Hajj, M.A. Rapid evolution of placental chorioangioma: natural progression and outcome / A.K. Kesrouani [et al.] // J Ultras Med. – 2013. – 32:545–7.
10. Buca, D., Iacovella, C., Khalil, A., Rizzo, G., Sirotkina, M., Makatsariya, A., Liberati, M., Silvi, C., Acharya, G., D'Antonio, F. Perinatal outcome of pregnancies complicated by placental chorioangioma: systematic review and meta-analysis / D. Buca [et al.] // Ultrasound Obstet Gynecol. – 2020 Apr. – 55(4):441–449.
11. Choi, H.J., Kim, G.J. A giant symptomatic placental chorioangioma managed with a histoacryl injection / H.J. Choi [et al.] // J Ultrasound. – 2021 Dec. – 24(4):561–565. – doi: 10.1007/s40477-020-00470-x. Epub 2020 May 5. PMID: 32372255; PMCID: PMC8572234.

12. Arora, S., Khera, N., Kaul, A. Three-dimensional color Doppler acquisition of a highly vascular giant placental chorioangioma / S. Arora [et al.] // Am J Obstet Gynecol. – 2022. – 226:259–60.
13. Jha, P., Paroder, V., Mar, W., et al. Multimodality imaging of placental masses: a pictorial review / P. Jha [et al.] // Abdom Radiol. – 2016. – 41:2435–44.
14. Ma, H., Liu, Z., Ruan, J. Placental chorioangioma and pregnancy outcome: a ten-year retrospective study in a tertiary referral centre / H. Ma [et al.] // BMC Pregnancy Childbirth. – 2023 May 25. – 23(1):381.
15. Liu, H., Gu, W., Li, X. Natural history and pregnancy outcome in patients with placental chorioangioma / H. Liu [et al.] // J Clin Ultrasound. – 2014. – 42:74–80.

TREATMENT OF LARGE CHORIOANGIOMA OF THE PLACENTA BY FETOSCOPIC LASER COAGULATION OF BLOOD VESSELS

**Beluga M.V.¹, Kapora T.Ch.¹, Vasiliev S.A.¹, Kurlovich I.V.¹, Tikhonenko I.V.²,
Lemeshevskaya T.V.¹, Sakharov I.V.³, Boyko M.Yu.³**

¹ State institution «Republican Scientific and Practical Center «Mother and Child»,

² Institute of Advanced Training and Retraining of Healthcare Personnel
of the Belarusian State Medical University,

³ City Clinical Pathology Bureau,
Minsk, Republic of Belarus

Placental chorioangioma is the most common nontrophoblastic tumor of the placenta, occurring in 0.41–1.4 % of examined placentas by microscopy. About half of large chorioangiomas can cause fetal complications such as polyhydramnios, fetal anemia, intrauterine growth retardation, heart failure, fetal hydrops and intrauterine fetal death, complications such as hemolytic anemia, thrombocytopenia, disseminated intravascular coagulation, pregnancy-induced hypertension, maternal mirror syndrome, hemoglobinuria and postpartum bleeding. We performed fetoscopic laser coagulation of blood vessels of the large placental chorioangioma at 23 weeks, which prevented the development of fetal heart failure and other serious pregnancy complications.

Keywords: placental chorioangioma, fetoscopic coagulation, laser coagulation of blood vessels, fetal hydrops.

Поступила 30.09.2024

УДК 618.2-036-06:616.853

<https://doi.org/10.63030/2307-4795/2024.17.A.02>

ВЛИЯНИЕ ЭПИЛЕПСИИ НА ТЕЧЕНИЕ И ИСХОДЫ БЕРЕМЕННОСТИ

**Васильев С.А.¹, Дармоян Н.А.¹, Бурьяк Д.В.², Юркевич Т.Ю.¹, Зайцев И.И.³,
Демидова Р.Н.¹, Зубовская Е.Т.¹, Смычкович Е.Р.¹, Свинковская Т.В.³,
Силява В.Л.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»,

³ Государственное учреждение

«Республиканский научно-практический центр неврологии и нейрохирургии»,
г. Минск, Республика Беларусь

Резюме. Проведен ретроспективный анализ историй родов (форма №096/у) РНПЦ «Мать и дитя» за 2018–2022 гг. у 82 женщин с эпилепсией. Проанализировано течение беременности у 58 женщин с эпилепсией, принимавших противосудорожные

препараты (ПЭЛП) во время беременности – основная группа, группа сравнения – 24 беременные женщины с безмедикаментозной ремиссией эпилепсии. В исследуемых группах рассмотрена этиология, патогенез, тип и форма эпилепсии. При наличии эпилепсии иная сочетанная соматическая патология присутствовала у 54 (93,1 %) беременных женщин основной и 21 (87,5 %) группы сравнения и по данному фактору анализируемые группы не различались ($p=0,409$). Не установлено статистически значимых различий между группами по частоте встречаемости анемии беременных 59,6 % и 33,3 % ($p=0,053$), угрозы прерывания беременности 39,7 % и 33,3 % ($p=0,592$), задержки роста плода (ЗРП) 12,1 % и 4,2 % ($p=0,273$). Хроническая фетоплацентарная недостаточность (ХФПН) в основной группе составила 11 (18,9 %) и 7 (29,2 %) в группе сравнения ($p=0,473$), что свидетельствовало о своевременном проведении профилактики ХФПН у женщин основной группы. Удельный вес врожденных пороков развития (ВПР) плода и новорожденного составил 12,1 % у женщин, принимающих противоэпилептические лекарственные препараты, и 16,7 % у женщин с безмедикаментозной ремиссией и статистически значимо не различался ($p=0,579$). В основной группе проведена операция кесарева сечения в 49 (84,5 %) случаях, группе сравнения – 18 (75,0 %), родоразрешение через естественные родовые пути – 9 (15,5 %) и 6 (25,0 %) соответственно, срок гестации составил 269,5 (261,5; 274) и 273,0 (271,0; 274,0) дней. По данным показателей между группами также не выявлено различий ($p>0,05$).

Ключевые слова: эпилепсия, осложнение беременности, исходы беременности, противоэпилептические препараты.

Введение. Эпилепсия – заболевание головного мозга, характеризующееся повторными эпилептическими приступами, возникающими в результате патологической избыточной или синхронной нейрональной активности головного мозга.

Отдельное место занимает проблема беременности и эпилепсии, так как в настоящее время в мире насчитывается около 15 миллионов женщин детородного возраста больных эпилепсией [1]. Несмотря на диагноз, большинство женщин с эпилепсией планируют создание семьи и последующее деторождение.

Появление новых лекарственных препаратов, высокая информированность населения о возможностях безопасного планирования и ведения беременности привели к значительному росту количества беременностей у женщин с эпилепсией: по сравнению в 80-годами прошлого века, в настоящее время количество беременных с эпилепсией возросло в четыре раза. На современном этапе 0,3–0,7 % от всех беременностей составляют женщины больные эпилепсией, и это огромное количество [2, 3].

Изменения в обмене веществ на фоне беременности в некоторых случаях приведут к срыву длительной ремиссии. Женщина больная эпилепсией с некупированными припадками имеет риск обострения эпилепсии в три-четыре раза больше, по сравнению с женщиной, находящейся в длительной ремиссии [4]. По сравнению с беременными, находящимися в ремиссии, пациентки с фармакорезистентной эпилепсией подвержены большим рискам, так у каждой четвертой будет ухудшение состояния в виде значительного увеличения частоты и интенсивности припадков [5]. Генерализованные (большие) тонико-клонические приступы у беременных являются непосредственной угрозой жизни матери, а сопряженные с приступом длительные мышечные спазмы и падения часто приводят к преждевременным родам. Кроме того, большие приступы ведут к гипоксическо-ишемическому поражению плода, так как изменения в гемодинамике матери на фоне приступа ощутимо сказываются на фето-плацентарном кровообращении.

Наиболее неблагоприятным вариантом является развитие эпилептического статуса у беременной. Согласно Dupont S. et al. (2021 г.), риск развития эпилептического статуса у беременной с эпилепсией составляет около 2 %.

Эпилептически статусы губительно сказываются как на здоровье матери, так и на здоровье плода.

В силу своих естественных особенностей (усиленное дыхание, боль, стресс) родовая деятельность у женщины с эпилепсией тоже сопряжена с риском развития припадков. Так, около 2 % родов у беременных с эпилепсией сопровождаются развитием эпилептических приступов, что ставит под угрозу как жизнь матери, так и плода. В силу того, что предикторы развития эпилептического приступа в ходе родов в настоящее время не установлены, подавляющее большинство женщин с эпилепсией родоразрешают при помощи кесарева сечения [6]. Высокая актуальность проблемы беременности и эпилепсии хорошо видна в таком социально значимом аспекте, как материнская смертность. Согласно международным данным, смертность у беременных с эпилепсией в 10 раз превосходит аналогичный показатель у здоровых женщин [3].

Несмотря на достижения современной медицинской науки, по-прежнему остается открытым ряд важных вопросов о влиянии эпилепсии на течение и исходы беременности, в том числе принимаемых ПЭЛП, о факторах и предикторах неблагоприятного течения эпилепсии у беременной, встречаемость врожденных пороков развития у детей, рожденных от женщин с эпилепсией.

Цель исследования: провести анализ осложнений и исходов беременности у женщин с эпилепсией.

Материал и методы исследования. Для проведения ретроспективного анализа использованы данные 82 историй родов женщин с эпилепсией (форма №096/у) РНПЦ «Мать и дитя» за 2018–2022 гг. Проведен анализ течения беременности и родов у 58 женщин с эпилепсией, принимавших противоэпилептические препараты во время беременности – основная группа (ОГ), группа сравнения (ГС) – 24 беременные женщины с безмедикаментозной ремиссией эпилепсии.

Статистическую обработку полученных данных проводили с помощью компьютерной базы данных MS Excel, пакета прикладных программ «Statistica 10.0». Качественные показатели представлены частотами и процентами в группе. При исследовании таблиц сопряженности использовался критерий хи-квадрат Пирсона. Сравнение количественных показателей проводилось с помощью критерия Манна–Уитни в случае двух групп.

Различия между величинами считали значимыми при величине ошибки менее 5 % ($p < 0,05$).

Результаты исследования и обсуждение. Возраст беременных женщин ОГ составил 27,0 (25,0; 31,0) лет и 29,0 (23,8; 32,8) лет ГС. Показатели массы тела и ИМТ исследуемых групп соответствовали нормативным значениям для беременных женщин в соответствии со сроком гестации и составили 73,5 (63,3; 84,8) кг и 73,3 (65,0; 84,8) кг, 25,9 (23,3; 30,1) кг/см² и 25,6 (23,7; 29,2) кг/см² соответственно. Группы были сопоставимы по возрастному составу и антропометрическим данным ($p > 0,05$).

Женщины ОГ состояли в браке в большинстве случаев – 48 (82,8 %), одинокие или не состоящие в браке составили 10 (17,2 %) случаев, в ГС 20 (83,3 %) и 4 (16,6 %) соответственно, то есть семейное положение каждой шестой женщины с эпилепсией было не полным.

Отягощенный наследственный анамнез по заболеванию эпилепсией в семье в обеих группах исследования встречался в единичном случае.

В одном случае установлено наследование эпилепсии ребенком от первых родов у женщины ОГ с эпилептическим синдромом. Дебют заболевания у ребенка пришелся на возраст 3 года.

Наряду с тератогенным воздействием противоэпилептических препаратов в раннем сроке беременности отмечено тератогенное воздействие никотина у 4 (6,9 %) женщин с хронической никотиновой интоксикацией.

Повторная беременность была у половины женщин проанализированных групп, из них повторнородящие составили 22 (37,9 %) в ОГ и 12 (50,0 %) в ГС.

Анализ акушерско-гинекологического анамнеза показал, что сравниваемые группы не различались по частоте аборт/вакуум-аспирации, неразвивающейся беременности, самопроизвольного выкидыша ($p>0,05$).

Из анамнеза жизни женщин ОГ установлено, что впервые проявление эпилептических приступов наблюдалось в возрасте 14,0 (12,0; 19,0) лет. У женщин ГС дебют эпилептических приступов приходился на возраст 15,5 (4,3; 18,3) лет.

Этиология заболевания имеет большое значение при установлении диагноза. В ОГ в 7 (12,1 %) случаях отмечалась связь начала эпилептических приступов с черепно-мозговой травмой (ЧМТ), в том числе у одной женщины в 19 недель настоящей беременности в результате дорожно-транспортного происшествия (тяжелая сочетанная открытая ЧМТ, диффузно-аксональное повреждение мозга тяжелой степени, травматическое САК). ЧМТ после падения, связанного с судорогами, была получена 2 женщинами с эпилепсией (3,4 %), в том числе в одном случае во время настоящей беременности. Падения во время беременности, связанные с судорогами, кроме ЧМТ, могут привести к тупой травме матки и, таким образом, повлиять на плод.

Также имел место случай проявления приступов эпилепсии, связанный с последствием эклампсии во время предыдущей беременности. Прослеживалась связь дебюта эпилептических приступов с последствиями поражения центральной нервной системы (ЦНС) и головного мозга (ГМ): тромбоз сагиттального, левого поперечного, сигмовидного синусов (вторичные венозные мультифакторные инфаркты мозга с формированием рубцово-атрофических изменений в левой лобной височной области ГМ); объемное образование правой височной доли; астроцитомы; врожденный порок развития (ВПР) головного мозга; атрофическими изменениями в гемисфере ГМ; субарахноидальная ретроцеребеллярная ликворная киста; детский церебральный паралич (ДЦП) с левосторонней пирамидной недостаточностью; микроаденома гипофиза; имплантация стимулятора блуждающего нерва.

В ГС наличие ЧМТ составило 3 (12,5 %) случая, из них в одном случае в результате падения во время эпилептического приступа. В патогенезе эпилептических приступов у 4 женщин отмечено: перивентрикулярно-арахноидальная киста лобной области слева; состояние после удаления менингиомы теменной области слева (артерио-венозная мальформация правой гемисферы мозжечка, церебростенический синдром, состояние после декомпенсации мозга на уровне С₃–С₄, С₅–С₆, спондилодез титановыми имплантами с трансплантацией фрагментов аутокости с левосторонней пирамидальной недостаточностью, левосторонней гемигиперестезией); демиелинизирующее заболевание ЦНС с легкими глазодвигательными нарушениями, двусторонней пирамидальной недостаточностью, мешотчатая аневризма параклиноидного отдела левой ВСА без разрыва; врожденная аномалия ГМ (синдром Арнольда-Киари).

Учитывая, что фокальные приступы в подавляющем большинстве случаев не оказывают неблагоприятного действия на течение беременности и прогноз рождения ребенка, а генерализованные тонико-клонические судороги сопровождаются грубыми гипоксическими нарушениями и представляют серьезную опасность для здоровья матери и плода, необходимо большее внимание уделять женщинам с генерализованными тонико-клоническими судорогами.

На рисунке 1 представлено распределение беременных женщин исследуемых групп по типу эпилептических приступов.

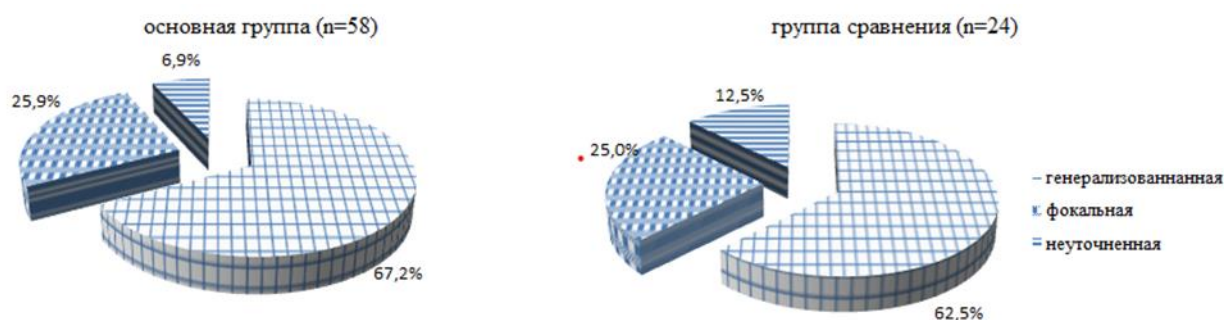


Рисунок 1 – Распределение беременных женщин исследуемых групп по типу эпилепсии

В ОГ подавляющее большинство составили пациенты с генерализованным типом эпилепсии – 39 (67,2 %), встречаемость фокального типа эпилепсии составила 15 (25,9 %) случаев, в 4 (6,9 %) отмечались единичные неуточненные эпилептические приступы, в том числе во время течения настоящей беременности. У пациенток с генерализованным типом эпилепсии в клинической картине были генерализованные тонико-клонические приступы, в некоторых случаях полиморфные, в сочетании с комплексными парциальными, моторными, абсансами. При выявлении степени частоты приступов оценивали только частоту генерализованных тонико-клонических приступов: частые составили 4 (10,3 %) случая, средней частоты – 5 (12,8 %), редкие – 30 (76,9 %).

В ГС генерализованный тип эпилепсии составил 15 (62,5 %) случаев, фокальный – 6 (25,0 %) и 3 (12,5 %) неуточненный, в том числе единичный эпилептический приступ, а также расстройство сознания неуточненного генеза (эпизодическая головная боль). По частоте генерализованные тонико-клонические приступы исследуемой группы расценивались как редкие в 100 % случаев.

Основным генетически детерминированным фактором развития эпилепсии является предрасположенность нейронов к избыточной синхронизации ритмической активности. Этиология эпилепсии от самого начала заболевания имеет немаловажное значение с точки зрения лечения пациентов.

На рисунке 2 представлено распределение беременных женщин исследуемых групп по форме эпилепсии. По этиологии в ОГ чаще встречалась идиопатическая форма эпилепсии, которая составила 23 (39,7 %) случая, структурная – 16 (27,6 %), криптогенная – 19 (32,7 %), но это не означает, что каждый случай заболевания относится только к одной из указанных форм. В ГС идиопатическая форма эпилепсии составила 9 (37,5 %) случаев, структурная – 5 (20,8 %), криптогенная – 10 (41,7 %).

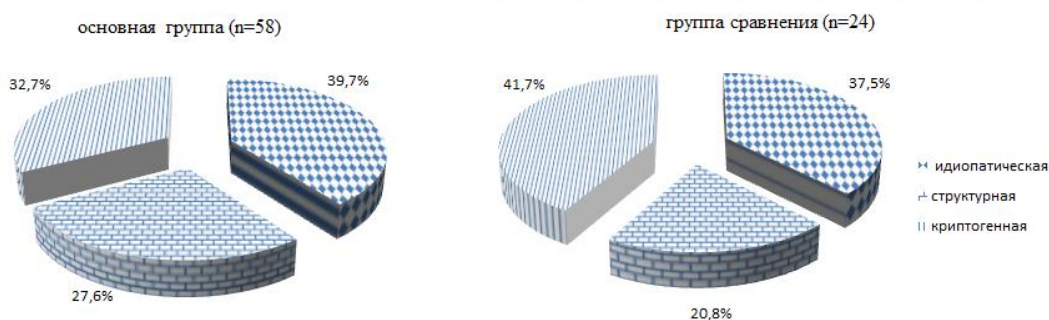


Рисунок 2 – Распределение пациенток по этиологической форме эпилепсии

Немаловажное значение при наличии эпилепсии имеет сочетанная иная соматическая патология, присутствующая у 54 (93,1 %) беременных женщин ОГ и 21 (87,5 %) ГС. В ОГ чаще всего встречались заболевания органов зрения – 29 (50,0 %)

случаев, сердечно-сосудистой системы – 22 (37,9 %), в том числе хроническая и гестационная артериальная гипертензия (АГ) – 16 (27,6 %), эндокринная патология – 12 (20,7 %) (заболевания щитовидной железы, нарушение жирового обмена, сахарный диабет (СД), гестационный (ГСД)). Инвалидность имели 6 (10,3 %) беременных женщин, в том числе 4 (6,9 %) с последствиями раннего органического поражения ЦНС: умеренная умственная отсталость органического генеза; лёгкое когнитивное расстройство; органическое расстройство личности с когнитивными нарушениями; ДЦП с левосторонней пирамидной недостаточностью (последствия эклампсии).

В ГС также чаще встречались заболевания органов зрения – 15 (62,5 %) случаев, сердечно-сосудистой системы – 10 (41,7 %), эндокринной патологии – 6 (25,0 %). Инвалидность имели 2 (8,3 %) беременные женщины: умеренная умственная отсталость органического генеза; умеренная умственная отсталость с нарушением поведения.

В исследуемых группах в большинстве случаев встречались сочетания более двух нозологий.

При проведении анализа осложнений настоящей беременности у женщин установлено, что чаще осложненное течение беременности в исследуемых группах диагностировалось в I триместре. В таблице приведена характеристика осложнений беременности у пациенток проанализированных групп.

Как следует из данных, представленных в таблице, анализируемые группы статистически значимо не различались между собой по выявленным осложнениям беременности ($p > 0,05$).

Лидирующие позиции осложнений беременности в анализируемых группах занимала анемия беременных – 33 (59,6 %) и 8 (33,3 %) соответственно и угроза прерывания беременности – 23 (39,7 %) и 8 (33,3 %).

Женщины с эпилепсией подвержены высокому риску развития фетоплацентарной недостаточности. ХФПН выявлена у 11 (18,9 %) женщин, принимающих ПЭЛП, и 7 (29,2 %) с безмедикаментозной ремиссией, что свидетельствовало о своевременном проведении профилактики ХФПН у женщин ОГ.

Выявлен высокий удельный вес кольпита – 31,0 % и 29,2 % и ОРВИ/ОРИ – 24,1 % и 25 % в исследуемых группах.

По данным ультразвукового исследования I-го триместра ВПР выявлен у 3 (5,2 %) женщин ОГ (атрезия двенадцатиперстной кишки и 2/58 врожденных порока сердца (ВПС): полный порок сердца (атриовентрикулярный септальный дефект) и рабдомиома левого желудочка), удельный вес ВПС, которые не диагностировались в I триместре беременности, составил 6,9 %.

Таблица 1 – Характеристика осложнений беременности у пациенток проанализированной группы, n (%)

Осложнение беременности	ОГ, n=58	ГС, n=24	p
Угроза прерывания беременности	23 (39,7)	8 (33,3)	0,592
Рвота беременных	7 (12,1)	3 (12,5)	0,957
Анемия беременных	33 (59,6)	8 (33,3)	0,053
ХФПН, ХВГП	11 (18,9)	7 (29,2)	0,473
ЗРП	7 (12,1)	1 (4,2)	0,273
Многоводие	5 (8,6)	1 (4,2)	0,482
Маловодие	1 (1,7)	1 (4,2)	0,515
Кольпит	18 (31,0)	7 (29,2)	0,868
Бессимптомная бактериурия	7 (12,1)	5 (20,8)	0,307
Истмико-цервикальная недостаточность	3 (5,2)	–	0,257
Преэклампсия	1 (1,7)	2 (8,3)	0,147

Продолжение таблицы 1

Осложнение беременности	ОГ, n=58	ГС, n=24	p
Гестационная АГ	6 (10,3)	1 (4,2)	0,363
ОРВИ/ОРИ	14 (24,1)	6 (25,0)	0,935
Коронавирусная инфекция	11 (19,0)	2 (8,3)	0,158
ГСД	1 (1,7)	2 (8,3)	0,147
Гестационный пиелонефрит	5 (8,6)	2 (8,3)	0,967
Инфекция мочевыводящих путей	2 (3,4)	1 (4,2)	0,887
Отеки беременных	3 (5,2)	–	0,257
ВПР	7 (12,1)	4 (16,7)	0,579

В ГС в I триместре у одного плода диагностирована спинальная грыжа крестцово-копчикового отдела позвоночника и врожденная атрезия слухового прохода с гипоплазией ушной раковины справа, ВПС у плода выявлен в двух случаях после рождения.

Таким образом, удельный вес ВПР плода и новорожденного составил 12,1 % у женщин, принимающих ПЭЛП, и 16,7 % у женщин с безмедикаментозной ремиссией.

При ведении беременности остается дискуссионным вопрос о том, что эпилептические приступы, особенно судорожные, являются более опасными для матери и плода, чем тератогенное действие ПЭЛП.

Стационарное лечение в неврологическом отделении проходили 10 (17,2 %) пациенток ОГ в связи с фармакорезистентным течением эпилепсии и учащением приступов во время беременности, эпилептическим синдромом, в отделении патологии беременности 18 (31 %). Увеличение дозы ПЭЛП было показано в 6 (10,3 %) случаях, снижение в связи со стойкой медикаментозной ремиссией в 14 (24,1 %). Коррекция доз и/или смена ПЭЛП проводилась в каждом конкретном случае в соответствии с клинической картиной эпилепсии и учетом динамики по данным ЭЭГ.

На рисунке 3 представлены фармакологические препараты, применяемые для лечения эпилепсии у пациенток основной группы.

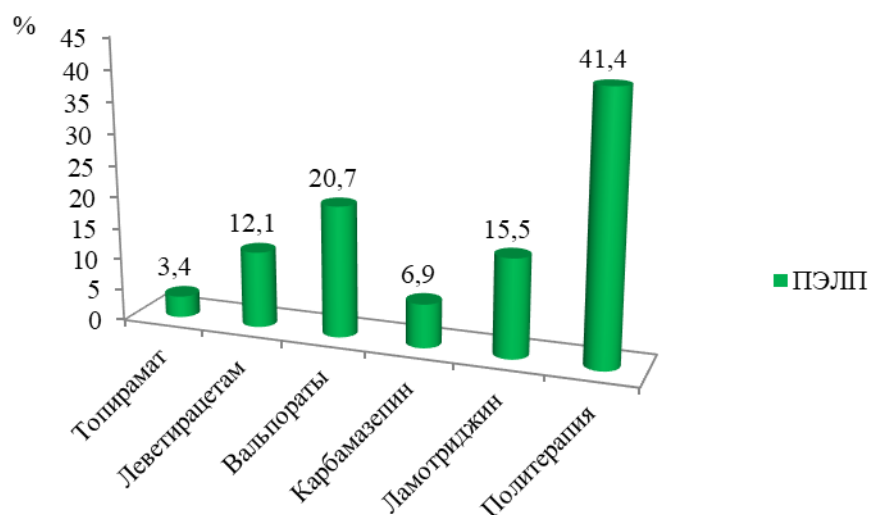


Рисунок 3 – Частота использования противоэпилептических препаратов в основной группе

Монотерапия беременным женщинам с эпилепсией проводилась в 32 (58,6 %) случаях. Наиболее часто при лечении эпилепсии применялись ПЭЛП, содержащие вальпроовую кислоту – 12 (20,7 %), ламотриджин – 9 (15,5 %). Политерапия была показана в 24 (41,4 %) случаев.

На фоне проводимого лечения эпилепсии перед родоразрешением у женщин ОГ учитывалась стабильность клинической картины и наличие положительной динамики по данным ЭЭГ, эпилептичность присутствовала в 29 (50 %) случаев. В ОГ проведена операция кесарева сечения в 49 (84,5 %) случаях, в ГС – 18 (75,0 %) ($p=0,303$), родоразрешение через естественные родовые пути – 9 (15,5 %) и 6 (25,0 %) соответственно, срок гестации составил 269,5 (261,5; 274) и 273,0 (271,0; 274,0) дней. При родоразрешении через естественные родовые пути в двух случаях в ОГ и в двух случаях в ГС применяли метод индукции с применением обезболивания (эпидуральная анестезия).

Досрочное родоразрешение проводится при серийных эпилептических приступах или при эпилептическом статусе. Операция кесарева сечение в сроке гестации 245,0 (236,0; 248,0) дней проведена 7 (12,1 %) женщинам ОГ по следующим показаниям: ХФПН в стадии декомпенсации в двух случаях и по одному случаю учащения приступов на фоне увеличения дозы противосудорожных препаратов, преэклампсии тяжелой степени, центрального предлежания плаценты, приращения плаценты, дважды оперированной матки, преждевременного излития околоплодных вод. Преждевременные роды через естественные родовые пути произошли в единственном случае (пролабирование плодного пузыря). В ГС выявлен 1 (4,2 %) случай досрочного родоразрешения у пациентки с преэклампсией тяжелой степени в сроке гестации 211 дней. По частоте преждевременных родов между ОГ и ГС не было выявлено статистически значимых различий ($p=0,273$).

Таким образом, показанием для операции кесарева сечение в большинстве случаев у женщин с эпилепсией явилось сочетание соматической и акушерской патологии.

Заключение. Влияние эпилепсии на течение беременности нужно рассматривать с точки зрения частоты и тяжести эпилептических приступов и последствий для матери и плода. Немаловажное значение при наличии эпилепсии имеет сочетанная соматическая патология, в том числе заболевания сердечно-сосудистой системы. Ведение беременных женщин с эпилепсией требует комплексного подхода в связи с высоким риском развития фетоплацентарной недостаточности, преэклампсии и невынашивания.

По частоте осложнения беременности и исходов родов женщины с безмедикаментозной ремиссией эпилепсии не отличаются от женщин, принимающих ПЭП.

Эпилепсия не является противопоказанием для родов через естественные родовые пути при условии проведения анестезии во время родов.

Показания к кесареву сечению должны быть ограничены возникновением частых тонико-клонических судорог или других видов судорог, которые могут нарушить течение родов.

Литература

1. Tomson, T., Battino, D., Bromley, R., Kochen, S., Meador, K., Pennell, P., Thomas S.V. Management of epilepsy in pregnancy: a report from the International League Against Epilepsy Task Force on Women and Pregnancy / T. Tomson [et al.] // *Epileptic Disord.* – 2019. – 21(6). – P. 497–517.
2. Li, Yi, Meador K. J. Epilepsy and pregnancy / Li [et al.] // *Continuum.* – 2022. – 28(1). – P. 34–54.
3. Косимхожиева, Ф.Т. Беременность и эпилепсия / Ф.Т. Косимхожиева // *Экономика и социум.* – 2022. – №11(102)-1. – С. 676–680.
4. Vajda, F. J. E. Predicting epileptic seizure control during pregnancy / T.J. O'Brien, J.E. Graham [et al.] // *Epilepsy Behavior.* – 2018. – Vol. 78. – P. 91–95.
5. Dupont, S. and Vercueil L. Epilepsy and pregnancy: What should the neurologists do? / S. Dupont, L. Vercueil // *Revue Neurologique.* – 2021. – 177(3). – P. 168–179.
6. Thangaratinam, S. Prediction of complications in early-onset preeclampsia (PREP): development and external multinational validation of prognostic models / S. Thangaratinam, J. Allotey [et al.] // *BMC Medicine.* – 2017. – 15(1):68. – DOI/10.1186/s12916-017-0827-3.

INFLUENCE OF EPILEPSY ON THE COURSE AND OUTCOMES OF PREGNANCY

Vasiliev S.¹, Darmayan N.¹, Buryak D.², Yurkevich T.¹, Zaitsev I.³, Dziamidava R.¹, Zubovskaya E.¹, Smychkovich E.¹, Svinkovskaya T.³, Silyava V.¹

¹ Republican Scientific and Practical Center «Mother and Child»,

² Institute of Advanced Training and Retraining of Healthcare Personnel of Educational Institution «Belarusian State Medical University»,

³ Republican Scientific and Practical Center of Neurology and Neurosurgery, Minsk, Republic of Belarus

A retrospective analysis was conducted in 82 women with epilepsy. The course of pregnancy was analyzed in 58 women with epilepsy who took antiepileptic drugs during pregnancy – the main group, the comparison group – 24 pregnant women with drug-free remission of epilepsy. The etiology, pathogenesis, type and form of epilepsy were examined in the study groups. In the presence of epilepsy, other concomitant somatic pathology was present in 54 (93,1 %) pregnant women of the main and 21 (87,5 %) comparison groups, and the analyzed groups did not differ in terms of the two factors ($p=0,409$). There were no statistically significant differences between the groups in the incidence of anemia in pregnant women (59,6 % and 33,3 % ($p=0,053$), threatened miscarriage 39,7 % and 33,3 % ($p=0,592$), fetal growth restriction 12,1 % and 4,2 % ($p=0,273$). Chronic placental insufficiency in the main group was 11 (18,9 %) and 7 (29,2 %) in the comparison group ($p=0,473$), which indicated timely prevention in women of the main group. The proportion of congenital malformations of the fetus and newborn was 12,1 % in women taking antiepileptic drugs and 16,7 % in women with drug-free remission and did not differ statistically significantly ($p=0,579$). In the main group, cesarean section was performed in 49 (84,5 %) cases, in the comparison group – 18 (75,0 %), vaginal delivery – 9 (15,5 %) and 6 (25,0 %), respectively, gestational age was 269,5 (261,5; 274,0) and 273,0 (271,0; 274,0) days. There were also no differences between the groups in these indicators ($p>0,05$).

Keywords: epilepsy, pregnancy complication, pregnancy outcomes, antiepileptic drugs.

Поступила 30.09.2024

УДК 618.2-06:616.12-008.331.3

<https://doi.org/10.63030/2307-4795/2024.17.A.03>

ГЕМОДИНАМИЧЕСКИЕ ПОКАЗАТЕЛИ У ЖЕНЩИН С ГИПЕРТЕНЗИВНЫМИ РАССТРОЙСТВАМИ ВО ВРЕМЯ БЕРЕМЕННОСТИ

Васильев С.А., Виктор С.А., Ващилина Т.П., Ковалькова Е.В., Авер Ж.К., Сегень Ж.Л.

Государственное учреждение

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

г. Минск, Республика Беларусь

Резюме. Проведен анализ артериального давления (далее – АД) и производных гемодинамических показателей у женщин гипертензией, существовавшей ранее ($n=40$) или вызванной беременностью ($n=40$) и 30 женщин без гипертензивных расстройств во время беременности. Установлено, что на этапе прегравидарной подготовки и в течение беременности рекомендуемые значения офисного и домашнего АД должны находиться в диапазоне оптимальных значениях АД, согласно современной классификации пороговых значений АД при оптимальном, повышенном давлении

и при гипертензии (ESH, 2024 г.). Артериальное давление, соответствующее повышенному давлению (120/70 мм рт. ст. и более), следует рассматривать как фактор риска развития гипертензивных расстройств во время беременности.

Ключевые слова: беременность, гипертензивные расстройства, гемодинамические показатели.

Введение. Гипертензивные расстройства во время беременности являются одной из наиболее важных проблем здравоохранения по причине высокой материнской и пренатальной заболеваемости и высокому риску отдаленных последствий как для матери, так и для ребенка [1, 2]. По данным Всемирной организации здравоохранения (далее – ВОЗ), гипертензивные расстройства занимают второе место среди непосредственных причин материнской смертности во всем мире (14,0 (11,1–17,4) %) [3].

Частота гипертензивных состояний у беременных колеблется от 10 до 20 % [3], в Республике Беларусь, по данным Государственной статистической отчетности, данный показатель в 2023 году составил 16,0 %. Согласно классификации Европейского общества по артериальной гипертензии (ESH, 2023), гипертензивные расстройства во время беременности подразделяются на 4 группы [4]:

- существовавшая ранее артериальная гипертензия (хроническая артериальная гипертензия (далее – ХАГ) – диагностируется до беременности или до 20 недель беременности и сохраняется более 6 недель после родов),
- гестационная артериальная гипертензия (далее – ГАГ) – развивается после 20 недель беременности и проходит в течение 6 недель после родов,
- преэклампсия,
- преэклампсия на фоне ХАГ.

Отдельно выделяют антенатально неклассифицируемую гипертензию, когда повышение АД диагностируется после 20 недель беременности и сохраняется более 6 недель после родов. Контроль АД в послеродовом периоде может помочь отифференцировать ГАГ от ХАГ [4]. Однако, учитывая более высокий риск развития преэклампсии у женщин с ХАГ, антенатально неклассифицируемой (ОШ 4,47, 95 % ДИ 1,16–12,63), чем у женщин с ГАГ (ОШ 0,76, 95 % ДИ 0,16–6,65), необходим поиск дополнительных диагностических критериев для дифференцировки артериальной гипертензии, возникающей после 20 недель беременности [5].

В настоящее время Европейским обществом по артериальной гипертензии (ESH, 2024 год) пересмотрены пороговые значения систолического АД (далее – САД) и диастолического АД (далее – ДАД) при оптимальном, повышенном давлении и при гипертензии в зависимости от способа измерения, данные представлены в таблице 1 [6].

Таблица 1 – Пороговые значения САД и ДАД при оптимальном, повышенном давлении и при гипертензии в зависимости от способа измерения согласно данным ESH, 2024 год [6]

Способы измерения АД	Не повышенное (оптимальное) АД	Повышенное АД	Гипертензия
Офисное АД (измеренное врачом в медицинском учреждении), мм рт. ст.	менее 120/70	120/70 и более – менее 140/90	более 140/90
Домашнее АД (измеренное пациентом в домашних условиях), мм рт. ст.	менее 120/70	120/70 и более – менее 135/85	более 135/85
Амбулаторное или суточное (24-часовое) мониторирование АД:			
среднее дневное, мм рт. ст.	менее 120/70	120/70 и более – менее 135/85	более 135/85
среднее ночное, мм рт. ст.	менее 110/60	110/60 и более – менее 120/70	более 120/70
среднее в течение суток, мм рт. ст.	менее 115/65	115/65 и более – менее 130/80	более 130/80

Данные пороговые значения рекомендуется учитывать на этапе прегравидарной подготовки и в течение беременности для постановки диагноза хроническая или гестационная АГ.

По результатам исследования Jung Y.M. et al (2022 г.) была установлена линейная зависимость между уровнем АД и риском комбинированной акушерской и перинатальной заболеваемости (преэклампсия, отслойка плаценты, мертворождение, преждевременные роды или маловесный к сроку гестации новорожденный). САД до беременности ≥ 130 мм рт. ст. значительно повышало риск комбинированной заболеваемости по сравнению с САД 110–119 мм рт. ст. (ОШ 1,68, 95 % ДИ 1,59–1,78). ДАД до беременности ≥ 85 мм рт. ст. также повышало риск неблагоприятных исходов по сравнению с ДАД 75–79 мм рт. ст. (ОШ 1,56, 95 % ДИ 1,42–1,72). Даже при оптимальных значениях АД более низкие значения АД ассоциировались со значительно более низким риском комбинированной заболеваемости (рисунок 1) [7].

Цель исследования: оценить гемодинамические показатели у женщин с гипертензией, существовавшей ранее или вызванной беременностью.

Материалы и методы. В проспективное исследование было включено 110 беременных женщины, получивших медицинскую помощь в отделениях государственного учреждения «Республиканский научно-практический центр «Мать и дитя». Были сформированы 3 группы в зависимости от наличия у беременных женщин гипертензии, существовавшей ранее или вызванной беременностью:

- группа 1 – беременные женщины с существовавшей ранее артериальной гипертензией (ХАГ, n=40);
- группа 2 – беременные женщины с гипертензией, вызванной беременностью (ГАГ) (n=40);
- группа 3 – группа сравнения – беременные женщины без гипертензивных расстройств с физиологически протекающей беременностью (n=30).

Характеристика беременных женщин групп исследования и их новорожденных детей представлена в таблице 2.

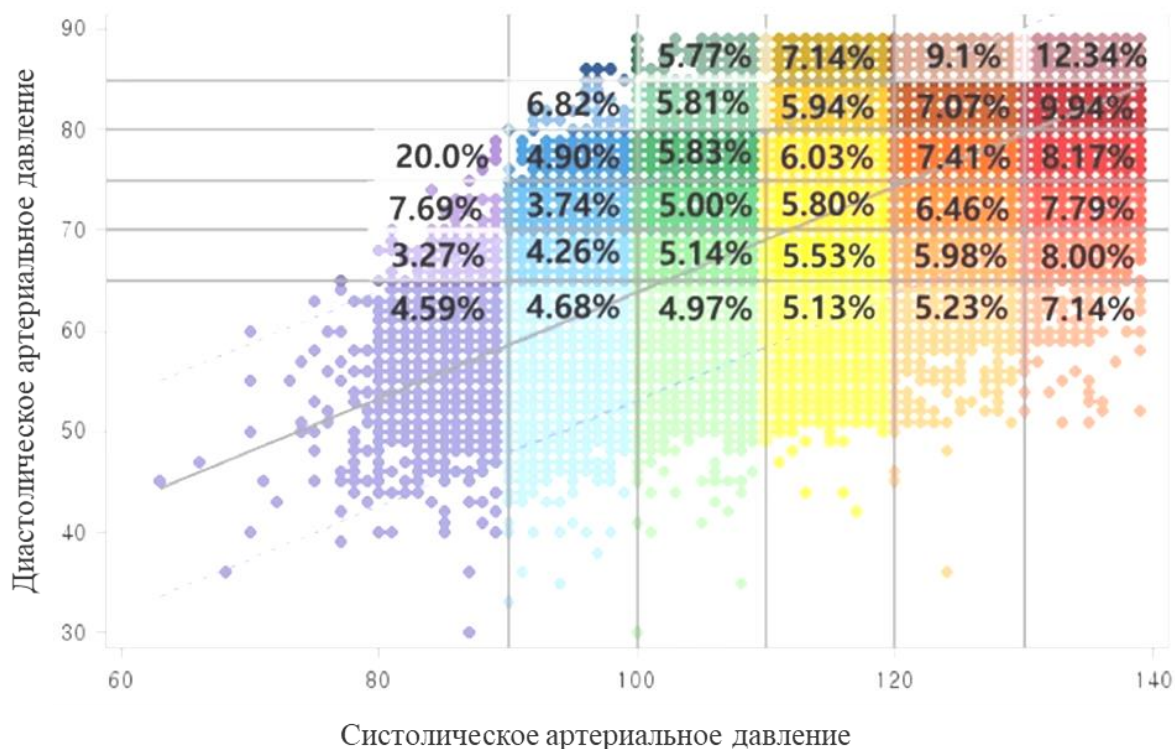


Рисунок 1 – Комбинированная акушерская и перинатальная заболеваемость в зависимости от распределения по уровню САД и ДАД по данным исследования Jung Y.M. et al (2022 г.) [7]

Таблица 2 – Характеристика беременных женщин групп исследования и их новорожденных детей, Ме (Q₁–Q₃) или абс. число (%)

Показатель	Группа 1 (n=40)	Группа 2 (n=40)	Группа 3 (n=30)	p
Возраст, лет	35 (31–39)	32 (26–36)	34 (26–37)	>0,05
Рост, см	165 (162–169)	166 (161–170)	164 (162–170)	>0,05
Масса тела до беременности, кг	89 (73–103)	70 (58–86)	59 (53–65)	<0,001
ИМТ до беременности, кг/м ²	32,3 (28,2–37,5)	25,4 (21,7–31,2)	21,5 (20,1–24,2)	<0,001
Гестационная прибавка массы тела (ГПМТ), кг	10 (7–14)	15 (11–20)	14 (11–17)	0,002
Беременность по счету: – первая, – вторая, – третья и более	11 (27,5) 13 (32,5) 16 (40,0)	50 (50,0) 7 (17,5) 13 (32,5)	13 (43,3) 7 (23,3) 10 (33,3)	>0,05
Роды по счету: – первые, – вторые, – третьи и более	14 (35,0) 16 (40,0) 10 (25,0)	26 (65,0) 8 (20,0) 6 (15,0)	14 (46,7) 9 (30,0) 7 (23,3)	>0,05
Отягощенный акушерский анамнез (медицинский аборт, самопроизвольный выкидыш, неразвивающаяся беременность)	16 (40,0)	15 (37,5)	2 (6,7)	0,005
Преэклампсия	5 (12,5)	10 (25,0)	0	0,010
Срок родоразрешения, дней	270 (264–276)	271 (268–277)	276 (271–281)	0,004
Преждевременные роды	5 (12,5)	2 (5,1)	0	>0,05
Метод родоразрешения: через естественные родовые пути кесарево сечение плановое кесарево сечение экстренное	16 (40,0) 18 (45,0) 6 (15,0)	16 (41,0) 14 (35,9) 9 (23,1)	16 (53,3) 9 (30,0) 5 (16,7)	>0,05
Пол новорожденного: мужской женский	15 (37,5) 25 (62,5)	19 (47,5) 21 (52,5)	12 (40,0) 18 (60,0)	>0,05
Масса тела новорожденного, г	3285 (2990–3465)	3280 (3090–3535)	3410 (3140–3800)	>0,05
Длина тела новорожденного, см	51 (50–53)	52 (52–54)	53 (52–54)	0,005
Окружность головы новорожденного, см	34 (33–35)	35 (34–35)	35 (34–36)	0,034
Окружность груди новорожденного, см	33 (32–34)	34 (33–34)	33 (33–34)	0,022

Беременные групп исследования были сопоставимы по возрасту и росту ($p > 0,05$). Для беременных женщин с гипертензивными расстройствами (группы 1 и 2) были характерны более высокие значения массы тела ($p < 0,001$) и ИМТ до беременности ($p < 0,001$), чем в группе сравнения. ГПМТ была ниже в группе 1 (10 (7–14) кг), однако при оценке ГПМТ относительно ИМТ до беременности статистически значимых различий выявлено не было ($p > 0,05$). При анализе акушерского анамнеза не было выявлено различий между исследуемыми группами по количеству беременностей и родов, однако отягощенный акушерский анамнез (медицинский аборт, самопроизвольный выкидыш, неразвивающаяся беременность) в группах 1 и 2 диагностировался статистически значимо чаще по сравнению с группой 3 ($p = 0,005$). Преэклампсия на фоне ХАГ была диагностирована в 5 (12,5 %) случаях и в 10 (25,0 %) случаях у женщин с гипертензией, вызванной беременностью.

Более низкая масса и длина тела, а также окружность головы новорожденного у женщин с гипертензивными расстройствами обусловлена меньшим сроком родоразрешения за счет преждевременных родов в 5 (10,3 %) случаях в группе 1 и в 2 (5,1 %) случаях в группе 2. Новорожденные от матерей с гипертензивными расстройствами во время беременности статистически значимо ($p=0,033$) чаще переводились в ОИТР (в 3 (7,5 %) случаях в группе 1 и в 2 (5,0 %) случаев в группе 2) и на 2-й этап выхаживания (в 11 (27,5 %) случаях в группе 1 и в 10 (25,0 %) случаях в группе 2) по сравнению с группой 3 (в 1 (3,3 %) случае новорожденный переведен на 2-й этап выхаживания).

В группах исследования проведена оценка АД до беременности и в I, II триместрах беременности (по данным анкетирования женщин и медицинской документации (обменной карты, форма №113/у-07)) и перед родоразрешением (по данным осмотра врача-терапевта). Проведен расчет производных показателей по формулам, представленным в таблице 3.

Статистическую обработку материала выполнили с использованием статистической программы «STATISTICA 10». Учитывая распределения некоторых признаков в группах исследования отличное от нормального (с учетом критериев Шапиро–Уилка, Колмогорова–Смирнова), использовали непараметрические методы статистики. Количественные показатели представлены в виде медианы (Me) и интерквартильного размах (Q_1 – Q_3). Для сравнения групп использовали непараметрический критерий Краскела–Уоллиса (H). Качественные показатели представлены в виде абсолютного значения и доли (n (%)); для сравнения качественных показателей в группах использовали критерий χ^2 Пирсона, при количестве ожидаемых наблюдений менее 10 рассчитывали критерий χ^2 с поправкой Йетса, менее 5 – точный критерий Фишера. Статистически значимыми принимали различия при $p<0,05$.

Таблица 3 – Производные гемодинамические показатели

Показатель	Формула
Среднее АД (далее – срАД), мм.рт.ст	$(2 \times \text{ДАД} + \text{САД}) / 3$
Пульсовое давление (далее – ПД), мм.рт.ст	$\text{САД} - \text{ДАД}$
Ударный объем (далее – УО), мл	$113,3 - (0,58 \times \text{ПД}) - (0,29 \times \text{ДАД}) - 9,4 \times \text{Р/МТ}$
Ударный индекс (далее – УИ), мл/м ²	$\text{УО} / \text{ППТ}$
Минутный объем сердца (далее – МОС), л/мин	$\text{ЧСС} \times \text{УО}$
Сердечный индекс (далее – СИ), л/мин×м ²	$\text{МОС} / \text{ППТ}$
Общее периферическое сопротивление сосудов (далее – ОПСС), $\text{дин} \times \text{с} \times \text{см}^{-5}$	$(\text{срАД} / \text{МОС}) \times 1332 \times 60$

Примечание: Р – рост беременной женщины, МТ – масса тела на момент расчета показателя, ППТ – площадь поверхности тела ($\text{ППТ} = \sqrt{\text{Р} \times \text{МТ} / 3600}$), ЧСС – частота сердечных сокращений

Результаты исследования. В таблице 4 представлены значения АД и производных гемодинамических показателей до беременности и в I и II триместрах беременности у женщин исследуемых групп.

Таблица 4 – Значения АД у женщин исследуемых групп до беременности и в I и II триместрах беременности, Me (Q_1 – Q_3)

Показатель	Группа 1	Группа 2	Группа 3	p
До беременности:				
САД, мм.рт.ст	130 (128–130)	120 (118–120)	113 (110–115)	<0,001
ДАД, мм.рт.ст	80 (80–88)	80 (73–80)	70 (60–70)	<0,001
срАД, мм.рт.ст	97 (97–101)	93 (88–93)	81 (77–85)	<0,001
ПД, мм.рт.ст	50 (40–50)	40 (40–47)	43 (40–50)	0,358

Продолжение таблицы 4

Показатель	Группа 1	Группа 2	Группа 3	р
I триместр беременности:				
САД, мм.рт.ст	125 (120–129)	120 (118–120)	115 (110–120)	<0,001
ДАД, мм.рт.ст	80 (80–80)	80 (73–80)	70 (60–80)	0,016
срАД, мм.рт.ст	94 (93–97)	93 (87–93)	83 (77–93)	0,001
ПД, мм.рт.ст	43 (40–50)	40 (40–45)	43 (40–50)	0,424
II триместр беременности:				
САД, мм.рт.ст	130 (125–136)	120 (120–125)	115 (110–120)	<0,001
ДАД, мм.рт.ст	82 (80–88)	80 (80–80)	70 (65–80)	0,001
срАД, мм.рт.ст	98 (94–103)	93 (93–95)	83 (82–93)	<0,001
ПД, мм.рт.ст	45 (43–50)	40 (40–45)	40 (40–50)	0,090

У женщин с установленным диагнозом «ХАГ» значения систолического, диастолического и среднего АД были выше во всех анализируемых периодах ($p<0,001$). У женщин с ГАГ, начиная с прегравидарного периода и в течение I и II триместров беременности, средние значения систолического и диастолического значения статистически значимо не отличались от значений данных показателей в группе 3 ($p_{2-3}>0,05$), однако находились в диапазоне повышенного АД согласно классификации ESH 2024 года (120/70 мм рт. ст. и более). У беременных группы сравнения АД находилось в диапазоне оптимального (не повышенного) АД (менее 120/70 мм рт. ст.). Среднее АД также было выше у беременных с гипертензивными расстройствами во время беременности ($p<0,001$), а статистически значимых различий по уровню ПД в группах исследования выявлено не было.

В III триместре беременности средние значения систолического, диастолического, среднего и пульсового АД в группах 1 и 2 были статистически значимо выше по сравнению с группой 3. Значения АД у женщин с ХАГ и ГАГ были сопоставимы ($p>0,05$). Данные представлены в таблице 5.

Таблица 5 – Значения АД и производных гемодинамических показателей у женщин исследуемых групп в III триместре беременности, Ме (Q_1 – Q_3)

Показатель	Группа 1	Группа 2	Группа 3	р
САД, мм.рт.ст	129 (120–139)	130 (126–140)	120 (110–125)	<0,001
ДАД, мм.рт.ст	85 (70–90)	83 (80–90)	75 (70–80)	<0,001
срАД, мм.рт.ст	97 (91–106)	100 (95–105)	90 (83–93)	<0,001
ПД, мм.рт.ст	45 (40–55)	50 (40–55)	40 (40–45)	0,024
УО, мл	72,4 (69,7–74,5)	68,9 (65,9–72,6)	68,5 (67,5–71,6)	0,001
УИ, мл/м ²	33,9 (32,1–35,9)	35,3 (32,9–36,7)	38,3 (35,8–39,8)	<0,001
МОС, л/мин	5,8 (5,5–6,1)	5,4 (5,0–5,7)	5,3 (5,0–5,5)	<0,001
СИ, л/мин×м ²	2,8 (2,6–2,9)	2,7 (2,6–3,0)	2,9 (2,6–3,1)	0,177
ОПСС, дин×с×см ⁻⁵	1320,9 (1270,8–1423,1)	1462,7 (1338,9–1641,7)	1352,5 (1214,7–1479,8)	0,002

В III триместре беременности для женщин с ХАГ было характерно увеличение УО по сравнению с группой 2 ($p_{1-2}=0,004$) и группой 3 ($p_{1-3}=0,010$); увеличение МОС по сравнению с группой 2 ($p_{1-2}<0,001$) и группой 3 ($p_{1-3}<0,001$). При этом статистически значимых различий по УО и МОС у женщин с ГАГ и без гипертензивных расстройств выявлено не было. УИ у женщин с гипертензивными расстройствами во время беременности снижался по сравнению

с группой 3 ($p_{1-3}<0,001$, $p_{2-3}=0,001$); СИ статистически значимо не различался между группами исследования.

Для беременных с ГАГ было характерно увеличение ОПСС по сравнению с беременными с ХАГ ($p_{1-2}=0,006$) и группы сравнения ($p_{2-3}=0,016$).

Следовательно, дополнительными дифференциально диагностическими критериями при постановке диагноза ХАГ могут являться более высокие значения УО, МОС, а в пользу ГАГ будет свидетельствовать увеличение ОПСС в III триместре беременности.

Заключение

На основе проведенного исследования можно сделать следующие выводы:

1. На этапе прегравидарной подготовки и в течение беременности рекомендуемые значения офисного и домашнего АД должны находиться в диапазоне оптимальных значений АД согласно современной классификации пороговых значений АД при оптимальном, повышенном давлении и при гипертензии (ESH, 2024 г.).

2. Артериальное давление, соответствующее повышенному давлению согласно классификации ESH 2024 г. (120/70 мм рт. ст. и более), следует рассматривать как фактор риска развития гипертензивных расстройств во время беременности.

3. Дополнительный мониторинг гемодинамических показателей (ударный объем, минутный объем сердца, общее периферическое сопротивление сосудов) может позволить выявить женщин с гипертензивными расстройствами во время беременности и провести дифференциальную диагностику между хронической и гестационной артериальной гипертензией.

Литература

1. Slade, L.J., Mistry, H.D., Bone, J.N. American College of Cardiology / American Heart Association blood pressure categories – a systematic review of the relationship with adverse pregnancy outcomes [published online ahead of print, 2022 Oct 11] / L.J. Slade [et al.] // Am J Obstet Gynecol. – 2022. – S0002-9378(22)00808-0. – doi:10.1016/j.ajog.2022.10.004.
2. Maducolil, M.K., Obaidly, S., Olukade, T., Salama, H., Qubaisi, M., Rifai, H. Maternal characteristics and pregnancy outcomes of women with chronic hypertension: a population-based study / M.K. Maducolil [et al.] // J Perinat Med. – 2020. – 48(2):139–143. – doi:10.1515/jpm-2019-0293.
3. Say, L., Chou, D., Gemmill, A., et al. Global causes of maternal death: a WHO systematic analysis / L. Say [et al.] // Lancet Glob Health. – 2014. – 2(6):e323–e333. – doi:10.1016/S2214-109X(14)70227-X/.
4. Mancia, G., Kreutz, R., Brunström, M. 2023 ESH Guidelines for the management of arterial hypertension The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension: Endorsed by the International Society of Hypertension (ISH) and the European Renal Association (ERA) [published correction appears in J Hypertens. 2024 Jan 1;42(1):194. doi: 10.1097/HJH.0000000000003621] / G. Mancia [et al.] // J Hypertens. – 2023. – 41(12):1874–2071. – doi:10.1097/HJH.0000000000003480.
5. Виктор, С.А. Структурный анализ гипертензивных расстройств во время беременности по данным РНПЦ «Мать и дитя» / С.А. Виктор, Т.П. Ващилина, В.Л. Семенчук, О.С. Сушкова // Тезисы XI съезда акушеров-гинекологов и неонатологов Республики Беларусь, Минск, 28 октября 2022 г. – Минск, 2022. – С. 43–45.
6. McEvoy, J.W., McCarthy, C.P., Bruno, R.M. ESC Scientific Document Group. 2024 ESC Guidelines for the management of elevated blood pressure and hypertension / J.W. McEvoy [et al.] // Eur Heart J. – 2024 Aug 30. – ehae178. – doi: 10.1093/eurheartj/ehae178. Epub ahead of print. PMID: 39210715.
7. Jung, Y.M., Oh, G.C., Noh, E. Pre-pregnancy blood pressure and pregnancy outcomes: a nationwide population-based study / Y.M. Jung [et al.] // BMC Pregnancy Childbirth 22, 226. – 2022. – <https://doi.org/10.1186/s12884-022-04573-7>.

HEMODYNAMIC PARAMETERS IN WOMEN WITH HYPERTENSIVE DISORDERS DURING PREGNANCY

Vasiliev S.A., Viktor S.A., Vashchilina T.P., Kovalkova E.V., Aver J.K., Segen J.L.

*Republican Scientific and Practical Center «Mother and Child»,
Minsk, Republic of Belarus*

An analysis of blood pressure (hereinafter referred to as BP) and derived hemodynamic parameters was performed in women with hypertension that existed previously (n=40) or was caused by pregnancy (n=40) and 30 women without hypertensive disorders during pregnancy. It was established that at the stage of pre-pregnancy preparation and during pregnancy, the recommended values of office and home BP should be in the range of optimal BP values according to the modern classification of BP threshold values for optimal, elevated pressure and hypertension (ESH, 2024). Blood pressure corresponding to elevated pressure (120/70 mm Hg and higher) should be considered as a risk factor for the development of hypertensive disorders during pregnancy.

Keywords: pregnancy, hypertensive disorders, hemodynamic parameters.

Поступила 27.09.2024

УДК 618.14-006-089.168:618.179(048.8)
<https://doi.org/10.63030/2307-4795/2024.17.A.04>

РЕПРОДУКТИВНАЯ ФУНКЦИЯ У ЖЕНЩИН ПОСЛЕ ОРГАНОСОХРАНЯЮЩЕГО ЛЕЧЕНИЯ ПО ПОВОДУ АТИПИЧЕСКОЙ ГИПЕРПЛАЗИИ И НЕИНВАЗИВНОГО ВЫСОКОДИФФЕРЕНЦИРОВАННОГО РАКА ЭНДОМЕТРИЯ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

Ващилина Т.П., Сушкова О.С., Денисевич Т.В., Виктор С.А.,
Васильева Е.Н., Замаро И.И., Роздяловская Т.В.

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

Резюме. В статье представлен анализ литературы, посвященный репродуктивной функции у женщин с атипической гиперплазией эндометрия (АГЭ) и неинвазивным высокодифференцированным раком эндометрия (НВЭР), этапы диагностики, лечения и возможности восстановления фертильности. Согласно опубликованным исследованиям, органосохраняющее лечение с сохранением репродуктивной функции возможно для женщин репродуктивного возраста с АГЭ и НВЭР, однако остается ряд вопросов, требующих дальнейшего изучения. Требуют уточнения показания и противопоказания для использования вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ), а также эффективные модифицированные программы, способные обеспечить наступление беременности у данной категории женщин. В научных публикациях в основном представлены данные о частоте наступления беременности и исходы беременности, однако полностью отсутствует информация об особенностях течения, тактике ведения беременности и родоразрешения, осложнениях, о течении послеродового периода у данной категории женщин.

Ключевые слова: атипическая гиперплазия эндометрия, неинвазивный высококодифференцированный рак эндометрия, органосохраняющее лечение, беременность, роды, осложнения беременности.

Частота выявления атипической гиперплазии эндометрия и неинвазивного высококодифференцированного рака эндометрия у женщин репродуктивного возраста неуклонно растет. Вероятность прогрессирования атипической гиперплазии эндометрия в инвазивный рак эндометрия составляет от 25–59 % [1]. Во всем мире заболеваемость раком эндометрия (РЭ) в 2020 году составила 417336 человек [2].

Заболеваемость раком тела матки в Республике Беларусь, по данным Globacan (2018), составила 24,9 на 100 тысяч женского населения, 2,5 % из них находились в возрастном интервале от 20 до 34 лет и 19,32 % в возрасте от 35 до 49 лет [3].

Данная патология приводит не только к нарушению репродуктивной функции женщин, но и к необратимым последствиям для здоровья, если заблаговременно не начать лечение.

Проблема восстановления фертильности у женщин репродуктивного возраста с АГЭ и НВЭР остается не до конца изученной. Шанс реализации репродуктивной функции при органосохраняющем лечении показывает необходимость разработки алгоритма персонализированного подхода у данной группы женщин от момента диагностирования патологии до рождения ребенка.

Одним из важных механизмов патогенеза гиперплазии эндометрия является повышенный уровень эстрогенов или недостаток прогестерона, который приводит к аномальной пролиферации желез эндометрия. Гиперплазия эндометрия характеризуется патологической пролиферацией эндометриальных желез, гистологическая картина, которой варьирует от легких, обратимых форм, до предраковых железистых разрастаний [4].

Важную роль в оценке риска развития патологии эндометрия (атипической гиперплазии эндометрия и неинвазивного высококодифференцированного рака эндометрия) имеет определение *факторов риска*. Для изучения факторов риска в 2016 г. тремя ведущими европейскими онкологическими сообществами (ESMO; ESGO; ESTRO) была предложена стратификация групп риска рака эндометрия, а также относительный риск по каждому фактору. Выделены факторы повышенного риска и высокого. К факторам повышенного риска были отнесены: метаболический синдром (относительный риск – 1,89); ожирение (2,21); гипертония (1,81); сахарный диабет, в частности 2-го типа (2,1); триглицеридемия (1,17); отсутствие родов в анамнезе и бесплодие, склерокистозные яичники (2,8); ожирение, диабет, бесплодие (2,2); эстрагенная заместительная гормонотерапия более 5 лет (10–30); эстрогенпродуцирующие опухоли яичников (у 20 % с раком эндометрия); раннее менархе и поздняя менопауза (2,0); менархе <12 против >15 лет (2,4); менопауза >55 против <50 лет (1,8); больные раком молочной железы, прием тамоксифена (2,53). К факторам высокого риска относятся: синдром Линча с мутациями в MLH1, MSH2, MSH6, PMS2 – у 40–60 % с раком эндометрия и наследственным колоректальным раком; у 9–12 % с раком яичников [5].

Рассматривая вышеперечисленные факторы, следует отметить, что Kahn J.L. et al. было установлено, что ожирение является сильнейшим независимым фактором риска развития АГЭ и РЭ у женщин с бесплодием. По данным многофакторного анализа, у женщин с ИМТ ≥ 30 кг/м² вероятность диагноза АГЭ или РЭ была в 5,9 раза выше (скорректированное отношение шансов 5,9, 95 % ДИ 2,0–17,2) [6].

Метаболический синдром и связанные с ним метаболические нарушения являются тем эпигенетическим фоном, на котором все чаще появляются гиперпластические и предраковые изменения. Сама по себе жировая ткань вырабатывает эстрогены. Дело не столько в ожирении, сколько в измененном метаболизме. Абсолютная или относительная гиперэстрогения способствует пролиферации клеток. Метаболический синдром ведет к иммунодепрессии.

Повышение функции надпочечников, инсулинорезистентность, гиперлипидемия ведут к иммунодепрессии. Последняя является вторым, наряду с гиперэстрогенией, фактором, вызывающим канкрофилию [7].

Согласно недавним исследованиям, артериальную гипертензию и сахарный диабет 2 типа следует отнести к самостоятельным факторам риска возникновения пролиферативных заболеваний эндометрия [8].

К анамнестическим факторам риска развития патологии эндометрия относят: раннее менархе, хроническую ановуляцию, сопровождающую синдром поликистозных яичников, позднее начало менопаузы, отсутствие родов в анамнезе.

Дискуссионным остается вопрос о наличии влияния синдрома поликистозных яичников на патологию эндометрия. Так, Holm N.S. et al. не выявили различий в частоте АГЭ в общей популяции и среди женщин с СПКЯ или гиперандрогенией [9]. Другие авторы доказывают возможность связи синдрома поликистозных яичников и гиперплазии эндометрия при наличии сопутствующего ожирения и гиперинсулинемии [10].

Снижение репродуктивной активности женщин (отсутствие родов в анамнезе), также является фактором, увеличивающим частоту возникновения пролиферативных заболеваний эндометрия. Доказано, что большее количество родов в некоторой степени защищает от патологии эндометрия.

Диагностика. Атипическая гиперплазия эндометрия и неинвазивный высококодифференцированный рак эндометрия зачастую являются случайной находкой при обследовании женщин с бесплодием.

Джанашвили Л.Г. и соавторы в своей статье показали, что у 89 % женщин диагностика заболевания стала «гистологической находкой» в рамках диспансерного наблюдения, диагностики причин бесплодия, подготовки к программам ЭКО. Полученные данные показали, что при начальных формах РЭ в большинстве случаев отсутствуют специфические клинические симптомы, а диагностика заболевания происходит при гистологическом исследовании биоптата эндометрия, полученного в результате гистероскопии и выскабливания эндометрия по другим показаниям. Все это позволило сделать вывод, что начальные формы рака эндометрия в основном являются гистологическим диагнозом [11].

Лечение. Лечение атипической гиперплазии эндометрия, как и лечение рака эндометрия, подразумевает удаление матки, что приводит к потере фертильности [3].

Выбор метода лечения АГЭ и НБРЭ зависит от возраста женщины, необходимости сохранения репродуктивной функции, распространенности опухолевого процесса, соматического статуса.

При начальных стадиях рака эндометрия стандартом лечения остается экстирпация матки с придатками, в ряде случаев дополненная двухзональной лимфодиссекцией или удалением сторожевых лимфатических узлов [13].

Обсуждение вопроса о допустимости и безопасности органосохраняющего лечения АГЭ и НБРЭ в настоящее время является актуальным.

Первую попытку консервативного лечения начального рака эндометрия с использованием гормонотерапии предпринял профессор Бохман Я.В. в конце 70-х годов. Он же первым в мире сформулировал положение о двух патогенетических типах рака эндометрия. Первый тип – эстроген-зависимый, отличается существенно более благоприятным прогнозом в сравнении со вторым типом – эстроген-независимым [14].

В настоящее время лечение АГЭ и НБРЭ с сохранением фертильности для молодых женщин, не реализовавших репродуктивную функцию, предлагают американские (NCCN), европейские (ESMO) и российские клинические рекомендации, однако единых стандартов в схемах и длительности гормонотерапии нет [Colombo N. et al., 2016; NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Version 2. 2018].

Подробный алгоритм принятия решения о возможности проведения органосохраняющего лечения у женщин репродуктивного возраста с онкологическими

заболеваниями представлен в публикации Серовой О.В. и соавт., а также алгоритм действий при принятии данного решения [15].

Органосохраняющее лечение предраковых заболеваний эндометрия подробно описано в статье Trimble C.L. et al. Определены лекарственные средства, дозы, способ применения и длительность лечения. Консервативные подходы включают лечение пероральными прогестинами (медроксипрогестерона ацетат (МПА), мегестрола ацетат (МА)), аналогами гонадотропин-рилизинг-гормона (аГтРГ) и внутриматочной системой, высвобождающим левоноргестрел (ЛНГ-ВМС) [16].

Принимая во внимание многообразие клинических вариаций предрака и рака эндометрия, остается открытым вопрос оптимального подбора лекарственного средства, его дозировки, длительности терапии и комбинации препаратов для каждой конкретной женщины в определенный период ее жизни. На сегодняшний день оптимальным вариантом лечения атипической гиперплазии эндометрия с наименьшим объемом побочных эффектов считается применение внутриматочной спирали, высвобождающей левоноргестрел (ЛНГ-ВМС). Лечебный эффект высокоактивных гормональных препаратов приводит к морфологической ремиссии болезни [2].

Следует отметить, что консервативное лечение прогестагенами используется для обеспечения репродуктивной функции, однако его нельзя рассматривать как абсолютное средство излечения, поскольку частота рецидивов остается весьма высокой – от 20 до 60 % в течении 6–9 месяцев после констатации ремиссии [11].

В 2018 году О.В. Новикова и соавторы опубликовали работу, в которой изучались распространенность опухолевого процесса при выявлении рецидивов после консервативного лечения атипической гиперплазии и начального рака эндометрия и эффективность повторного гормонального лечения с сохранением репродуктивной функции.

Репродуктивная функция. Результаты опубликованных исследований указывают на невысокую частоту наступления беременности у женщин репродуктивного возраста, достигших ремиссии, и варьируют от 18–20 % [12].

Поиск эффективных и безопасных подходов для наступления беременности у женщин репродуктивного возраста, имеющих АГЭ и НВРЭ в анамнезе, является актуальной и пока еще до конца не решенной задачей.

Вопрос о возможности наступления самостоятельной беременности у женщин репродуктивного возраста, имеющих АГЭ и НВРЭ в анамнезе после завершения органосохраняющего лечения, в достаточной мере не освещен. Однако в статье Джанашвили Л.Г. и соавт. были определены следующие характеристики, при которых возможна самостоятельная беременность. К данным характеристикам авторы отнесли: возраст женщины до 35 лет, стабильный менструальный цикл с подтвержденной овуляцией, проходимые маточные трубы, фертильная сперма партнера, наличие функционального эндометрия.

Для решения вопроса о возможности реализации репродуктивной функции у женщин после органосохраняющего лечения при АГЭ и НВРЭ с использованием ВРТ требуется проведение стандартного скринингового обследования для ВРТ.

Стандартное обследование по поводу бесплодия предполагает уточнение состояния эндометрия (М-ЭХО) и овариального резерва по данным ультразвукового исследования (УЗИ), гормонального статуса, инфекционный скрининг, обследование мужа с целью исключения мужского фактора бесплодия.

Толщина эндометрия является одним из главных прогностических факторов частоты наступления беременности у женщин с бесплодием. Выявление гипоплазии эндометрия в рамках проведения ЭКО выявляет отсутствие возможности переноса эмбриона в полость матки.

В статье Краснопольской К.В. и соавт (2023) были изучены особенности эндометрия в программах ЭКО – толщина М-ЭХО по данным УЗИ, а также выявлена

взаимосвязь между количеством проведенных гистероскопий с выскабливанием эндометрия и толщиной эндометрия по данным УЗИ в протоколах ЭКО [17].

Показаниями для выполнения вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ) у женщин репродуктивного возраста, имеющих АГЭ и НВРЭ в анамнезе после завершения органосохраняющего лечения, является отсутствие овуляции, нарушение менструального цикла, наличие других факторов бесплодия, неэффективность попыток самостоятельной беременности в течение 6 месяцев [11].

Zapardiel I. et al. (2016) проведен систематический обзор как проспективных, так и ретроспективных исследований, целью которого явился анализ эффективности и безопасности использования вспомогательных репродуктивных технологий после органосохраняющего лечения по поводу АГЭ и РЭ. Авторами были сделаны выводы, что использования ВРТ у женщин, имеющих АГЭ и РЭ в анамнезе, после завершения органосохраняющего лечения является эффективным и безопасным.

Перед врачами-репродуктологами стоит огромное количество нерешенных задач и вопросов о сроках лечения, о предпочтительном протоколе стимуляции, максимально допустимой дозе гонадотропинов, возможности переноса в крио-циклах или в стимулированных циклах программ ЭКО, проведение предимпланционного генетического тестирования у женщин после органосохраняющего лечения при АГЭ и НВРЭ.

Исследователями были установлены показания для криоконсервации ооцитов/эмбрионов: при сниженном овариальном резерве, наличии «тонкого» эндометрия ($M-ЭХО < 5\text{ мм}$), высоком риске рецидивирования онкологического процесса, а также у молодых женщин с планами на отложенное материнство. Обоснованием к криоконсервации также является то, что проводимое лечение и время до достижения ремиссии может негативно сказаться на репродуктивных возможностях женщин. Перед началом терапии онкологического заболевания проводится программа ЭКО и выполняется криоконсервация яйцеклеток и эмбрионов. При достижении стойкой ремиссии по данным морфогистологического исследования проводится перенос размороженных эмбрионов. При наличии регулярного овуляторного менструального цикла целесообразно проводить перенос в естественном цикле с применением гестагенов в качестве поддержки лютеиновой фазы и посттрансферного периода.

При ановуляции рекомендовано использовать ингибиторы ароматазы для стимуляции яичников и препараты прогестерона с целью формирования полноценной лютеиновой фазы.

В научных публикациях в основном представлены данные о частоте наступления беременности и исходах беременности, однако отсутствует информация о течении беременности, тактике ведения беременности, осложнениях, родоразрешении и послеродового периода после органосохраняющего лечения по поводу атипической гиперплазии и рака эндометрия. Опубликовано только одно крупное исследование Chao A.S. et al. (2011). Был выполнен анализ осложнений беременности у женщин с самостоятельно наступившей беременностью и беременностью после ВРТ. Установлено, что средний возраст женщин, принимавших участие в исследовании, составил 32,1 года. В группе женщин, беременность у которых наступила в результате ВРТ, статистически значимо чаще по сравнению с группой со спонтанным зачатием развивались преждевременные роды (46,7 % против 6 %), многоплодие (40 % против 6 %), кесарево сечение было выполнено в 93,3 % против 22 %, а преэклампсия и гестационный сахарный диабет были выявлены в 22 % против 2 % [17]. Также A.S. Chao et al. отметили, что применение ВРТ безопасно для женщин после консервативного лечения РЭ и способствует скорейшей реализации репродуктивной функции.

В статье Серовой О.Ф. и соавт. (2023) приведены данные о частоте наступления беременностей и родов у женщин после органосохраняющего лечения по поводу

атипической гиперплазии и рака эндометрия по данным международных исследований. Международные исследования по данному вопросу представлены учёными из Китая, Кореи, Японии, Ирана, Италии, Франции, Англии, Бельгии, Канады и США. В статье рассмотрены алгоритм отбора женщин репродуктивного возраста с нереализованной репродуктивной функцией для проведения консервативного лечения при выявлении онкологического заболевания, а также алгоритм действий при проведении консервативного лечения. Приведены данные о частоте наступления беременности у женщин после консервативного лечения РЭ. Накопленный опыт свидетельствует о том, что медикаментозное лечение атипической гиперплазии и начального РЭ эффективно, а при условии последующего наступления беременности не усугубляет онкологический прогноз [15].

Учеными из Японии (Fujimoto A. et al., 2014) были получены результаты, на основании которых были сделаны выводы, что «тонкий эндометрий» может оказывать негативное влияние на рецептивность эндометрия у пациенток после консервативного лечения АГЭ и РЭ. Повреждение нормального эндометрия должно быть сведено к минимуму. В данном исследовании ретроспективно проанализированы клинические результаты 21 женщины с использованием ВРТ после органосохраняющей терапии (группа А) и 42 женщины контрольной группы (группа Б). Между двумя группами не было значительной разницы в количестве полученных ооцитов, скорости оплодотворения или количестве перенесенных эмбрионов. Однако женщины в группе А имели значительно более тонкий эндометрий и меньшую частоту имплантации по сравнению с женщинами в группе Б. Было выявлено, что женщинам в группе А требовалось значительно больше эмбрионов для достижения живорождения [18].

Целью исследования Краснольской К.В. и соавт. (2023) явилось определение частоты гипоплазии эндометрия в программах ВРТ у женщин, ранее получавших гормональное лечение по поводу АГЭ и начального РЭ, а также обоснованность необходимости подготовки эндометрия препаратами эстрогенов у женщин данной группы. Частота наступления беременности значительно снижается при выявлении гипоплазии эндометрия в ходе программ вспомогательных репродуктивных технологий, что делает неоспоримым необходимость проведения подготовки эндометрия препаратами эстрогенового ряда в циклах с планируемым переносом эмбрионов. Вопрос безопасности использования эстрогенов с целью коррекции гипоплазии эндометрия после консервативного лечения атипической гиперплазии и начального рака эндометрия остается открытым и должен быть детально изучен в дальнейшем. Также авторами была выявлена взаимосвязь между количеством проведенных гистероскопий с выскабливанием эндометрия и толщины эндометрия по данным УЗИ в протоколах ЭКО. Выявлена взаимосвязь между длительностью использования ЛС-ВМС с толщиной М-ЭХО по данным УЗИ в протоколах ВРТ [12].

В другом исследовании Краснольская К.В. и соавт (2022) провели сравнение раннего фолликуло- и эмбриогенеза у пациенток после консервативного лечения АГЭ и начального РЭ между собой, а также с контрольной группой с трубно-перитонеальным фактором бесплодия по следующим параметрам: количество зрелых ооцитов, частота оплодотворения, дробление, выход бластоцист, а также процент выхода бластоцист от оплодотворившихся ооцитов. По результатам сравнительного исследования был сделан вывод, что необходимо проведение дальнейших исследований в направлении оценки исходов программ ЭКО, наступления клинической беременности и рождения здорового ребенка в программах ВРТ у пациенток после консервативного лечения АГЭ и начального РЭ [19].

Еще одним не менее актуальным вопросом является обеспечение защиты прав онкологических больных и врачей специалистов, работающих в сфере репродуктивного здоровья. Лавриновичем О.Е. и соавт. (2022) был сделан важный вывод, что в настоящее время необходима совместная разработка медицинских и юридических документов, регламентирующих помощь онкологическим больным репродуктивного

возраста в сохранении фертильности с момента выявления онкологического заболевания и до репродуктивной реализации после выздоровления. Реализация комплекса мер, направленных на сохранение репродуктивного потенциала, должна быть обоснована онкологическим консилиумом. Необходимо правильно оценивать распространенность онкологического процесса, определять необходимость и безопасность применения ВРТ, предупреждать нежелательные побочные эффекты, минимизировать отсрочку специализированной онкологической терапии, предпринимать наиболее эффективные действия по сохранению репродуктивной функции. Кроме того, для принятия взвешенного решения пациенты должны быть информированы о возможностях репродуктивной реализации после выздоровления, в том числе о существующих возможностях использования донорского материала и суррогатного материнства [20].

Заключение. Анализ литературы показал, что у женщин репродуктивного возраста с АГЭ и НВРЭ возможно органосохраняющее лечение с сохранением репродуктивной функции, однако остается ряд вопросов, требующих дальнейшего изучения.

В научных публикациях в основном представлены данные о частоте наступления беременности, исходы беременности и родов, однако полностью отсутствует информация о течении беременности, тактике ведения беременности, осложнениях беременности, родов и послеродового периода у женщин после органосохраняющего лечения по поводу АГЭ и НВРЭ.

Требуют уточнения показания и противопоказания для использования вспомогательных репродуктивных технологий и планирования беременности в естественном цикле.

Существует необходимость в разработке алгоритма оказания медицинской помощи женщинам репродуктивного возраста после органосохраняющего лечения по поводу АГЭ и РЭ в реализации репродуктивной функции и разработке метода медицинской профилактики женского бесплодия маточного происхождения у данной категории женщин.

Литература

1. Emons, G. Uterus Commission of the Gynecologicaloncology Working Group (AGO). New WHO Classification of Endometrial Hyperplasias / G. Emons, M.W. Beckmann, D. Schmidt, et al. // Geburtshilfe Frauenheilkd. – 2015. – Vol.75, iss 2. – P. 135–136.
2. Гаджиева, Л.Т. Органосохраняющее лечение атипической гиперплазии и начального рака эндометрия в репродуктивном возрасте, исходы лечения / Л.Т. Гаджиева, С.М. Пронин, С.В. Павлович, В.В. Кометова, Л.А. Ашрафян // Гинекология. – 2023. – №25 (2). – С. 177–182.
3. Милишкевич, Е.Г. Альтернативная гормональная терапия атипической гиперплазии и начального рака эндометрия / Е.Г. Милишкевич, О.П. Матылевич, С.Е. Шелкович // Вопросы онкологии. – 2022. – Т. 68. – №S3. – С. 440–441. – EDN ONFHVF.
4. Завалко, А.Ф. Гиперплазия эндометрия – патогенетические аспекты, классификация и распространенность патологии среди пациенток репродуктивного возраста (обзор литературы) / А.Ф. Завалко, Н.А. Котельникова // Вестник медицинского института "РЕАВИЗ": реабилитация, врач и здоровье. – 2016. – №1(21). – С. 22–27.
5. Амирасланов, А.Т. Факторы риска и прогностические показатели атипической гиперплазии эндометрия / А.Т. Амирасланов, С.И. Сафарова // Вестник современной клинической медицины. – 2019. – Т. 12, вып. 2. – С.7–11.
6. Kahn, J.L. Risk factors for atypical hyperplasia and endometrial cancer in the infertility population: a case-control study / J.L. Kahn, L. Buckingham, N.C. Koelper, M.D. Sammel, D.K. Shah // F. S. Rep. – 2020. – Vol. 24, iss. 2(1). – P. 104–108.
7. Серов, В.Н. Гормонально-метаболические изменения при пролиферативных процессах и предраке женских половых органов. / В.Н. Серов // Доктор.Ру. –2018. – №2. – С. 11–14.
8. Wise, M.R. Obesity and endometrial hyperplasia and cancer in premenopausal women: A systematic review / M.R. Wise, V. Jordan, A. Lagas [et al.] // Am. J. Obstet. Gynecol. – 2016. – Vol. 214, iss 6. – P.689 – 697.
9. Holm, N.S. The prevalence of endometrial hyperplasia and endometrial cancer in women with polycystic ovary syndrome or hyperandrogenism / N.S. Holm [et al.] // Acta Obstet. Gynecol. Scand. – 2012. – №91. – P.1173–1176.

10. Gallagher, E.J. Diabetes, cancer, and metformin: connections of metabolism and cell proliferation / E.J. Gallagher, D. Le Roith // *Ann. NY Acad. Sci.* – 2011. – №1243. – P.54–68.
11. Джанашивили, Л.Г. Репродуктивная функция больных с атипической гиперплазией и раком эндометрия IA-стадии в анамнезе: когортное исследование / Л.Г. Джанашивили, Н.А. Хачатрян, Т.А. Назаренко, А.М. Бирюкова, И.Е. Дмитриева // *Гинекология.* – 2022. – №24(4). – С. 277–282.
12. Краснополянская, К.В. Гипоплазия эндометрия в программах ЭКО у пациенток после лечения атипической гиперплазии и начального рака эндометрия / К.В. Краснополянская, О.В. Новикова, К.М. Исакова, Л.В. Шостенко, Д.И. Рау, А.В. Шишкина // *Проблемы репродукции.* – 2023. – №29(1). – С. 57–62.
13. Петрожицкая, А.А. Органосохраняющее лечение атипической гиперплазии и рака эндометрия: современные тенденции / А.А. Петрожицкая, Р.К.Танделов, Н.А. Зайцев, К.Ю. Морхов // *Злокачественные опухоли.* – 2023. – Vol. 13, iss. 2. – P. 5.
14. Bokhman, J.V. Can primary endometrial carcinoma stage I be cured without surgery and radiation therapy? / J.V. Bokhman, O.F. Chepick, A.T. Volkova, A.S. Vishnevsky // *Gynecol Oncol.* – 1985. – Vol. 20. – P. 139–55.
15. Серова, О.Ф. Возможности сохранения репродуктивной функции у пациенток с атипической гиперплазией и начальным раком эндометрия / О.Ф. Серова, Ю.Э. Доброхотова, Е.И. Боровкова, А.В. Чархифалакян // *РМЖ. Мать и дитя.* – 2023. – №6(4). – P. 352–361.
16. Trimble, C.L. Management of endometrial precancers / C.L. Trimble, M. Method, M. Leitao et al. // *Obstet. Gynecol.* – 2012. – Vol. 120, iss.5. – P. 1160–1175.
17. Chao, A.S. Obstetric outcomes of pregnancy after conservative treatment of endometrial cancer: case series and literature review / A.S. Chao, A. Chao, C.J. Wang et al. // *Taiwan J. Obstet. Gynecol.* – 2011. – Vol.50, iss. 1. – P. 62–66.
18. Fujimoto, A. The outcome of infertility treatment in patients undergoing assisted reproductive technology after conservative therapy for endometrial cancer / A. Fujimoto, M. Ichinose, M. Harada et al. // *J. Assist Reprod Genet.* – 2014. – Vol. 31, iss. 9. – P. 1189–1194.
19. Краснополянская, К.В. Особенности раннего фолликуло- и эмбриогенеза у пациенток после консервативного лечения атипической гиперплазии и начального рака эндометрия / К.В. Краснополянская, О.В. Новикова, К.М. Исакова [и др.] // *Онкогинекология.* – 2022. – №3(43). – С. 69–75.
20. Лавринович, О.Е. Юридические аспекты сохранения фертильности онкологических больных / О.Е. Лавринович, А.П. Карицкий // *Материалы VIII Петербургского международного онкологического форума «Белые ночи. 2022».* – С. 439–440.

REPRODUCTIVE FUNCTION IN WOMEN AFTER ORGAN-PRESERVING TREATMENT FOR ATYPICAL HYPERPLASIA AND NONINVASIVE HIGHLY DIFFERENTIATED ENDOMETRIAL CANCER (LITERATURE REVIEW)

**Vashchylna T.P., Sushkova O.S., Denisevich T.V., Victor S.A., Vasilyeva E.N.,
Zamaro I.I., Rozdyalovskaya T.V.**

*Republican Scientific and Practical Center «Mother and Child»,
Minsk, Republic of Belarus*

The article presents an analysis of the literature on reproductive function in women with atypical endometrial hyperplasia (AHE) and noninvasive highly differentiated endometrial cancer (NWER), the stages of diagnosis, treatment and the possibility of restoring fertility. According to published studies, organ-preserving treatment with preservation of reproductive function is possible for women of reproductive age with AHE and NWER, however, a number of issues remain that require further study. Indications and contraindications for the use of assisted reproductive technologies (ART), as well as effective modified programs that can ensure the onset of pregnancy in this category of women, need to be clarified. Scientific publications mainly present data on the frequency of pregnancy and pregnancy outcomes, but there is completely no information about the features of the course, tactics of pregnancy and delivery, complications, and the course of the postpartum period in this category of women.

Keywords: atypical endometrial hyperplasia, noninvasive highly differentiated endometrial cancer, organ-preserving treatment, pregnancy, childbirth, pregnancy complications.

Поступила 30.09.2024

АКУШЕРСКИЕ И ПЕРИНАТАЛЬНЫЕ ОСЛОЖНЕНИЯ У ЖЕНЩИН С ГЕСТАЦИОННЫМ САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ, СКОРРЕКТИРОВАННЫЕ ПО ПРЕГНАВИДАРНОМУ ИНДЕКСУ МАССЫ ТЕЛА

Виктор С.А.¹, Курлович И.В.¹, Ващилина Т.П.¹, Семенчук В.Л.¹,
Римашевский В.В.², Прилуцкая В.А.²

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

² Учреждение образования «Белорусский государственный медицинский университет,
Минск, Республика Беларусь

Резюме. Проведен анализ акушерских и перинатальных осложнений у 92 беременных женщин с установленным диагнозом «ГСД» и у 312 беременных женщин без нарушений углеводного и жирового обмена. Доказано, что шансы развития акушерских (гипертензивные расстройства во время беременности, преэклампсия, фетоплацентарные нарушения многоводие) и перинатальных осложнений (фетальная макросомия, непропорциональное развитие новорожденных, необходимость респираторной поддержки и оказания медицинской помощи в раннем неонатальном периоде) у беременных с гестационным сахарным диабетом увеличиваются с ростом прегравидарного ИМТ.

Введение. Распространенность гестационного сахарного диабета (далее – ГСД) неуклонно растет во всем мире и, по данным ВОЗ, составляет от 9 % до 26 %. Однако, учитывая различные диагностические критерии ГСД, строгие сравнения между странами и регионами затруднительны [1]. Согласно данным Международной Федерации Диабета (International Diabetes Federation, IDF), глобальная распространенность ГСД, стандартизированная в соответствии с диагностическими критериями Международной ассоциации групп по изучению диабета и беременности (International Association of Diabetes and Pregnancy Study Groups, IADPSG), составила 14,2 % (95 % ДИ 14,2–14,3 %); а в возрастной группе 25–30 лет – 14,0 % (95 % ДИ 13,97–14,04 %). Наибольшие показатели частоты ГСД во всех возрастных группах отмечаются для стран Ближнего Востока и Северной Африки (30,2 (29,5–30,9) %), наименьшие – для стран Европы (12,3 (11,5–13,1) %) и Северной Америки и Карибского бассейна (11,7 (11,7–11,8) %) [2]. Данные представлены в таблице 1.

По данным Государственной статистической отчетности (Отчеты о медицинской помощи беременным, роженицам и родильницам), распространенность ГСД в Республике Беларусь увеличилась с 0,61 % в 2005 году до 7,09 % в 2023 году (рисунок 1). Отмечаемый неуклонный рост ГСД с 2018 года обусловлен утверждением клинического протокола «Медицинское наблюдение и оказание медицинской помощи женщинам в акушерстве и гинекологии» (постановление Министерства здравоохранения Республики Беларусь от 19.02.2018 №17), в котором обязательным диагностическим исследованием является выполнение перорального теста толерантности глюкозы в 24–28 недель беременности с оценкой гликемии согласно критериев IADPSG и ВОЗ: гликемия плазмы венозной крови натощак $\geq 5,1$ ммоль/л и менее 7 ммоль/л, или ≥ 10 ммоль/л через час после ПТТГ, или $\geq 8,5$, но менее 11,1 ммоль/л через 2 часа после ПТТГ.

Таблица 1 – Стандартизованная распространенность ГСД, % (95 % ДИ) [2]

Регионы	Стандартизованная распространенность ГСД в соответствии с диагностическими критериями IADPSG	
	во всех возрастных группах	в возрастной группе 25–30 лет
Ближний Восток и Северная Африка	30,2 (29,5–30,9)	27,6 (26,9–28,4)
Юго-Восточная Азия	23,7 (23,2–24,3)	20,8 (20,2–21,4)
Западная часть Тихого океана	14,7 (14,7–14,8)	14,7 (14,7–14,8)
Африка	14,3 (14,2–14,4)	14,2 (14,0–14,4)
Южная и Центральная Америка	14,2 (14,0–14,5)	10,4 (10,1–10,7)
Европа	12,3 (11,5–13,1)	7,8 (7,2–8,4)
Северная Америка и Карибский бассейн	11,7 (11,7–11,8)	7,1 (7,0–7,2)
Глобальная распространенность	14,2 (14,2–14,3)	14,0 (13,97–14,04)

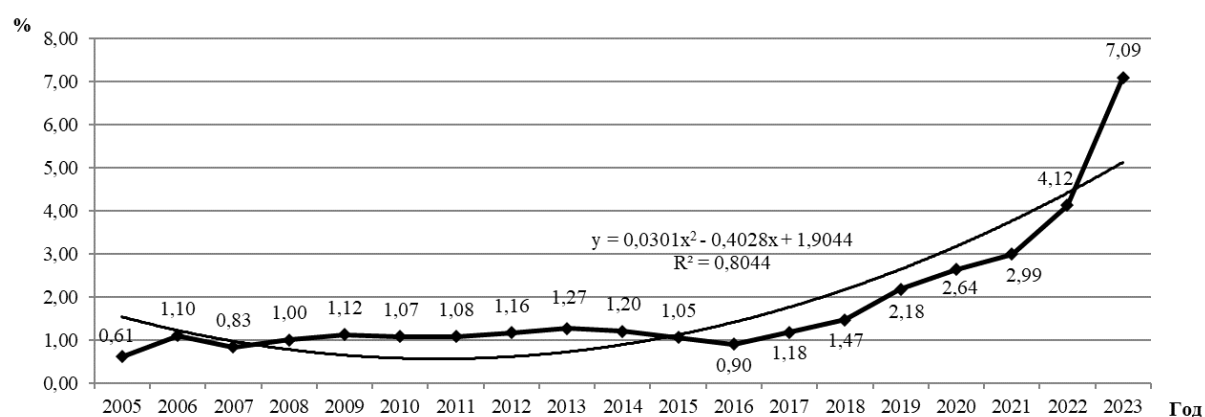


Рисунок 1 – Динамика заболеваемости ГСД в Республике Беларусь за 2004–2023 гг.

ГСД ассоциируется с неблагоприятными акушерскими и перинатальными исходами, а также является фактором риска развития сахарного диабета 2 типа и сердечно-сосудистых заболеваний у матери и ребенка в будущем [3, 4]. Согласно данным систематического обзора и мета-анализа (Ye W. et al., 2022), изучавшего связь между ГСД и неблагоприятными исходами беременности, у женщин с ГСД без использования инсулина были повышены шансы кесарева сечения (ОШ 1,16 (95 % ДИ 1,03–1,32), преждевременных родов (ОШ 1,51 (95 % ДИ 1,26–1,80), асфиксии при рождении (ОШ 1,43, 95 % ДИ 1,01–2,03), фетальной макросомии (ОШ 1,70, 95 % ДИ 1,23–2,36) и рождения крупновесного к сроку гестации новорожденного (ОШ 1,57, 95 % ДИ 1,25–1,97). При использовании инсулинотерапии были выше шансы рождения крупного к сроку гестации младенца (ОШ 1,61, 95 % ДИ 1,09–2,37), респираторного дистресс-синдрома новорожденного (ОШ 1,57, 95 % ДИ 1,19–2,08), неонатальной желтухи (ОШ 1,28, 95 % ДИ 1,02–1,62) и необходимости госпитализации в отделение интенсивной терапии новорожденных (ОШ 2,29, 95 % ДИ 1,59–3,31) [5].

Избыток массы тела или ожирение являются наиболее значимыми факторами риска развития ГСД. По данным систематического обзора и мета-анализа (Habibi N. et al., 2022 г.) шансы развития ГСД при избыточной массе тела составили ОШ 2,17, 95 % ДИ 1,89–2,50, при ожирении – ОШ 4,34, 95 % ДИ 2,79–6,74 [6]. Представляет интерес оценка акушерских и перинатальных исходов у женщин с ГСД, скорректированных по прегравидарному индексу массы тела.

Цель исследования: определить неблагоприятные акушерские и перинатальные исходы у женщин с гестационным сахарным диабетом в зависимости от прегравидарного индекса массы тела.

Материалы и методы. В исследование было включено 404 беременные женщины и их новорожденные дети, получившие медицинскую помощь в отделениях государственного учреждения «Республиканский научно-практический центр «Мать и дитя». Были сформированы 2 группы в зависимости от наличия у беременных женщин ГСД: в группу 1 включено 92 беременные женщины с установленным диагнозом «ГСД», в группу 2 (группа сравнения) – 312 беременных женщин без нарушений углеводного обмена с нормальным индексом массы тела (далее – ИМТ) до беременности ($18,5\text{--}24,9\text{ кг/м}^2$). Критериями включения в группы исследования являлись: одноплодная самостоятельно наступившая доношенная беременность, отсутствие хромосомных аномалий и врожденных пороков развития плода, гемолитической болезни и неиммунной водянки плода, отсутствие у матери дефицита массы тела до беременности, прегестационного сахарного диабета, а также соматических заболеваний в стадии декомпенсации.

На рисунке 2 представлено разделение пациенток группы 1 на подгруппы в зависимости от ИМТ до беременности. Оценка ИМТ проводилась согласно рекомендациям ВОЗ: $18,5\text{--}24,9\text{ кг/м}^2$ – нормальная масса тела, $25,0\text{--}29,9\text{ кг/м}^2$ – избыточная масса тела, $30,0\text{ кг/м}^2$ и более – ожирение.

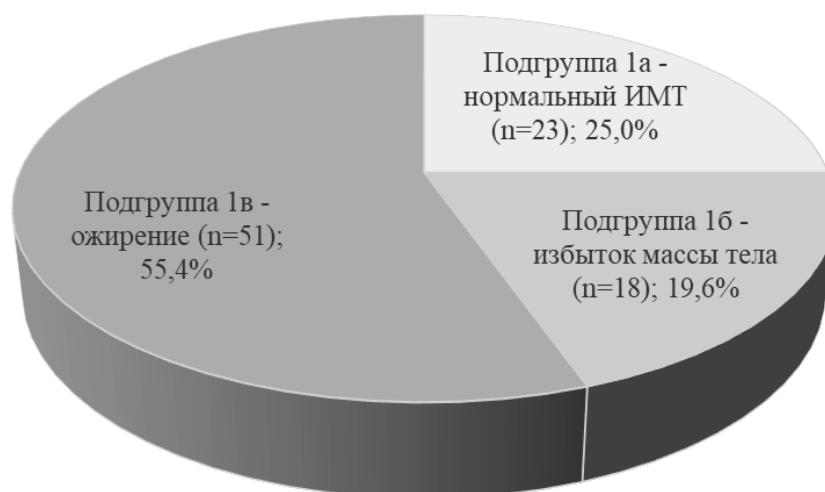


Рисунок 2 – Структура группы 1 в зависимости от прегравидарного ИМТ

Характеристика беременных женщин групп и подгрупп исследования представлена в таблице 1. Беременные женщины групп и подгрупп исследования были сопоставимы по росту, но имели статистически значимые различия по массе тела и по ИМТ до беременности, что обусловлено делением на подгруппы по данному диагностическому признаку. Гестационная прибавка массы тела уменьшалась с увеличением ИМТ в подгруппах исследования, что связано с соблюдением рекомендаций Американского института здоровья (Institute of Medicine, 2009) по прибавке массы тела во время беременности в зависимости от ИМТ до беременности. Срок родоразрешения уменьшался в подгруппах исследования с увеличением ИМТ и был статистически значимо меньше у женщин с ГСД и ожирением (272 (266–276) дня) по сравнению с группой 2 (277 (272–282) дней, $p_{1в-2} < 0,001$). При наличии избытка массы тела или ожирения у женщин с ГСД статистически значимо чаще выполнялось плановое кесарево сечение (в 44,4 % и 58,8 % соответственно, $p=0,003$).

Таблица 1 – Характеристика беременных женщин групп и подгрупп исследования, Me (Q₁–Q₃) или абс. число (%)

Показатели	Группа 1, n=92			Группа 4, n=312	Статистическая значимость различий
	подгруппа 1а, n=23	подгруппа 1б, n=18	подгруппа 1в, n=51		
Возраст, лет	33 (28–36)	34 (30–38)	34 (29–38)	30 (27–34)	H=19,7, p<0,001 p _{1в-2} <0,001
Рост, м	170 (165–175)	166 (164–171)	167 (164–173)	167 (164–172)	H=3,8, p=0,287
Масса тела до беременности, кг	65,0 (60,5–72,0)	76,7 (75,0–81,2)	101,0 (93,9–119,0)	61,0 (56,0–66,0)	H=169,0, p<0,001 p _{1б-2} <0,001 p _{1в-2} <0,001
ИМТ до беременности, кг/м²	23,1 (20,9–24,5)	27,9 (27,1–28,4)	36,1 (32,8–40,5)	21,8 (20,3–23,2)	H=177,3, p<0,001 p _{1б-2} <0,001 p _{1в-2} <0,001
Гестационная прибавка массы тела, кг	14 (10–17)	12 (7–16)	8 (4–11)	14 (11–16)	H=47,2, p<0,001 p _{1в-2} <0,001
Срок родоразрешения, дней	278 (272–282)	275 (268–280)	272 (266–276)	277 (272–282)	H=23,0, p<0,001 p _{1в-2} <0,001
Распределение по сроку родоразрешения:					
259–265 дней	0	4 (22,2)	12 (23,5)	24 (7,7)	χ²=30,42, p=0,002
266–272 дней	6 (26,1)	5 (27,8)	16 (31,4)	60 (19,2)	
273–279 дней	6 (26,1)	4 (22,2)	15 (29,4)	100 (32,1)	
280–286 дней	9 (39,1)	5 (27,8)	6 (11,8)	98 (31,4)	
287 дней и более	2 (8,7)	0	2 (3,9)	30 (9,6)	
Метод родоразрешения:					
через естественные родовые пути	15 (65,2)	10 (55,6)	16 (31,4)	183 (58,6)	χ²=19,61, p=0,003
кесарево сечение экстренное	2 (8,7)	0	5 (9,8)	34 (10,9)	
кесарево сечение плановое	6 (26,1)	8 (44,4)	30 (58,8)	95 (30,4)	

В группах и подгруппах исследования проведена оценка акушерских и перинатальных осложнений: гипертензивные расстройства во время беременности, преэклампсия, фетоплацентарные нарушения, многоводие, фетальная макросомия, непропорционально развитый новорожденный, необходимость кесарева сечения, респираторной поддержки новорожденному, необходимость в оказании новорожденным медицинской помощи в условиях отделения интенсивной терапии и реанимации (далее – ОИТР) и на 2-м этапе выхаживания в раннем неонатальном периоде. Оценка пропорциональности развития новорожденного проводилась с расчетом масса-ростового индекса (далее – МРИ, масса тела (кг) ÷ длина тела (м)) и его центильной оценкой относительно гестационного возраста и пола новорожденного (МРИ_{цент}) с использованием онлайн-калькулятора INTERGROWTH-21st [7]

Статистическую обработку материала выполнили с использованием статистической программы «STATISTICA 10». Учитывая распределения некоторых признаков в подгруппах исследования отличное от нормального (с учетом критериев Шапиро–Уилка, Колмогорова–Смирнова), использовали непараметрические методы статистики. Количественные показатели представлены в виде медианы (Me) и интерквартильного размах (Q₁–Q₃). Для сравнения подгрупп с группой 2 использовали

непараметрический критерий Краскела–Уоллиса (H), при обнаружении статистически значимых различий проводили попарные сравнения средних рангов (z). Качественные показатели представлены в виде абсолютного значения и доли (n (%)); для сравнения качественных показателей в группах и подгруппах использовали критерий χ^2 Пирсона, при количестве ожидаемых наблюдений менее 10 рассчитывали критерий χ^2 с поправкой Йетса, менее 5 – точный критерий Фишера. Для оценки влияния анализируемых факторов на акушерские и перинатальные исходы рассчитывали отношение шансов (далее – ОШ) и 95,5 % доверительный интервал (далее – ДИ). Статистически значимыми принимали различия при $p < 0,05$.

Результаты исследования. В таблицах 2 и 3 представлены установленные акушерские и перинатальные осложнения и исходы у беременных женщин с ГСД в зависимости от прегестационного ИМТ.

Таблица 2 – Акушерские осложнения и исходы у беременных женщин с ГСД в зависимости от прегестационного ИМТ, абс. число (%)

Показатели	Группа 1, n=92			Группа 4, n=312	Статистическая значимость различий
	подгруппа 1а, n=23	подгруппа 1б, n=18	подгруппа 1в, n=51		
Гипертензивные расстройства во время беременности	6 (26,1)	8 (44,4)	28 (54,9)	46 (14,7)	$\chi^2=47,58$, $p<0,001$
Преэклампсия	0	1 (5,6)	7 (13,7)	7 (2,2)	$\chi^2=17,24$, $p<0,001$
Фетоплацентарные нарушения	4 (17,4)	3 (16,7)	17 (33,3)	54 (17,3)	$\chi^2=7,38$, $p=0,061$
Многоводие	0	4 (22,2)	11 (21,6)	17 (5,4)	$\chi^2=22,91$, $p<0,001$
Кесарево сечение (плановое или экстренное)	8 (34,8)	8 (44,4)	35 (68,6)	129 (41,3)	$\chi^2=14,15$, $p=0,002$

С увеличением прегестационного ИМТ у беременных с ГСД увеличивалась частота гипертензивных расстройств во время беременности (существовавшая ранее артериальная гипертензия (хроническая артериальная гипертензия), гестационная артериальная гипертензия, преэклампсия или преэклампсия на фоне ХАГ [8]): с 26,1 % при нормальном ИМТ до 54,9 % при ожирении. Частота преэклампсии также увеличивалась и составила 13,7 % для женщин с ГСД и ожирением ($p < 0,001$).

Фетоплацентарные нарушения осложняли беременность у каждой третьей женщины с ожирением (33,3 %, $p_{1в-2}=0,008$); в подгруппах 1а и 1б статистически значимых различий выявлено не было по сравнению с группой 2 ($p > 0,005$). Многоводие регистрировалось у каждой 5-й женщины с избытком массы тела (22,2 %) и ожирением (21,6 %) на фоне ГСД ($p < 0,001$). Необходимость выполнения кесарева сечения (как планового, так и экстренного) была выше только при наличии ожирения у женщин с ГСД.

Таблица 3 – Перинатальные осложнения и исходы у беременных женщин с ГСД в зависимости от прегестационного ИМТ, Ме (Q₁–Q₃) или абс. число (%)

Показатели	Группа 1, n=92			Группа 4, n=312	Статистическая значимость различий
	подгруппа 1а, n=23	подгруппа 1б, n=18	подгруппа 1в, n=51		
Пол младенца: – женский – мужской	11 (47,8) 12 (52,2)	7 (38,9) 11 (61,1)	18 (35,3) 33 (64,7)	137 (43,9) 175 (56,1)	$\chi^2=1,68$, p=0,641
Масса тела, г	3690 (3500–4030)	3930 (3490–4200)	4050 (3490–4390)	3510 (3250–3835)	H=36,1, p<0,001 p _{1б-2} =0,009 p _{1в-2} <0,001
Длина тела, см	54 (52–56)	55 (53–56)	54 (53–57)	53 (52–54)	H=17,1, p<0,001 p _{1в-2} =0,004
Окружность головы, см	36 (35–36)	36 (34–37)	36 (35–37)	35 (34–36)	H=27,9, p<0,001 p _{1в-2} <0,001
Окружность груди, см	34 (34–36)	35 (33–36)	35 (34–36)	34 (33–35)	H=28,1, p<0,001 p _{1в-2} <0,001
Фетальная макросомия	6 (26,1)	9 (50,0)	30 (58,8)	47 (15,1)	$\chi^2=55,96$, p<0,001
МРИ _{цент}	61,3 (35,1–79,5)	86,8 (58,6–94,4)	88,3 (57,9–96,9)	50,2 (32,4–70,9)	H=58,9, p<0,001 p _{1б-2} <0,001 p _{1в-2} <0,001
Непропорционально развитый новорожденный	3 (13,0)	7 (38,9)	24 (47,1)	13 (4,2)	$\chi^2=92,23$, p<0,001
Асфиксия при рождении	0	1 (5,6)	1 (2,0)	0	$\chi^2=13,25$, p=0,004
ИВЛ	0	1 (5,6)	3 (5,9)	0	$\chi^2=19,63$, p<0,001
Маршрутизация новорожденного в раннем неонатальном периоде:					
– ОИТР	0	3 (16,7)	5 (9,8)	3 (1,0)	$\chi^2=43,21$, p<0,001
– 2-й этап выхаживания	2 (8,7)	4 (22,2)	12 (23,5)	25 (8,0)	
– выписан домой	21 (91,3)	11 (61,1)	34 (66,7)	284 (91,0)	

Новорожденные групп и подгрупп исследования были сопоставимы по полу (p=0,641). Младенцы подгруппы 1а были сопоставимы с младенцами группы сравнения по всем анализируем перинатальным исходам. В подгруппах 1б и 1в статистически значимо чаще диагностировалась фетальная макросомия (50,0 % и 58,8 % соответственно против 15,1 % в группе сравнения, p<0,001) и непропорционально развитый новорожденный (38,9 % и 47,1 % соответственно против 4,2 % в группе сравнения, p<0,001). При избытке массы тела или ожирении у матери с ГСД было зарегистрировано по 1 случаю асфиксии при рождении (оценка по Апгар на 1 минуте 7 баллов и менее, p=0,004); респираторная поддержка младенца была оказана в 1 (5,6 %) случае в подгруппе 1б и в 3 (5,9 %) случаях в подгруппе 1в (p<0,001). Медицинская помощь в раннем неонатальном периоде в условиях ОИТР и педиатрических отделений оказывалась новорожденным от матерей с ГСД и нарушениями жирового обмена статистически значимо чаще: в 38,9 % случаев при наличии у матери избытка массы тела до беременности и в 33,3 % случаев – при наличии ожирения до беременности (p<0,001).

По результатам проведенного статистического анализа были рассчитаны шансы развития акушерских и перинатальных осложнений у женщин с ГСД, скорректированные по прегестационному ИМТ. Данные представлены в таблице 4.

Таблица 4 – Акушерские и перинатальные осложнения у женщин с ГСД, скорректированные по прегестационному ИМТ, ОШ (95 % ДИ), р

Показатели	Гестационный сахарный диабет		
	ИМТ 18,5–24,9 кг/м ²	ИМТ 25,0–29,9 (избыток массы тела)	ИМТ 30,0 и более (ожирение)
Гипертензивные расстройства во время беременности	–	4,63 (1,73–12,34), p<0,001	7,04 (3,73–13,27), p<0,001
Презеклампсия	–	–	6,93 (2,32–20,71), p<0,001
Фетоплацентарные нарушения	–	–	2,39 (1,24–4,58), p=0,008
Многоводие	–	4,96 (1,47–16,69), p=0,019	4,77 (2,09–10,91), p<0,001
Кесарево сечение	–	–	3,10 (1,65–5,84), p<0,001
Фетальная макросомия	–	5,64 (2,13–14,94), p<0,001	8,05 (4,26–15,25), p<0,001
Непропорционально развитый новорожденный (МРІ _{цент} более 90 центиля)	–	14,64 (4,88–43,9), p<0,001	20,44 (9,36–44,66), p<0,001
ИВЛ	–	18,29 (1,10–305,24), p=0,049	19,44 (1,98–190,71), p<0,001
Необходимость в оказании новорожденным медицинской помощи в условиях ОИТР	–	62,2 (6,10–634,05), p<0,001	11,2 (2,59–48,43), p<0,001
Перевод новорожденных на 2-й этап выхаживания в раннем неонатальном периоде	–	3,28 (1,00–10,72), p=0,038	3,53 (1,64–7,59), p<0,001

Примечание: в таблице представлены только статистически значимые результаты, p<0,05.

Шансы развития акушерских и перинатальных осложнений были сопоставимы у женщин с ГСД и нормальным прегравидарным ИМТ и у женщин без нарушений углеводного и жирового обмена. При наличии избытка массы тела у женщин с ГСД отмечался повышенный риск гипертензивных расстройств во время беременности, многоводия, фетальной макросомии и непропорционального развития новорожденного, а также необходимости респираторной поддержки и оказания медицинской помощи в раннем неонатальном периоде. Шансы развития перечисленных осложнений у беременных с ГСД были выше при наличии прегестационного ожирения, а также для данной категории женщин отмечался повышенный риск преэклампсии, фетоплацентарных нарушений и кесарева сечения.

Заключение

1. Гестационный сахарный диабет – одно из наиболее распространенных осложнений беременности (7,09 %), ассоциированных с неблагоприятными акушерскими и перинатальными исходами.

2. Нарушения жирового обмена (избыток массы тела и ожирение до беременности) являются установленными факторами риска развития гестационного сахарного диабета. Отсутствие нарушения жирового обмена до беременности (в 25 % случаев у женщин с гестационным сахарным диабетом прегестационный ИМТ находится в пределах нормы) не исключает необходимости выполнения перорального теста толерантности глюкозы в 24–28 недель беременности для диагностики гестационного сахарного диабета.

3. Шансы развития акушерских и перинатальных осложнений у беременных с гестационным сахарным диабетом увеличиваются с ростом прегравидарного ИМТ, что обосновывает необходимость нормализации ИМТ на этапе прегравидарной подготовки, стратификации риска и персонализированного подхода при ведении беременности у женщин с гестационным сахарным диабетом.

Литература

1. Jiang, L., Tang, K., Magee, L.A., von Dadelszen, P., Ekeroma, A., Li, X., Zhang, E., Bhutta, Z.A. A global view of hypertensive disorders and diabetes mellitus during pregnancy / L. Jiang [et al.] // *Nat Rev Endocrinol.* – 2022 Dec. – 18(12):760–775. – doi: 10.1038/s41574-022-00734-y. Epub 2022 Sep 15. PMID: 36109676; PMCID: PMC9483536.
2. IDF Diabetes Atlas: Estimation of Global and Regional Gestational Diabetes Mellitus Prevalence for 2021 by International Association of Diabetes in Pregnancy Study Group's Criteria Wang, Hui et al. // *Diabetes Research and Clinical Practice.* – Volume 183, 109050.
3. Sweeting, A., Wong, J., Murphy, H.R., Ross, G.P. A Clinical Update on Gestational Diabetes Mellitus / A. Sweeting [et al.] // *Endocr Rev.* – 2022 Sep 26. – 43(5):763–793. – doi: 10.1210/endrev/bnac003. PMID: 35041752; PMCID: PMC9512153.
4. Додхоева, М.Ф., Пирматова Д.А. Гестационный сахарный диабет: современный взгляд на актуальную проблему / М.Ф. Додхоева [и др.] // *Вестник Авиценны.* – 2018. – 20(4):455-61. – Available from: <http://dx.doi.org/10.25005/2074-0581-2018-20-4-455-461>.
5. Ye, W., Luo, C., Huang, J., Li, C., Liu, Z., Liu, F. Gestational diabetes mellitus and adverse pregnancy outcomes: systematic review and meta-analysis / W. Ye [et al.] // *BMJ.* – 2022 May 25. – 377: e067946. – doi: 10.1136/bmj-2021-067946. PMID: 35613728; PMCID: PMC9131781.
6. Habibi, N., Mousa, A., Tay, C.T., Khomami, M.B., Patten, R.K., Andraweera, P.H., Wassie, M., Vandersluys, J., Aflatounian, A., Bianco-Miotto, T., Zhou, S.J., Grieger, J.A. Maternal metabolic factors and the association with gestational diabetes: A systematic review and meta-analysis / N. Habibi [et al.] // *Diabetes Metab Res Rev.* – 2022 Jul. – 38(5): e3532. – doi: 10.1002/dmrr.3532. Epub 2022 Apr 25. PMID: 35421281; PMCID: PMC9540632.
7. The International Fetal and Newborn Growth Consortium for the 21st Century [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <http://www.intergrowth21.org.uk>.
8. Williams, B., Mancia, G., Spiering, W. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension [published correction appears in *Eur Heart J.* 2019 Feb 1;40(5):475] / B. Williams [et al.] // *Eur Heart J.* – 2018. – 39(33):3021-3104. – doi:10.1093/eurheartj/ehy339.

OBSTETRIC AND PERINATAL COMPLICATIONS IN WOMEN WITH GESTATIONAL DIABETES MELLITUS, ADJUSTED FOR THE PRE-GRAVIDAR BODY MASS INDEX

Viktor S.A.¹, Kurlovich I.V.¹, Vashchilina T.P.¹, Semenchuk V. L.¹, Rimashevsky V.V.², Prilutskaya V.A.²

¹ State Institution «Republican Scientific and Practical Center «Mother and Child»,

² Belarusian State Medical University,
Minsk, Republic of Belarus

The analysis of obstetric and perinatal complications was carried out in 92 pregnant women with an established diagnosis of GSD and in 312 pregnant women without disorders of carbohydrate and fat metabolism. The chances of developing obstetric (hypertensive disorders during pregnancy, preeclampsia, fetoplacental disorders, polyhydramnios) and perinatal complications (fetal macrosomia, disproportionate development of newborns, the need for respiratory support and medical care in the early neonatal period) in pregnant women with gestational diabetes mellitus increase with an increase in pregravidar BMI.

Keywords: pregnancy, gestational diabetes mellitus, obesity, obstetric and perinatal complications.

Поступила 27.09.2024

АНАЛИЗ ТЕЧЕНИЯ БЕРЕМЕННОСТИ У ЖЕНЩИН С АНТЕНАТАЛЬНОЙ ГИБЕЛЬЮ ПЛОДА

Ганчар Е.П.

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

Резюме. Проведен ретроспективный анализ течения беременности и родов у 194 пациенток с антенатальной гибелью плода и 110 пациенток с родами живым плодом. Установлено, что неблагоприятными анамнестическими факторами риска антенатальной гибели плода являются: беременность вне брака, курение, самопроизвольное прерывание предыдущей беременности, экстрагенитальная патология (заболевания сердечно-сосудистой, мочевыделительной системы, ожирение). К факторам риска внутриутробной гибели плода со стороны матери относятся: угроза прерывания беременности, острые респираторные заболевания во время беременности, гипертензивные состояния, анемия, плацентарная недостаточность, преждевременная отслойка плаценты, маловодие, многоводие; со стороны плода: врожденные пороки развития, задержка роста плода.

Ключевые слова: антенатальная гибель плода, течение беременности, факторы риска антенатальной гибели плода.

Введение. Антенатальная гибель плода (АГП) представляет собой одну из серьезных проблем в области акушерства и перинатологии [1]. Совершенствование перинатальной службы и оптимизация оказания медицинской помощи беременным и родильницам привели к резкому снижению ранней неонатальной смертности, однако частота антенатальных потерь остается по-прежнему высокой и составляет до 50 % всех случаев смерти в перинатальном периоде [2]. Высокие показатели АГП регистрируются в развивающихся странах (например, в Пакистане – 46 %, Нигерии – 42 %), низкие – в развитых странах, таких как Сингапур и Финляндия – 2 % [3]. В Российской Федерации в 2020 г. данный показатель составил – 5,67 % [4]. Согласно данным литературы, причины АГП разнообразны и могут быть связаны с состоянием здоровья женщины, клиническим течением беременности, функциональным состоянием плаценты, патологией пуповины [5]. Доказано, что плацентарная недостаточность – ключевая проблема акушерства, неонатологии и патологической анатомии болезней ante- и перинатального периода, так как функциональная несостоятельность этого органа приводит к угрозе прерывания или невынашиванию беременности, задержке роста плода или к его гибели. Однако в настоящее время отсутствует единое мнение о сущности патогенетических механизмов, приводящих к недостаточности плаценты. На сегодняшний день значимая роль в неблагоприятных перинатальных исходах отводится инфекционному фактору, наследственной тромбофилии и антифосфолипидному синдрому [6]. Вопросы о прогностических и диагностических критериях плацентарной недостаточности остаются сложными и дискуссионными.

Существующие проблемы в области выявления и устранения факторов риска АГП, сложная координация междисциплинарного подхода (акушер-гинеколог, гематолог, генетик, инфекционист, кардиолог, терапевт, эндокринолог) подчеркивают важность проблемы АГП. В связи с этим, требуется активизация научных исследований, разработка и внедрение новых медицинских технологий, а также

совершенствование систем здравоохранения для обеспечения своевременного выявления и эффективного управления факторами, способствующими АГП.

Цель исследования: анализ факторов риска антенатальных потерь, изучение клинико-анамнестических особенностей течения беременности у женщин с АГП.

Материалы и методы. Проведен ретроспективный анализ 304 родов в учреждении здравоохранения «Гродненский областной клинический перинатальный центр» (УЗ «ГОКПЦ»), отобранных сплошным методом. Выделены следующие группы: основная группа – 194 женщины с антенатальной смертью плода; контрольная группа – 110 женщин с родами живым плодом. Изучена следующая медицинская документация: индивидуальная карты беременной и родильницы – форма №111/у, история родов – форма №096/у, протоколы патологоанатомического вскрытия плода, мертворожденного или новорожденного – форма 013/у. Исследование было одобрено этическим комитетом УЗ «ГОКПЦ». Критерии включения: наличие медицинской документации, письменное информированное согласие пациенток на участие в исследовании и публикацию его результатов в открытой печати, наличие и доступность медицинской документации. Критерии невключения: отсутствие согласия пациенток на участие в исследовании и публикацию его результатов в открытой печати, недоступность медицинской документации.

Анализ полученных данных проведен с использованием статистических и аналитических методов. Статистическую обработку материала выполнили с использованием статистической программы Statistica 10.0 (SN – AXAR207F394425FA-Q). Учитывая распределение некоторых признаков в группах исследования, отличное от нормального (с учетом критериев Шапиро–Уилка, Колмогорова–Смирнова), использовали непараметрические методы статистики. Количественные показатели представлены в виде медианы Me (25 %; 75 %), где Me – медиана, а (25 %, 75 %) – 25-й и 75 %-й процентиля. Для сравнения двух независимых выборок использовали непараметрический критерий Манна–Уитни (U). Качественные показатели представлены в виде абсолютного значения и доли (абс. число (%)); для сравнения качественных показателей использовали критерий χ^2 Пирсона, при количестве ожидаемых наблюдений менее 10 рассчитывали критерий χ^2 с поправкой Йетса, менее 5 – точный критерий Фишера. Статистически значимыми принимали различия при $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение. Определяя возрастные показатели между группами не выявлено статистически значимых различий, так средний возраст женщин в основной группе составил 29 (25–34) лет, в контрольной группе – 27 (25–31), ($p = 0,441$). АГБ была диагностирована у 2 (1,03 %) пациенток в юном возрасте (14 и 17 лет), в контрольной группе юных родильниц выявлено не было ($p = 0,407$). Однако анализ возрастного состава групп показал статистически значимые различия в частоте встречаемости женщин старше 35 лет, так в основной группе старше 35 лет было 32 пациентки (16,49 %), в контрольной группе – 9 (8,18 %) ($\chi^2 = 4,16$; $p = 0,042$).

Полученные результаты согласуются с данными литературы, когда возраст матери старше 35 лет рассматривается как фактор риска мертворождения, что связано с более высоким риском развития экстрагенитальной патологии, генетических аномалий у плода и осложнений беременности в этом возрасте [7].

Анализ социального статуса, семейного положения, отягощающих факторов (никотиновой, алкогольной зависимости) в группах выявил статистически значимые различия, так пациентки с АГП чаще имеют среднее и среднее специальное образование ($p = 0,003$), чаще не замужем ($p = 0,004$), страдают никотиновой зависимостью ($p = 0,004$). Не состояли на диспансерном учете по беременности 4 (2,06 %) женщины основной группы, 7 (3,61 %) – поздно стали на учет (после 12 недель), в контрольной группе диспансеризация всех беременных начиналась до 12 недель ($\chi^2 = 6,471$; $p = 0,011$). Анализ социального статуса выявил, что 3 (1,55 %)

пациентки с АГП вели асоциальный образ жизни, лишены родительских прав, в группе контроля таких случаев выявлено не было ($p=0,258$).

На низкий социальный статус беременных с АГП указывают ряд исследователей [8]. Многочисленные исследования показывают, что курение в 1,52 раза увеличивает риск АГП в сравнении с некурящими. Курение приводит к возрастанию уровня карбоксигемоглобина у плода и резистентности сосудов плацентарного комплекса, приводящих к внутриутробной гипоксии, задержке роста плода и преждевременной отслойке плаценты [9].

Социальная характеристика пациенток в группах представлена в таблице 1.

Таблица 1 – Социальная характеристика пациенток в исследуемых группах, абс. число (%)

Показатели	Основная группа, n=194	Контрольная группа, n=110	p-уровень
Образование и социальный статус			
Среднее	46 (23,71 %)	16 (14,55 %)	$\chi^2= 3,663$; $p=0,057$
Среднее специальное	90 (46,39 %)	42 (38,18 %)	$\chi^2= 1,926$; $p=0,166$
Высшее	58 (29,9 %) *	52 (47,27 %)	$\chi^2= 9,178$; $p=0,003$
Жители города	156 (80,41 %)	95 (86,36 %)	$\chi^2= 1,727$; $p=0,189$
Жители сельской местности	38 (19,59 %)	15 (13,64 %)	$\chi^2= 1,727$; $p=0,189$
Семейное положение			
Замужем, гражданский брак	146 (75,26 %) *	98 (89,1 %)	$\chi^2= 8,480$; $p=0,004$
Не замужем	48 (24,74 %) *	12 (10,9 %)	$\chi^2= 8,480$; $p=0,004$
Отягощающие факторы			
Отягощенная наследственность по тромбозам и тромбоэмболическим осложнениям	13 (6,7 %)	2 (1,82 %)	$\chi^2= 2,60$; $p=0,107$
Никотиновая зависимость	12 (6,19 %) *	0	$p=0,004$
Алкогольная зависимость	1 (0,52 %)	0	$p=0,638$

Клинические характеристики пациенток представлены в таблице 2.

Анализируя показатели менструальной функции, паритета родов значимых различий между группами выявлено не было. У 91 (46,91 %) женщины с АГП роды были первыми. Анализ репродуктивной функции выявил статистически значимые различия в частоте самопроизвольных выкидышей в анамнезе: 32 (16,49 %) в основной группе и 9 (8,18 %) – в контрольной ($p=0,042$).

Анализ структуры экстрагенитальной патологии у обследованных женщин показал более высокую частоту заболеваний сердечно-сосудистой системы ($p=0,025$), мочевыделительной системы ($p=0,031$), ожирения ($p=0,045$) у пациенток с АГП по сравнению с контрольной группой. Данные результаты согласуются с рядом публикаций, в которых отмечается, что экстрагенитальные заболевания матери приводят к значительному возрастанию риска гибели плода [6, 7].

Из гинекологических заболеваний в основной группе чаще регистрировалась миома матки – у 18 (9,28 %) женщин, по сравнению с группой контроля ($p=0,023$). У 6 (3,09 %) пациенток с АГП беременность была после ЭКО ($p=0,066$), это подтверждает высокие риски гестационных осложнений, более высокие тромбогенные риски у пациенток после вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ), что требует индивидуального подхода и более тщательного наблюдения [10].

Таблица 2 – Клиническая характеристика пациентов в исследуемых группах, абс. число (%)

Показатели	Основная группа, 1 n=194	Контрольная группа, n=110	p-уровень
Менструальная и репродуктивная функция			
Менархе до 14 лет	167 (86,08 %)	93 (94,55 %)	$\chi^2= 0,13$; p=0,714
Нерегулярный характер менструаций	12 (6,19 %)	5 (4,55 %)	$\chi^2= 0,36$; p=0,55
Первородящие	91 (46,91 %)	47 (42,73 %)	$\chi^2=0,49$; p=0,482
Повторнородящие	103 (53,09 %)	63 (57,27 %)	$\chi^2=0,49$; p=0,482
Артифициальные аборты	33 (17,01 %)	16 (14,55 %)	$\chi^2=0,32$; p=0,574
Самопроизвольные выкидыши	32 (16,49 %) *	9 (8,18 %)	$\chi^2=4,16$; p=0,042
Привычное невынашивание	5 (2,58 %)	0	p=0,104
Гинекологические заболевания в анамнезе			
Воспалительные заболевания органов малого таза	15 (7,73 %)	6 (5,45 %)	$\chi^2=0,27$; p=0,605
Инфекции, передаваемые половым путем	12 (6,19 %)	5 (4,55 %)	$\chi^2=0,11$; p=0,735
Миома матки	18 (9,28 %) *	2 (1,82 %)	$\chi^2=5,2$; p=0,023
Эрозия шейки матки	20 (10,31 %)	11 (10,0 %)	$\chi^2=0,01$; p=0,932
Бесплодие	6 (3,09 %)	0	p=0,066
Беременность после ЭКО	6 (3,09 %)	0	p=0,066
Врожденные пороки развития матки	3 (1,55 %)	0	p=0,258
Экстрагенитальные заболевания			
Отсутствуют	12 (6,19 %)	32 (29,1 %)	$\chi^2= 29,750$; p=0,000
Ожирение	22 (11,34 %) *	5 (4,55 %)	$\chi^2= 4,00$; p=0,045
Болезни органов дыхания	10 (5,15 %)	2 (1,82 %)	$\chi^2= 2,06$; p=0,151
Болезни органов зрения	49 (25,26 %)	23 (20,91 %)	$\chi^2= 0,73$; p=0,392
Болезни мочевыделительной системы	40 (20,62 %) *	12 (10,91 %)	$\chi^2= 4,67$; p=0,031
Болезни сердечно-сосудистой системы	58 (29,9 %) *	20 (18,18 %)	$\chi^2= 5,05$; p=0,025
Болезни органов пищеварения	21 (10,82 %)	11 (10,0 %)	$\chi^2= 0,05$; p=0,822
Болезни эндокринной системы	24 (12,37 %)	9 (8,18 %)	$\chi^2= 1,27$; p=0,259

Примечание: * – различия статистически значимые по сравнению с контрольной группой (p<0,05)

Среди пациенток с АГП в 7 (3,61 %) случаях зарегистрирована многоплодная беременность, в контрольной группе многоплодных беременностей выявлено не было (p=0,041). По данным литературы, частота АГП при многоплодной беременности выше, чем при беременности одним плодом, и встречается в 3–7 % [5].

У 53 (27,32 %) антенатально погибших плодов выявлены врожденные пороки развития, у новорожденных контрольной группы врожденных пороков развития выявлено не было (p=0,000).

Анализ патологии беременности, родов в исследуемых группах отражен в таблице 3.

Таблица 3 – Распространенность патологии беременности и родов в исследуемых группах, абс. число (%)

Патология	Основная группа, n=194	Контрольная группа, n=110	p-уровень
Многоплодная беременность	7 (3,61 %) *	0	p=0,041
Врожденные пороки развития, хромосомные болезни плода	53 (27,32 %) *	0	p=0,000
Рвота беременных	44 (22,68 %)	18 (16,36 %)	$\chi^2=1,73$; p=0,189
Угроза прерывания беременности в I триместре	52 (26,8 %) *	12 (10,9 %)	$\chi^2=10,67$; p=0,001
Угроза прерывания беременности в II триместре	63 (32,47 %) *	15 (13,64 %)	$\chi^2=13,06$; p=0,0003
Истмико-цервикальная недостаточность	5 (2,58 %)	0	p=0,104
Острое респираторное заболевание в I триместре	37 (19,07 %) *	11 (10,0 %)	$\chi^2=4,35$; p=0,037
Острое респираторное заболевание во II триместре	45 (23,2 %) *	12 (10,91 %)	$\chi^2=6,96$; p=0,008
Острое респираторное заболевание в III триместре	31 (15,98 %) *	8 (4,12 %)	$\chi^2=4,76$; p=0,029
Коронавирусная инфекция в III триместре	3 (1,55 %)	0	p=0,258
Герпетическая инфекция	13 (6,7 %)	6 (1,82 %)	$\chi^2=0,19$; p=0,666
Анемия	55 (28,35 %) *	10 (9,09 %)	$\chi^2=15,490$; p=0,0001
Гестационный сахарный диабет	4 (2,06 %)	0	p=0,164
Плацентарная недостаточность	45 (23,2 %) *	6 (5,45 %)	$\chi^2=15,83$; p=0,0001
Маловодие	17 (8,76 %) *	1 (0,9 %)	p=0,003
Многоводие	35 (18,04 %) *	4 (3,64 %)	$\chi^2=11,77$; p=0,001
Задержка роста плода	18 (9,28 %) *	0	p=0,002
Преэклампсия умеренная	7 (3,61 %) *	0	p=0,041
Преэклампсия тяжелая	5 (2,58 %)	0	p=0,104
Отеки беременных	29 (14,95 %) *	7 (6,36 %)	$\chi^2=4,96$; p=0,026
Гестационная артериальная гипертензия	15 (7,73 %) *	1 (0,91 %)	$\chi^2= 5,26$; p=0,022
Протеинурия	8 (4,12 %)	1 (0,91 %)	$\chi^2= 1,53$; p=0,216
Преждевременная отслойка плаценты	49 (25,26 %) *	0	p=0,000
Предлежание плаценты	1 (0,52 %)	0	p=0,638
Оболочечное прикрепление пуповины	5 (2,58 %)	0	p=0,104
Единственная артерия пуповины	4 (2,06 %)	0	p=0,164
Выпадение петель пуповины	1 (0,52 %)	0	p=0,638
Истинный узел пуповины	1 (0,52 %)	0	p=0,638
Преждевременные роды	130 (67,01 %) *	6 (5,45 %)	$\chi^2=107,59$; p=0,000
Кесарево сечение	35 (18,04 %) *	31 (28,18 %)	$\chi^2=4,25$; p=0,039
Роды через естественные родовые пути	159 (81,96 %) *	79 (71,82 %)	$\chi^2=4,25$; p=0,039

Примечание: * – различия статистически значимые по сравнению с контрольной группой (p<0,05)

У пациенток основной группы беременность статистически значимо чаще осложнялась угрозой прерывания беременности в I триместре (p=0,001) и II триместре (p=0,0003), острыми респираторными заболеваниями в I триместре (p=0,037), II триместре (p=0,008), III триместре (p=0,029), анемией (p=0,0001), плацентарной

недостаточностью ($p=0,0001$), маловодием ($p=0,003$), многоводием ($p=0,001$), задержкой роста плода ($p=0,0002$), преэклампсией умеренной ($p=0,041$), отеками беременных ($p=0,026$), гестационной гипертензией ($p=0,022$), преждевременной отслойкой плаценты ($p=0,000$), преждевременными родами ($p=0,000$) по сравнению с контрольной группой.

Обращает на себя внимание роль инфекционного фактора в АГП. По данным литературы, инфекции составляют около 10–20 % среди причин АГП [1, 3]. Гибель плода, вызванная инфекционными агентами, может происходить по нескольким причинам. Во-первых, материнская инфекция может протекать в тяжелой форме, вызывая лихорадку и респираторный дистресс-синдром, что может привести к смерти плода, при этом инфекционный агент не проникает к плоду через плаценту. Во-вторых, инфекция может затронуть только плаценту, что приводит к плацентарной недостаточности. В-третьих, инфекционный агент может проникать через плаценту и плодовые оболочки, вызывая пороки развития органов и тканей при инфицировании между 12 и 22 неделями беременности, или воспалительные реакции в жизненно важных органах плода после 22 недель гестации.

Ключевым акушерским фактором риска АГП является плацентарная недостаточность, данное осложнение беременности развилось у 45 (23,2 %) пациенток основной группы и у 6 (5,45 %) – контрольной группы. В основной группе задержка роста плода зарегистрирована у 18 (9,28 %) беременных, в контрольной группе данного осложнения выявлено не было ($p=0,002$). Данный факт подтверждается рядом исследований, в которых доказан высокий риск АГП при задержке роста, коррелирующий со степенью задержки роста плода [3, 5].

Гипертензивные расстройства у беременных играют также важную роль, так у пациенток с АГП выявлено 27 (13,92 %) случаев гипертензивных расстройств, в том числе 12 (6,19 %) случаев – преэклампсий, в контрольной группе гестационная гипертензия выявлена только у 1 (0,91 %) пациентки ($p=0,0002$).

По данным литературы, в структуре причин АГП патология пуповины составляет 3,4–15 %. При обвитии, сдавлении, выпадении и истинных узлах пуповины происходит её компрессия, что приводит к острому нарушению плодово-плацентарного кровотока, вплоть до внутриутробной смерти плода. В нашем исследовании пуповинный фактор (оболочечное прикрепления пуповины, единственная артерия пуповины, выпадение петель пуповины, истинный узел) выявлен в 11 (10 %) случаях, в контрольной группе данных фактов выявлено не было. АГП на фоне преждевременной отслойки плаценты произошла у 49 (25,26 %) беременных, в контрольной группе данного осложнения выявлено не было. Среди патогенетически ясных и логичных причин асфиксии лидирующее место занимает отслойка плаценты. Она является причиной 1/10 – 1/2 всех антенатальных потерь [5].

Анализ показал статистически значимые различия в частоте встречаемости преждевременных родов, так в основной группе роды до 37 недель произошли в 130 (67,02 %) случаях, в контрольной группе – в 6 (5,45 %) случаях ($p=0,000$). Анализ структуры преждевременных родов в основной группе показал, что экстремально ранние преждевременные роды (срок беременности 22 недели 0 дней – 27 недель и 6 дней) состоялись у 28 (14,43 %) пациенток, ранние преждевременные роды (срок беременности 28 недели 0 дней – 33 недели и 6 дней) – у 71 (36,6 %), поздние преждевременные роды (34 недели 0 дней – 36 недель и 6 дней) – у 31 (15,98 %), в контрольной группе все преждевременные роды состоялись в сроке 34 недели 0 дней – 36 недель и 6 дней.

Родоразрешение путем операции кесарева сечения статистически значимо чаще было выполнено у пациенток контрольной группы в 31 (28,18 %) случае, в основной группе родоразрешены путем операции кесарева сечения 35 (18,04 %) пациенток. Показаниями к оперативному родоразрешению при внутриутробной гибели плода были: в 30 (15,46 %) случаях преждевременная отслойка плаценты с маточным

кровотечением, в 3 (1,55 %) случаях антенатальная гибель одного из плодов при двойне, в 1 (0,52 %) случае – миома матки больших размеров с шеечно-перешеечным расположением узлов, в 1 (0,52 %) случае – трижды оперированная матка с признаками несостоятельности рубца, в 1 (0,52 %) случае – миопия высокой степени с изменениями на глазном дне. Показаниями для оперативного родоразрешения у пациенток контрольной группы в 13 (11,82 %) случаях явился рубец на матке с признаками несостоятельности, в 5 (4,55 %) – патологическое положение плода (тазовое, поперечное положение плода), в 5 (4,55 %) – миопия высокой степени с изменениями на глазном дне, в 2 (1,82 %) – симфизиопатия, в 4 (3,64 %) – дистресс-плода в родах, 2 (1,82 %) – клинически узкий таз.

Анализ причин антенатальной гибели показал, что основной причиной антенатальной смерти плода является внутриутробная гипоксия, которая составляет 61,86 %. Далее в структуре второе место занимают врождённые аномалии (пороки развития), деформации и хромосомные нарушения – 23,2 %, на третьем месте – другие нарушения, возникающие в антенатальном периоде – 11,86 %, на четвертом месте – инфекционные болезни; инфекция, специфичная для перинатального периода – 3,61 %. Среди специфических инфекционных факторов, как причин АГП, в 3 (1,55 %) случаях выявлен токсоплазмоз, в 2 (1,03 %) – листериоз, в 1 (0,52 %) – вирус простого герпеса.

Таким образом, этиология АГП представлена множеством факторов, которые часто проявляются в комбинации и могут не иметь клинических симптомов до возникновения осложнений в ходе беременности. Учитывая это, женщины с анамнезом АГП должны находиться под наблюдением не только акушеров-гинекологов, но и специалистов других областей – генетиков, гематологов, инфекционистов, кардиологов, терапевтов и эндокринологов. Определение причин гибели плода и понимание патогенетических механизмов её возникновения являются ключевыми задачами при подготовке к повторной беременности женщин с соответствующим анамнезом. Важно проводить персонифицированную профилактику осложнений беременности с первого триместра, а также обеспечить тщательный контроль за состоянием плода и плацентарной системой.

Учитывая выявленные факторы риска, для предотвращения АГП необходимо применять комплексный подход, который должен включать следующие мероприятия:

1. Предгравидарное обследование и подготовка.
 - Генетическое консультирование. Проведение генетических исследований для выявления возможных наследственных заболеваний.
 - Медицинское обследование. Полное обследование здоровья будущей матери, включая оценку состояния сердечно-сосудистой системы, эндокринных органов и других систем. Обследование на наследственные тромбофилии и антифосфолипидный синдром.
 - Коррекция хронических заболеваний, таких как сахарный диабет, артериальная гипертензия и заболевания почек, до зачатия.
2. Регулярное наблюдение и скрининг во время беременности:
 - Постановка на диспансерный учет до 12 недель беременности.
 - Регулярное посещение врача-акушера-гинеколога для контроля за течением беременности согласно действующим клиническим протоколам.
 - Персонифицированная антиагрегантная и антикоагулянтная терапия.
 - Ультразвуковое исследование плода в сроки: 11–13 недель 6 дней (I скрининг), 18–21 неделя (II скрининг), 32–35 недель беременности (III скрининг) и по показаниям.
 - Допплерометрия у беременных группы риска по развитию преэклампсии и плацентарной недостаточности во время проведения как обязательных, так и контрольных УЗИ.
 - Лабораторные исследования для мониторинга уровня гемоглобина, глюкозы в крови, состояния почек и других параметров согласно действующим клиническим протоколам.

3. Профилактика и контроль заболеваний:

- Контроль артериального давления. Регулярный мониторинг и коррекция артериальной гипертензии.

- Управление диабетом. Поддержание нормального уровня сахара в крови при сахарном диабете.

- Лечение инфекций. Обнаружение и лечение инфекционных заболеваний, таких как токсоплазмоз, цитомегаловирус и др.

4. Здоровый образ жизни.

- Проведение образовательных мероприятий для беременных женщин по вопросам профилактики паразитарных заболеваний. Просвещение о важности гигиены рук, термической обработки овощей, фруктов, мяса перед употреблением. Соблюдать правила хранения продуктов. Избегать контактов с кошками и их фекалиями, так как они являются основным источником токсоплазмозных ооцист.

- Правильное питание. Соблюдение сбалансированного питания с достаточным количеством витаминов и минералов. Отказ от вегетарианства.

- Отказ от вредных привычек: курения, алкоголя и наркотических веществ.

- Физическая активность. Регулярная умеренная физическая активность, если нет противопоказаний.

5. Психоэмоциональное состояние.

- Уменьшение уровня стресса и поддержание психоэмоционального здоровья.

- Психологическая поддержка и консультации при необходимости.

6. Мониторинг и профилактика акушерских осложнений:

Эти меры позволят снизить риск АГП и обеспечить здоровое течение беременности.

Заключение

1. Неблагоприятными анамнестическими факторами риска АГП являются: беременность вне брака, курение, самопроизвольное прерывание предыдущей беременности, экстрагенитальная патология (заболевания сердечно-сосудистой, мочевыделительной системы, ожирение).

2. К факторам риска АГП со стороны матери относятся: угроза прерывания беременности, острые респираторные заболевания во время беременности, анемия, плацентарная недостаточность, гипертензивные состояния, преждевременная отслойка плаценты, маловодие, многоводие. Факторами риска АГП со стороны плода являются: врожденные пороки развития, задержка роста плода.

3. Таким образом, причина АГП многообразна и часто наблюдается сочетание нескольких факторов, приводящих к её развитию. Женщины с АГП в анамнезе требуют персонифицированного подхода со стороны не только врачей-акушеров-гинекологов, но и врачей смежных специальностей. Необходимо проводить комплексное обследование женщин на этапе прегравидарной подготовки для своевременного выявления факторов риска АГП, лечебные мероприятия с целью профилактики осложнений беременности.

Литература

1. Чижовская, А.В. Анализ причин антенатальной смерти доношенного плода в Челябинской области / А.В. Чижовская, Э.А. Казачкова, Е.Л. Казачков, Ю.А. Семёнов // Уральский медицинский журнал. – 2023. – Т. 22, №2. – С. 122–134. – DOI:10.52420/2071-5943-2023-22-2-122-134.

2. Стародубов, В.И. Репродуктивные потери как медико-социальная проблема демографического развития России / В.И. Стародубов, Л.П. Суханова, Ю.Г. Сыченков // Электронный научный журнал «Социальные аспекты здоровья населения». – 2011 – №6.

3. Иванов, И.И. Антенатальная гибель плода: нерешенные вопросы / И.И. Иванов, Е.Н. Ляшенко, Н.В. Косолапова [и др.] // Таврический медико-биологический вестник. – 2020. – №23(1). – С.37–41. – DOI: 10.37279/2070-8092-2020-23-1-37-41.

4. Щеголев, А.И. Сравнительный анализ причин мертворождения в Российской Федерации в 2019 и 2020 годах / А.И. Щеголев., У.Н. Туманова, А.А. Чаусов, М.П. Шувалова // Акушерство и гинекология. – 2022. – №2. – С.80–90. – DOI: 10.18565/aig.2022.2.80–90.

5. Сексенова, А.Б. Антенатальная гибель плода: возможные причины и анализ / А.Б. Сексенова, Ж.О. Бузумова, Ж.У. Базарбаева [и др.] // Вестник КазНМУ. – 2017. – №3. – С.9–11.
6. Гусак, Ю.К. Антенатальная гибель плода: клиничко-биохимические параллели и особенности родоразрешения / Ю.К. Гусак, В.Г. Чикин, А.В. Хованов [и др.] // Главный врач Юга России. – 2020. – №5(75). – С.18–23.
7. Fretts, R.C. Etiology and prevention of stillbirth / R.C. Fretts [et al.] // Am. J. Obstet. Gynecol. – 2005. – №193(6). – P. 1923–1935.
8. Major risk factors for stillbirth in high-income countries: a systematic review and meta-analysis / V. Flanady [et al.] // Lancet. – 2011. – Apr. 16; N 377(9774). – P. 1331–1340.
9. Prepregnancy risk factors for antepartum stillbirth in the United States / U.M. Reddy [et al.] // Obstet. Gynecol. – 2010. – V. 116(5). – P. 1119–1126.
10. Grandone, E. Thrombosis risk and in vitro fertilization / E. Grandone // Home – 2022. – V.16, №1. – <https://doi.org/10.17749/2313-7347/ob.gyn.rep.2022.286>.

ANALYSIS OF THE COURSE OF PREGNANCY IN WOMEN WITH ANTENATAL FETAL DEATH

Ganchar E.P.

*Grodno State Medical University,
Grodno, Republic of Belarus*

A retrospective analysis of the course of pregnancy and childbirth was conducted in 194 patients with antenatal fetal death and 110 patients with live birth. It was established that unfavorable anamnestic risk factors for antenatal fetal death are: pregnancy outside marriage, smoking, spontaneous termination of a previous pregnancy, extragenital pathology (diseases of the cardiovascular and urinary systems, obesity). Risk factors for intrauterine fetal death on the part of the mother include: threatened termination of pregnancy, acute respiratory diseases, hypertensive conditions, anemia, placental insufficiency, premature placental abruption, oligohydramnios, polyhydramnios; from the fetus: congenital malformations, fetal growth retardation.

Keywords: antenatal fetal death, pregnancy, risk factors for antenatal fetal death.

Поступила 27.08.2024

УДК 618.3-008.8:618.33-007.21
<https://doi.org/10.63030/2307-4795/2024.17.A.07>

ОСОБЕННОСТИ АМИНОКИСЛОТНОГО ОБМЕНА У БЕРЕМЕННЫХ С ЗАДЕРЖКОЙ РОСТА ПЛОДА

Ганчар Е.П.

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

Резюме. Проведен анализ метаболомного профиля аминокислотного обмена у 98 пациентов с подтвержденным диагнозом задержки роста плода; 65 пациентов с физиологически протекающей беременностью. Установлено, что у беременных с задержкой роста плода статистически значимо снижается уровень глутатиона ($p=0,000$), аспарагина ($p=0,01$), 3-метилгистидина ($p=0,005$), цитруллина ($p=0,004$), ансерина ($p=0,017$), карнозин ($p=0,002$), β -аминомасляной кислоты ($p=0,046$), γ -аминомасляной кислоты ($p=0,000$), α -аминомасляной кислоты ($p=0,032$), этаноламина

($p=0,022$), метионина ($p=0,000$), триптофана ($p=0,031$); обнаружено повышение концентрации: цистеиновой кислоты ($p=0,046$), гистидина ($p=0,016$), гомосерина ($p=0,004$), оксализина ($p=0,000$), орнитина ($p=0,009$). Изучение особенностей метаболического профиля свободных аминокислот у беременных с задержкой роста плода позволит выявить дополнительные диагностические биомаркеры, разработать эффективные методы лечения и профилактики.

Ключевые слова: задержка роста плода, высокоэффективная жидкостная хроматография, аминокислоты, биомаркеры.

Введение. Задержка роста плода (ЗРП) – не только актуальная проблема современного акушерства, но и здравоохранения в целом. Термин «задержка роста плода» обозначает патологически малый плод, не достигший своего генетического потенциала, что сопряжено с высоким риском перинатальных осложнений. ЗРП диагностируется при замедлении прироста предполагаемой массы плода (ПМП) и/или окружности живота (ОЖ), когда они находятся ниже 10-го перцентиля, либо при наличии патологического кровотока по данным УЗ-доплерографии. В более тяжелых случаях ПМП и/или ОЖ могут быть ниже 3-го перцентиля [1]. Установлено, что ЗРП осложняет 15 % всех беременностей в мире, а при наличии отягощенного акушерско-гинекологического анамнеза и осложненной беременности этот показатель возрастает до 25 % [2–4]. ЗРП является одной из основных причин перинатальных осложнений, включая преждевременные роды, гипоксию плода, а также высокую вероятность неонатальных заболеваний. Кроме того, ЗРП тесно связана с теорией фетального программирования. Данное понятие следует рассматривать как второй этап в обеспечении успешного и благоприятного гестационного периода, закономерно следующего за прегравидарной подготовкой [5]. Еще в середине прошлого века военный голод в Нидерландах подтолкнул ученых к исследованию влияния недостаточности питания на детей, рожденных во время или после этого голода. Был сделан вывод, что дети, рожденные от голодавших матерей, имели высокий риск и большую частоту развития сахарного диабета, патологий сердечно-сосудистой системы, ожирения различной этиологии и других неинфекционных заболеваний. Программирование плода происходит внутриутробно во время эмбрионального развития, являющегося критическим периодом, в течение которого формируются органы и ткани. Недостаточное питание в это время приводит к неизбежным изменениям определенных структурных, физиологических и метаболических процессов у плода. Позже, в конце XX в., эпидемиолог Д. Баркер выдвинул гипотезу о так называемом «экономном фенотипе». Он предполагал, что плод, развивающийся в условиях нехватки ресурсов, в дальнейшем на молекулярно-генетическом уровне выбирает данную тактику в течение всей жизни, что сказывается на направленности метаболических процессов и программирует развитие всех органов и тканей ребенка, предрасполагая его к определенным постнатальным заболеваниям [6]. С точки зрения эволюции, фетальное программирование не направлено на продление жизни человека, а выполняет функцию адаптации плода к условиям внутриутробной среды. Это программирование может предрасполагать к определённым заболеваниям в зрелом возрасте и становится ключевой областью исследований в современной медицинской науке, особенно в контексте низкой рождаемости и старения населения в развитых странах [7]. Несмотря на это, механизмы, через которые внутриутробные факторы приводят к заболеваниям или их предпосылкам, остаются недостаточно изученными. Это делает проблему крайне актуальной и требует детального изучения на клеточном и молекулярном уровнях. Сегодня уже ясно, что здоровье плода закладывает основу для здоровья взрослого человека, что особенно актуально в условиях современных социально-демографических тенденций, таких как снижение рождаемости и поздние роды. Современные исследования в области изучения метаболомного профиля могут предоставить новые возможности для более раннего и точного выявления ЗРП, а также для разработки эффективных методов лечения и профилактики, могут существенно

улучшить понимание патогенеза ЗРП и способствовать созданию более целенаправленных терапевтических стратегий.

Цель работы: определить особенности аминокислотного обмена при ЗРП, выявить клинико-лабораторные параллели уровня аминокислот и массы новорожденного.

Материалы и методы. Обследовано 163 беременные женщины. Для достижения поставленной цели выделены 2 группы пациенток: 1-я группа (основная) – 98 пациенток с подтвержденным диагнозом ЗРП; 2-я группа (контрольная) – 65 пациенток с физиологически протекающей беременностью. Диагноз ЗРП был подтвержден постнатально, согласно центильным таблицам ВОЗ для доношенных и таблицам Фентона (2013 г.) для недоношенных детей. Критерии включения в исследование: возраст беременных 18–35 лет, наличие одноплодной беременности на сроке 24–40 недель. Критерии исключения: наличие резус- и АВ0-изоиммунизации, хромосомные аномалии, генетические мутации и врожденные пороки развития у плода, наличие у матери тяжелой экстрагенитальной патологии, острых инфекционных заболеваний.

Определение концентрации аминокислот, их производных и метаболитов проводили в научно-исследовательской лаборатории УО «Гродненский государственный медицинский университет» на хроматографической системе HPLC Agilent 1200. Содержание общих аминокислот и их производных в плазме определяли методом высокоэффективной жидкостной хроматографии. Определялась концентрация цистеиновой кислоты (CA), фосфосерина (PSer), цистеинсульфината (CSA), аспартата (Asp), глутатиона (GSH), гомоцистеата (HCA), глутамата (Glu), аспарагина (Asn), серина (Ser), α -аминоадипиновой кислоты (α AAA), глутамина (Gln), гистидина (His), треонина (Thr), гомосерина (Hse), 1-метилгистидина (1MHis), 3-метилгистидина (3MHis), глицина (Gly), фосфозаноламина (PEA), цитруллина (Citr), аргинина (Arg), ансерина (Ans), аланина (Ala), β -аланина (β Ala), карнозина (Car), таурина (Tau), гипотаурина (HrTau), асимметричного диметиларгинина (ADMA), симметричного диметиларгинина (SDMA), α -аминомасляной кислоты (α ABA), β -аминомасляной кислоты (β ABA), γ -аминомасляной кислоты (GABA), тирозина (Tyr), этаноламина (EA), валина (Val), метионина (Met), цистатионина (Ctn), триптофана (Trp), фенилаланина (Phe), изолейцина (Ile), лейцина (Leu), оксализин (HLys), лизина (Lys), орнитина (Orn). Статистическую обработку материала выполнили с использованием статистической программы Statistica 10.0 (SN-AXAR207F394425FA-Q). Статистически значимыми принимали различия при $p < 0,05$.

Результаты и их обсуждение. Анализ клинико-анамнестических данных показал, что медиана возраста и медиана индекса массы тела не различались в группах ($p > 0,05$). Также не было получено данных о статистически значимых различиях по паритету, гинекологической и соматической заболеваемости между группами ($p > 0,05$). Масса и рост плодов при рождении имели статистически значимые различия, так медиана массы плодов в основной группе составила 2225 (1700–2500) г, в контрольной – 3450 (3200–3700) г, медиана роста плодов в основной группе – 47 (44–49) см, в контрольной группе – 53 (52–55) ($p < 0,05$).

Анализ содержания 45 аминокислот, их производных и метаболитов в плазме крови обследованных пациентов представлен в таблице 1.

Таблица 1 – Содержание свободных аминокислот, их производных и метаболитов в сравниваемых группах, мкмоль/л

Показатели	Основная группа, n=98	Контрольная группа, n=65	Статистическая значимость различий
Цистеиновая кислота (CA)	0,88 (0,532–1,29) *	0,749 (0,484–1,05)	U=2597,0; p=0,046
Фосфосерин (PSer)	0,657 (0,459–0,817)	0,549 (0,448–0,797)	U=2934,0; p=0,396
Цистеинсульфинат (CSA)	1,58 (0,474–3,2)	1,86 (0,834–2,84)	U=2950,0; p=0,427
Аспартат (Asp)	199 (145–316)	224 (168–280)	U=2891,0; p=0,32
Глутатион (GSH)	3,19 (1,89–4,87) *	6,95 (5,6–8,36)	U=1159,0; p=0,000
Гомоцистеат (HCA)	0,101 (0,0666–0,16)	0,099 (0,072–0,15)	U=2991,0; p=0,512
Глутамат (Glu)	624 (444–987)	598 (546–732)	U=3030,0; p=0,6
Аспарагин (Asn)	97,9 (70,2–119) *	107 (96–123)	U=2422,0; p=0,01
Серин (Ser)	281 (205–341)	284 (250–316)	U=2850,0; p=0,257
α -аминоадипиновая кислота (α AAA)	3,68 (2,75–4,66)	3,53 (3,01–4,02)	U=3110,0; p=0,8
Глутамин (Gln)	621 (462–767)	610 (537–663)	U=2957,0; p=0,44
Гистидин (His)	91,3 (78,4–111) *	84,7 (75,8–93,6)	U=2473,0; p=0,016
Гомосерин (Hse)	0,21 (0,154–0,294) *	0,154 (0,115–0,244)	U=2303,0; p=0,004
3-метилгистидин (3MHis)	1,02 (0,611–3,43) *	2,03 (1,25–3,91)	U=2324,0; p=0,005
Глицин (Gly)	143 (99,7–177)	152 (124–180)	U=2710,0; p=0,1
Фосфоэтаноламин (PEA)	0,208 (0,0928–3,36)	0,192 (0,0887–0,429)	U=2824,0; p=0,221
Треонин (Thr)	510 (434–611)	520 (454–622)	U=2870,0; p=0,286
1-метилгистидин (1MHis)	2,1 (1,54–2,8)	2 (1,49–2,41)	U=2740,0; p=0,132
Цитруллин (Ctr)	33,2 (26,1–40,8) *	37,9 (31,2–44)	U=2341,0; p=0,004
Аргинин (Arg)	152 (107–169)	154 (139–177)	U=2654,0; p=0,072
Ансерин (Ans)	1,11 (0,439–2,03) *	1,52 (0,924–2,28)	U=2479,0; p=0,017
β -аланин (β Ala)	2,26 (1,6–3,1)	2,43 (2,02–2,94)	U=2792,0; p=0,486
Карнозин (Car)	0,657 (0,374–0,961) *	0,886 (0,628–1,21)	U=2101,0; p=0,002
Гипотаурин (HpTau)	0,665 (0,381–0,932)	0,517 (0,359–0,755)	U=2809,0; p=0,2
Аланин (Ala)	1056 (764–1242)	1061 (987–1294)	U=2739,0; p=0,131
Таурин (Tau)	71,9 (42,7–107)	70,4 (52,8–89,5)	U=3167,0; p=0,953
Асимметричный диметиларгинин (ADMA)	1,32 (1,02–2,21)	1,31 (1,09–1,56)	U=2917,0; p=0,365
Симметричный диметиларгинин (SDMA)	0,507 (0,386–0,669)	0,53 (0,444–0,637)	U=2984,0; p=0,497
β -аминомасляная кислота (β ABA)	1,35 (0,843–1,94) *	1,6 (1,24–1,95)	U=2596,0; p=0,046
γ -аминомасляная кислота (GABA)	0,899 (0,547–1,43) *	1,32 (0,774–3,57)	U=2071,0; p=0,000
Тирозин (Tyr)	99,1 (80,6–116)	100 (91,1–112)	U=2928,0; p=0,385
α -аминомасляная кислота (α ABA)	33 (23–48,7) *	39,4 (33–47,9)	U=2553,0; p=0,032
Этаноламин (EA)	9,79 (7,07–12,4) *	10,7 (8,77–13,2)	U=2510,0; p=0,022
Валин (Val)	574 (454–681)	558 (512–626)	U=3170,0; p=0,961
Метионин (Met)	38,4 (31,1–47,8) *	46,8 (39,9–51)	U=1959,0; p=0,000
Цистатионин (Ctn)	9,88 (4,37–18,5)	11,1 (8,15–16,4)	U=2875,0; p=0,294
Триптофан (Trp)	140 (117–165) *	153 (129–170)	U=2548,0; p=0,031
Фенилаланин (Phe)	173 (135–232)	170 (158–216)	U=3004,0; p=0,541
Изолейцин (Ile)	168 (124–193)	148 (130–165)	U=2748,0; p=0,644
Лейцин (Leu)	267 (193–323)	257 (228–303)	U=3048,0; p=0,644
Оксилизин (HLys)	5,2 (3,63–7,92) *	3,55 (2,6–4,71)	U=1797,0; p=0,000
Орнитин (Orn).	83,1 (67,4–112) *	73,9 (60,9–87,9)	U=2412,0; p=0,009
Лизин (Lys)	602 (536–697)	568 (502–639)	U=2700,0; p=0,1

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

После проведения статистического анализа было выявлено, что у пациенток с ЗРП концентрация 17 аминокислот и их производных значительно отличались от контрольной группы: цистеиновой кислоты (CA), глутатиона (GSH), аспарагин (Asn), гистидина (His), гомосерина (Hse), 3-метилгистидина (3MHis), цитруллина (Citr), ансерина (Ans), карнозин (Car), β -аминомасляной кислоты (β ABA), γ -аминомасляной кислоты (GABA), α -аминомасляной кислоты (α ABA), этаноламина (EA), метионина (Met), триптофана (Trp), оксипролина (HPro), орнитина (Orn).

Проведен корреляционный анализ между уровнем аминокислот и массой новорожденного. Выявлена положительная корреляционная связь массы новорожденного с уровнем глутатиона ($R=0,433$), цитруллина ($R=0,238$), ансерина ($R=0,186$), γ -аминомасляной кислоты ($R=0,267$), этаноламина ($R=0,199$), метионина ($R=0,297$), отрицательная корреляционная связь с уровнем цистеиновой кислоты ($R=-0,171$), 3-метилгистидина ($R=-0,156$), оксипролина ($R=-0,273$), орнитина ($R=-0,192$).

У женщин с ЗРП выявлено снижение уровня глутатиона на 54 % ($p=0,000$). Глутатион является ключевым антиоксидантом, защищающим клетки от повреждений, вызванных свободными радикалами [8]. Снижение его уровня свидетельствует об окислительном стрессе, который может негативно воздействовать на развитие плода и способствовать задержке его роста. Глутатион играет важную роль в детоксикации, связывая и выводя токсичные вещества из организма. Падение уровня глутатиона указывает на нарушения в детоксикационных процессах, что может способствовать токсическому воздействию на плод.

Снижение уровня аспарагина на 8,5 % ($p=0,01$) при ЗРП может указывать на нарушение синтеза белка. Аспарагин – это аминокислота, важная для синтеза белков и многих метаболических процессов [9]. Снижение её уровня свидетельствует о нарушении процессов белкового синтеза, что может негативно повлиять на развитие и рост плода. Аспарагин участвует в метаболизме, включая участие в цикле мочевины и других ключевых путях. Его дефицит может быть индикатором метаболического стресса, что может влиять на рост плода. Низкий уровень аспарагина отражает проблемы с транспортом или усвоением аминокислот, что может нарушать питание плода. Аспарагин участвует в энергетическом обмене, и его недостаток может оказывать влияние на энергетические ресурсы плода, что может замедлить его рост и развитие.

Установлено статистически значимое снижение 3-метилгистидина на 49,8 % ($p=0,005$). 3-метилгистидин является метаболитом гистидина, который высвобождается в результате катаболизма мышечного белка [8]. Снижение его уровня свидетельствует о нарушении процессов деградации белков, что может отразиться на состоянии плода. В ряде случаев снижение уровня 3-метилгистидина может быть признаком того, что организм плода адаптируется к условиям дефицита питательных веществ, изменяя метаболические пути.

У беременных с ЗРП выявлено снижение уровня цитруллина на 12,4 % ($p=0,004$). Цитруллин – это важная аминокислота, участвующая в цикле мочевины и в обмене аргинина [10]. Снижение уровня цитруллина указывает на нарушения в обмене аминокислот, что может негативно влиять на рост и развитие плода. Цитруллин преобразуется в аргинин, который необходим для синтеза белков, роста клеток и продукции оксида азота. Цикл мочевины, в котором участвует цитруллин, играет ключевую роль в удалении аммиака из организма. Низкий уровень цитруллина указывает на проблемы в процессе детоксикации, что может негативно повлиять на здоровье плода. Цитруллин участвует в синтезе оксида азота, который важен для регуляции кровотока и функции кровеносных сосудов. Его дефицит может приводить к нарушению кровообращения и питательного обеспечения плода.

Выявлено статистически значимое снижение уровня ансерина на 27 % ($p=0,017$). Ансерин – это аминокислотный директивный продукт, образующийся в мышцах [8]. Он участвует в регулировании pH и антиоксидантной защите. Снижение ансерина

свидетельствует о нарушениях в метаболизме белков или мышечной функции. Ансерин играет роль в защите клеток от окислительного стресса. Снижение его уровня указывает на ослабленную антиоксидантную защиту, что может негативно влиять на развитие плода, особенно если он сталкивается с оксидативным стрессом.

Установлено статически значимое снижение уровня карнозина у пациенток с ЗРП на 25,8 % ($p=0,002$). Карнозин является важным антиоксидантом, который защищает клетки от окислительного стресса и повреждений [9]. Его снижение означает ослабление антиоксидантной защиты, что может способствовать повреждению клеток и замедлению роста плода. Карнозин участвует в различных метаболических процессах, включая регуляцию pH и метаболизм белков. Его дефицит свидетельствует о нарушениях в обмене веществ. Карнозин играет роль в поддержке здоровья нервной системы и нейропластичности. Его снижение может указывать на потенциальные проблемы с развитием нервной системы плода. Карнозин особенно важен для мышечной функции, так как он помогает поддерживать кислотно-щелочной баланс в мышцах. Снижение его уровня может косвенно указывать на проблемы с мышечным развитием, влиять на общую динамику роста плода.

Выявлено статистически значимое снижение уровня β -аминомасляной кислоты на 15,6 % ($p=0,046$) у беременных с ЗРП. Снижение уровня β -аминомасляной кислоты при ЗРП сигнализирует о проблемах в метаболизме аминокислот, дефиците других питательных веществ, нарушениях в развитии нервной системы или метаболическом стрессе [8]. У пациенток с ЗРП обнаружено снижение уровня γ -аминомасляной кислоты (ГАМК) на 31,9 % ($p=0,000$). ГАМК является основным ингибирующим нейромедиатором в центральной нервной системе. Снижение её уровня свидетельствует о нарушениях в нейротрансмиссии, что может повлиять на развитие и функцию нервной системы плода. ГАМК также влияет на регуляцию мышечного тонуса, снижение её уровня может косвенно указывать на проблемы с развитием мышц, что может влиять на общий рост и развитие плода.

У беременных с ЗРП выявлено снижение уровня α -аминомасляной кислоты на 16,2 % ($p=0,032$). α -аминомасляная кислота участвует в метаболических процессах, связанных с обменом аминокислот и образованием карнозина [10]. Снижение её уровня может свидетельствовать о нарушениях в метаболизме аминокислот, о возможных проблемах в развитии нервной системы плода.

Обнаружено статистически значимое снижение уровня этаноламина на 8,5 % ($p=0,022$). Этаноламин является ключевым компонентом фосфолипидов, таких как фосфатидилэтаноламин, которые играют важную роль в структурах клеточных мембран и их функциональности [9]. Снижение уровня этаноламина сигнализирует о нарушениях в синтезе фосфолипидов, что может влиять на целостность и функциональность клеточных мембран, а следовательно, на развитие и рост плода. Этаноламин участвует в синтезе нейротрансмиттеров и нейропептидов. Его дефицит может указывать на потенциальные проблемы с развитием нервной системы плода. Этаноламин участвует в различных метаболических процессах, включая обмен липидов и белков. Недостаток этаноламина может быть связан с окислительным стрессом или воспалительными процессами, так как он участвует в антиоксидантной защите и регуляции клеточных реакций на стрессовые факторы.

Выявлено статистически значимое снижение уровня метионина на 18 % ($p=0,000$). Метионин – это незаменимая аминокислота, которая играет ключевую роль в синтезе белков и клеточном росте [10]. Его дефицит нарушает нормальный процесс белкового синтеза, что может способствовать ЗРП. Метионин участвует в процессе метилирования, который важен для регуляции экспрессии генов, синтеза ДНК и РНК, а также в детоксикации. Снижение метионина может привести к нарушениям в метилировании. Метионин участвует в обмене жиров и транспортировке липидов. Его дефицит указывает на проблемы с обменом липидов или дефицитом других важных нутриентов, что может негативно сказываться на росте плода.

У беременных с ЗРП выявлено снижение уровня триптофана на 8,5 % ($p=0,031$). Триптофан является предшественником серотонина и мелатонина [8]. Серотонин важен для регуляции настроения, сна и аппетита, а мелатонин играет ключевую роль в регуляции циркадных ритмов. Снижение уровня триптофана нарушает синтез этих нейромедиаторов и гормонов, что может повлиять на развитие нервной системы плода и его общий рост. Триптофан участвует в различных метаболических процессах, включая детоксикацию. Недостаток триптофана может быть связан с увеличением окислительного стресса или воспаления, так как триптофан играет роль в антиоксидантной защите и регуляции воспалительных процессов.

У пациенток с ЗРП выявлено статистически значимое повышение уровня цистеиновой кислоты на 17,5 % ($p=0,046$). Цистеиновая кислота является метаболитом цистеина, аминокислоты, которая важна для синтеза глутатиона, антиоксиданта, защищающего клетки от окислительного стресса [8]. Повышение уровня цистеиновой кислоты указывает на нарушения в метаболизме цистеина или его превращении в глутатион. Цистеин является компонентом антиоксидантной системы организма, и повышение цистеиновой кислоты может быть следствием окислительного стресса. Цистеин важен для детоксикации и метаболизма. Повышение уровня цистеиновой кислоты может указывать на нарушения в этих процессах, что может затруднять нормальное развитие плода и способствовать его задержке роста.

У беременных с ЗРП установлено статистически значимое увеличение концентрации гистидина на 7,8 % ($p=0,016$). Гистидин является незаменимой аминокислотой, которая участвует в различных метаболических процессах, включая синтез белков и регуляцию кислотно-щелочного баланса [9]. Повышение его уровня свидетельствует о нарушениях в обмене аминокислот или дисбалансе в метаболических путях. Гистидин участвует в антиоксидантной защите и защите клеток от окислительного стресса. Повышение его уровня свидетельствует о повышенном окислительном стрессе или дефиците других антиоксидантов, что может негативно сказываться на развитии плода.

Выявлено повышение концентрации гомосерина на 36,4 % ($p=0,004$) по сравнению с контрольной группой. Гомосерин является метаболитом гомоцистеина, аминокислоты, которая играет важную роль в метаболизме метиловых групп [9]. Повышение уровня гомосерина указывает на нарушение метаболизма гомоцистеина, что может быть связано с дефицитом витаминов группы В (особенно витаминов В6, В12 и фолата), которые необходимы для его нормальной метаболизации. Повышение уровня гомосерина связано с увеличением окислительного стресса и воспаления. Гомоцистеин и его метаболиты способствуют образованию свободных радикалов и повышению воспалительных процессов, что может негативно влиять на здоровье плода и способствовать задержке его роста. Гомоцистеин может оказывать влияние на состояние сосудистой системы. Повышение его уровня может быть связано с нарушениями в развитии сосудов или повышенным риском сосудистых заболеваний, что негативно сказывается на кровоснабжении плода и его росте.

У беременных с ЗРП выявлено повышение оксилизина на 46,5 % ($p=0,000$). Оксилизин – это производное лизина, аминокислоты, важной для синтеза белков и клеточного роста [8]. Повышение уровня оксилизина указывает на нарушение обмена аминокислот. Лизин и его метаболиты, включая оксилизин, важны для синтеза коллагена, который необходим для формирования соединительных тканей. Повышение оксилизина может быть связано с нарушениями в метаболизме коллагена, что может отрицательно сказываться на развитии тканей плода и его росте.

У пациенток с ЗРП выявлено статистически значимое повышение орнитина на 12,4 % ($p=0,009$). Орнитин играет ключевую роль в цикле мочевины, который важен для удаления аммиака из организма [9]. Повышение уровня орнитина свидетельствует о нарушении этого цикла, что может привести к накоплению аммиака и других токсичных веществ, что негативно влияет на развитие плода. Орнитин важен для

детоксикации и удаления токсичных продуктов метаболизма. Увеличение уровня орнитина может быть связано с нарушениями в процессах детоксикации, что приводит к накоплению токсичных веществ в организме. Орнитин также участвует в синтезе некоторых полипептидов и гормонов, таких как орнитин-ацетилтрансфераза. Повышение его уровня может свидетельствовать о нарушениях в синтезе этих веществ, что может оказывать влияние на развитие плода.

Таким образом, очевидно, что аминокислоты и их производные играют ключевую роль в регуляции метаболических процессов на клеточном уровне. Они служат предшественниками для формирования высокоактивных биологических субстанций, таких как медиаторы и гормоны, и являются основными регуляторами биосинтеза белка и функционального состояния органов и систем. В связи с этим, аминокислоты можно рассматривать как важные диагностические и прогностические факторы заболеваний. Обмен аминокислот в организме строго контролируется через сложные биохимические и физиологические механизмы, которые поддерживают их уровень в крови и тканях на относительно постоянном уровне. Нарушение этого баланса часто служит сигналом различных заболеваний и токсических воздействий. В таких ситуациях аминокислоты начинают выполнять функции биорегуляторов, и изменения их концентраций могут указывать на развитие патологических процессов.

Заключение

1. У беременных с ЗРП выявлено статистически значимое снижение уровня глутатиона на 54 % ($p=0,000$), аспарагина на 8,5 % ($p=0,01$), 3-метилгистидина на 49,8 % ($p=0,005$), цитрулина на 12,4 % ($p=0,004$), ансерина на 27 % ($p=0,017$), карнозин на 25,8 % ($p=0,002$), β -аминомасляной кислоты на 15,6 % ($p=0,046$), γ -аминомасляной кислоты на 31,9 % ($p=0,000$), α -аминомасляной кислоты на 16,2 % ($p=0,032$), этаноламина на 8,5 % ($p=0,022$), метионина на 18 % ($p=0,000$), триптофана на 8,5 % ($p=0,031$); обнаружено повышение концентрации: цистеиновой кислоты на 17,5 % ($p=0,046$), гистидина на 7,8 % ($p=0,016$), гомосерина на 36,4 % ($p=0,004$), оксилизина на 46,5 % ($p=0,000$), орнитина на 12,4 % ($p=0,009$).

2. Выявлена положительная корреляционная связь массы новорожденного с уровнем глутатиона ($R=0,433$), цитрулина ($R=0,238$), ансерина ($R=0,186$), γ -аминомасляной кислоты ($R=0,267$), этаноламина ($R=0,199$), метионина ($R=0,297$), отрицательная корреляционная связь с уровнем цистеиновой кислоты ($R=-0,171$), 3-метилгистидина ($R=-0,156$), оксилизина ($R=-0,273$), орнитина ($R=-0,192$).

3. Изучение особенностей метаболического профиля свободных аминокислот у беременных с ЗРП позволит выявить дополнительные диагностические биомаркеры для более раннего и точного выявления ЗРП, а также для разработки эффективных методов лечения и профилактики, которые могут существенно улучшить понимание патогенеза ЗРП и способствовать созданию более целенаправленной терапевтической стратегии.

Литература

1. Gordijn, S.J. Consensus definition of fetal growth restriction: a Delphi procedure / S.J. Gordijn, I.M. Beune, B. Thilaganathan, A. Papageorgiou, A.A. Baschat, P.N. Baker [et al.] // *Ultrasound Obstet Gynecol.* – 2016. – №48(3). – P. 333–339. – <https://doi.org/10.1002/uog.15884>.
2. DallAsta, A. Early onset fetal growth restriction / A. DallAsta, V. Brunelli, F. Prefumo, T. Frusca, C.C. Lees // *Matern Health Neonatol Perinatol.* – 2017. – №3. – P. 2. – <https://doi.org/10.1186/s40748-016-0041-x>.
3. Rueda-Clausen, C.F. Effects of hypoxia induced intrauterine growth restriction on cardiopulmonary structure and function during adulthood / C.F. Rueda-Clausen, J.S. Morton, S.T. Davidge // *CardiovascRes.* – 2009. – №81. – P.713–722. – <https://doi.org/10.1093/cvr/cvn341>.
4. Early postnatal weight gain, intellectual performance, and body mass index at 7 years of age in term infants with intrauterine growth restriction / M. Pylipow, L.G. Spector., S.E. Puumala, C. Boys, J. Cohen, M.K. Georgieff // *J Pediatr.* – 2009. – №154. – P. 201–206. – <https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2008.08.015>.
5. Петров, Ю.А. Фетальное программирование – способ предупреждения заболеваний во взрослом возрасте / Ю.А. Петров, А.Д. Купина // *Медицинский совет.* – 2020. – №13. – С. 50-56.

6. Barker, D.J.P. Infant mortality, childhood nutrition, and ischemic heart disease in England and Wales / D.J.P. Barker, C. Osmond // Lancet. – 1986. – №1(8489). – P. 1077–1081. – doi: 10.1016/s0140-6736(86)91340-1.

7. Джобава, Э.М. Фетальное программирование / Э.М. Джобаева // Акушерство и гинекология. – 2018. – №(3). – С.10–15. – doi: 10.18565/aig.2018.3.10–15.

8. Кричевская, А.А. Аминокислоты и их производные в регуляции метаболизма / А.А. Кричевская [и др.]; под общ. ред. З. Г. Броновицкой. – Ростов: Ростовский университет, 1983. – 110 с.

9. Стручкова, И.В. Аминокислоты: учебн. пособие / И.В. Стручкова, А.А. Брилкина. – Нижний Новгород: Нижегородский госуниверситет, 2016. – 32 с.

10. Фалеева, М.И. Структурная роль аминокислот, пептидов и белков: учебн. пособие / М.И. Фалеева, А.Т. Епринцев, Д.Н. Федорин. – Воронеж: Издательско-полиграфический центр Воронежского государственного университета, 2015 – 77 с.

FEATURES OF AMINO ACID METABOLISM IN PREGNANT WOMEN WITH FETAL GROWTH RETARDATION

Ganchar E.P.

*Educational institution «Grodno State Medical University»,
Grodna, Republic of Belarus*

The analysis of the metabolomic profile of amino acid metabolism was performed in 98 patients with a confirmed diagnosis of fetal growth retardation; 65 patients with physiological pregnancy. It was found that pregnant women with fetal growth retardation had statistically significantly reduced levels of glutathione ($p=0,000$), asparagine ($p=0,01$), 3-methylhistidine ($p=0,005$), citrulline ($p=0,004$), anserine ($p=0,017$), carnosine ($p=0,002$), β -aminobutyric acid ($p=0,046$), γ -aminobutyric acid ($p=0,000$), α -aminobutyric acid ($p=0,032$), ethanolamine ($p=0,022$), methionine ($p=0,000$), and tryptophan ($p=0,031$); an increase in the concentration of: cysteine acid ($p=0,046$), histidine ($p=0,016$), homoserine ($p=0,004$), oxylysine ($p=0,000$), ornithine ($p=0,009$) was detected. The study of the features of the metabolic profile of free amino acids in pregnant women with fetal growth retardation will allow identifying additional diagnostic biomarkers, developing effective methods of treatment and prevention.

Keywords: fetal growth retardation, high-performance liquid chromatography, amino acids, biomarkers.

Поступила 19.08.2024

УДК 618.177+618.11-006.2]:618.14-056.257
<https://doi.org/10.63030/2307-4795/2024.17.A.08>

СВЯЗЬ МАССЫ ТЕЛА С МОРФОЛОГИЧЕСКОЙ ХАРАКТЕРИСТИКОЙ ЭНДОМЕТРИЯ У ПАЦИЕНТОК С БЕСПЛОДИЕМ И СИНДРОМОМ ПОЛИКИСТОЗНЫХ ЯИЧНИКОВ

Голубова Д.А.

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

Резюме. Частота беременности у пациенток с синдромом поликистозных яичников низка даже с высококачественными эмбрионами, что указывает на то, что помимо ановуляции многие патологические проявления могут быть также связаны с микросредой эндометрия. Количество естественных клеток-киллеров матки

в эндометрии у пациенток с синдромом поликистозных яичников значительно снижается во время секреторной фазы и увеличивается во время пролиферативного периода, что подтверждается нашим исследованием. У пациенток с ожирением и лишним весом установлен более высокий уровень экспрессии CD56 позитивных клеток, в сравнении с пациентками с нормальным весом. Присутствие CD138 позитивных клеток более 3 в биоптате эндометрия у пациенток с синдромом поликистозных яичников независимо от индекса массы тела указывает на наличие хронического эндометрита.

Ключевые слова: синдром поликистозных яичников, бесплодие, ожирение.

Введение. Бесплодие – это многофакторная дисфункция репродуктивной системы, которая сочетает в себе патологию ферментативного и воспалительного ответа в связи с функциональными нарушениями, инсулинорезистентностью (ИР) и окислительным стрессом. Синдром поликистозных яичников (СПЯ) сочетает в себе все эти проблемы и вызывает бесплодие [1]. Частота беременности у пациенток с СПЯ низка даже с высококачественными эмбрионами, что указывает на то, что помимо ановуляции многие патологические проявления могут быть также связаны с микросредой эндометрия [2]. Эндометрий содержит различные иммунные клетки, которые вместе с цитокинами и хемокинами поддерживают свою функцию, а во время менструального цикла иммунные клетки и воспалительный ответ организма изменяются в соответствии с гормональным статусом. В пролиферативной фазе преобладают Т-клетки, а в секреторной фазе доминируют макрофаги, особенно естественные клетки-киллеры матки (Uterine natural killer (U-NK)) [3]. U-NK являются наиболее распространенными лейкоцитами в эндометрии. U-NK связаны с синтезом цитокинов в эндометрии и могут способствовать пролиферации, дифференцировке и восстановлению эндометрия путем высвобождения воспалительных факторов. Их количество резко увеличивается, когда уровень прогестерона повышается, особенно во время секреторной фазы. Поэтому они были тщательно изучены в качестве возможного маркера для восприимчивости эндометрия. Роль NK-клеток матки заключается в ремоделировании материнской спиральной артерии, а также в поддержании иммунной толерантности и подавлении воспаления. Фенотип NK-клеток матки, определяемых иммуногистохимией, является преимущественно CD56brightCD16-, в отличие от фенотипа периферических NK-клеток CD56dimCD16+. Эти NK-клетки CD56bright, предпочтительно U-NK, вырабатывают цитокины и имеют небольшую цитотоксичность, несмотря на их обильные внутриклеточные гранулы, содержащие гранулезин и перфорин [4]. Поддержание иммунной толерантности имеет решающее значение для выживания эмбриона. Примечательно, что ключевая функция NK-клеток матки заключается в индуцировании ангиогенеза до и после имплантации путем секреции многочисленных ангиогенных факторов. То, что в эндометрии у пациенток с СПЯ уменьшается количество клеток U-NK в секреторной фазе, предполагает нарушение ангиогенеза во время имплантации. В дополнение аномальные уровни половых гормонов у пациенток с СПЯ заставляют спектр цитокин/хемокин хаотично колебаться, что оказывает также негативное влияние на эндометрий [5]. Однако знания о скорости пролиферации и количестве лейкоцитов в эндометрии при СПЯ остаются несколько ограниченными, что делает актуальным настоящее исследование.

Цель работы: установить морфологические особенности эндометрия в зависимости от массы тела у пациенток с бесплодием и синдромом поликистозных яичников.

Материалы и методы. В исследование включено 40 женщин с бесплодием, ассоциированным с СПЯ. Согласно Роттердамским критериям СПЯ [6] диагностировали по наличию не менее двух условий из необходимых: клинической или биохимической гиперандрогении, овуляторной дисфункции, поликистозной структуры яичников при ультразвуковом сканировании. Критериями включения в основную группу (N=23) являлось наличие бесплодия, СПЯ и индекс массы тела (ИМТ) более 25.

В группу сравнения (N=17): бесплодие, СПЯ, ИМТ 19–24,9. Критериями исключения из групп исследования являлось наличие диагностированных андрогенпродуцирующих опухолей, дефицита 21–гидроксилазы, неклассической гиперплазии надпочечников, гиперпролактинемии, синдрома Кушинга, исключенных на основании измерения уровня гормонов в сыворотке крови на 2–5 день менструального цикла. Определяли уровень фолликулостимулирующего гормона (ФСГ), лютеинизирующего гормона (ЛГ), 17–альфа–оксипрогестерона (17–ОН), тиреотропного гормона (ТТГ), антимюллерова гормона (АМГ), антител к тиреопероксидазе (АТПО), дегидроэпиандростерон–сульфата (ДГЭА–С), пролактина, эстрадиола, тестостерона общего.

При первичном обращении у пациенток оценивали антропометрические характеристики: рост, вес, ИМТ. Ультразвуковую диагностику проводили на аппарате ACUSON X300 (2016 г.).

Женщинам обеих групп выполнена аспирационная биопсия эндометрия на 8–12 день менструального цикла с целью патоморфологического и иммуногистохимического (ИГХ) исследования для исключения хронического эндометрита. Для патоморфологического исследования препараты окрашивали гематоксилином и эозином. ИГХ включала молекулярно–биологическую оценку экспрессии CD56 (NCAM, США), CD138 (клон EP201, США) в эндометрии.

Все женщины, принявшие участие в исследовании, включены в группы при условии их добровольного информированного согласия.

Статистическая обработка данных выполнялась с помощью пакета программ MedCalc 10.2.0.0 («Maria Kerke», Бельгия). Для описания признаков, не подчиняющихся закону нормального распределения, применяли следующие критерии – медиана (Me), 25 и 75 перцентили (25–75 %). Данные представлены Me; 25–75 %. Для описания качественных признаков применяли долю (P) и 95 % доверительный интервал (CI_p), рассчитанный по методу Клопера–Пирсона (P %; CI_p). Парное межгрупповое сравнение признаков, распределение которых отличалось от нормального, рассчитывали по критерию Манна–Уитни (U). Клиническую значимость иммуногистохимических маркеров оценивали с помощью ROC–анализа, данные представлены в виде AUC (площадь под кривой) и ее CI, p–уровня статистической значимости, чувствительности (Se %) и специфичности (Sp %) теста. Различия считали статистически значимыми при $p \leq 0,05$.

Результаты. В результате проведения гистологического исследования эндометрия были установлены следующие воспалительные микроскопические изменения в группе с нормальным весом: отдельные пучки толстостенных сосудов в $10 \pm 6,17$ % случаев, очаговые кровоизлияния в $10 \pm 6,17$ %, склерозирование с формированием водоворотов, веретенообразно–измененные стромальных клеток в $10 \pm 6,17$ %, железистый полип в $20 \pm 8,68$ %.

В группе с повышенным ИМТ: отдельные пучки толстостенных сосудов в $6 \pm 4,88$ % случаев, перигландулярная и периваскулярная лимфоидная инфильтрация в $19 \pm 8,36$ %, железистый полип в $19 \pm 8,36$ %.

При проведении иммуногистохимического исследования биоптатов эндометрия определяли экспрессию CD56 и CD138. Медиана и интерквартильный размах процентного количества CD 56–позитивных клеток обеих представлены на рисунке 1.

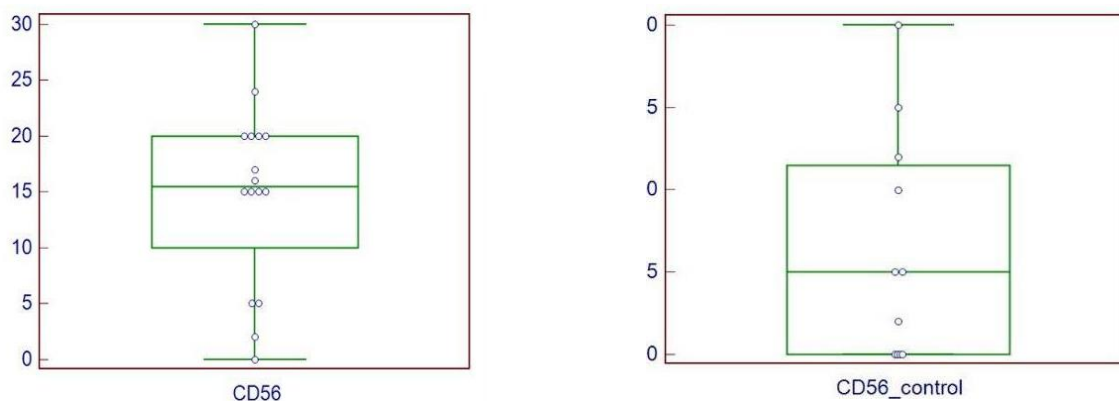


Рисунок 1 – Содержание C56–позитивных клеток в эндометрии %, Ме (25; 75)

Установлен более высокий уровень экспрессии CD56 у пациенток с наличием лишнего веса и ожирением по сравнению с пациентками, у которых индекс массы тела не был повышен ($p=0,01$). Для пациенток основной группы установлено пороговое значение CD56 более 12 ($Se=75\%$, $Sp=81\%$, $AUC=0,798$, $95\% CI 0,6–0,92$, $p<0,001$).

При сравнении количества CD138-позитивных клеток не было установлено статистической разницы между группами, результаты представлены на рисунке 2.

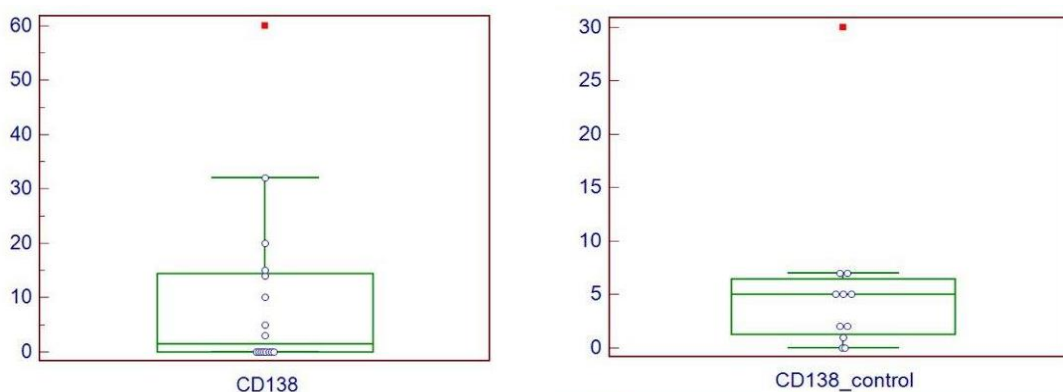


Рисунок 2 – Количество CD138-позитивных клеток в эндометрии, Ме (25; 75)

Пороговое значение CD138-позитивных клеток для развития гистологически определяемых воспалительных изменений при микроскопии биоптатов эндометрия у пациенток с синдромом поликистозных яичников составило более 3 в поле зрения ($Se=83,3\%$, $Sp=66,7\%$, $AUC=0,644$, $95\% CI 0,42–0,82$, $p=0,3$).

Обсуждение. Одно из редких исследований лейкоцитов в эндометрии у пациенток с СПЯ показало сниженный процент U-NK клеток в эндометрии секреторной фазы [7]. Однако, учитывая, что популяция клеток U-NK в исследовании Маттео и др. (2010) была представлена как процент от общего числа лейкоцитов, тогда как в нашем исследовании вычисляли процент от стромальных/эпителиальных клеток, результаты трудно сравнивать. В другом исследовании Лю и др. (2021) не обнаружили разницы в содержании клеток U-NK между пациентками с СПЯ и контрольной здоровой группой [8]. Согласно исследованию Кангасниemi и др. (2022), в котором анализ биоптатов эндометрия проводился с помощью использования искусственного интеллекта среди пациенток с СПЯ, не было получено статистической разницы между группами женщин в зависимости от ИМТ, однако авторы делают акцент на небольшой выборке пациенток в исследуемых группах, из-за чего результат может быть искажен [9]. Авторы также указывают, что количество U–NK у пациентов с СПЯ значительно снижается во время секреторной фазы и увеличивается во время пролиферативного периода по сравнению

с группой контроля, что подтверждается нашим исследованием. Настоящее исследование предоставляет важную новую информацию о пролиферации и миграции лейкоцитов в эндометрии у женщин с диагностированным СПЯ. Нами была получена статистически значимо более высокая экспрессия U-NK клеток у пациенток с ожирением или повышенным ИМТ, по сравнению с женщинами с нормальным весом. Это может свидетельствовать о нарушении эффекторной функции U-NK клеток у пациенток с ожирением, вероятно это может быть связано с гиперандрогенией, инсулинорезистентностью и дислипидемией, что требует дальнейшего изучения.

Оценка плазматических клеток в строме эндометрия является самым доступным способом диагностики хронического эндометрита. Однако гистологический метод имеет несколько ограничений. Лейкоциты часто присутствуют в эндометрии до менструации, и при подсчете количества плазматических клеток могут возникнуть трудности. МакКуин и др. (2015) определили, что диагностика CD138-позитивных клеток иммуногистохимическим методом дает более точные результаты, чем идентификация плазматических клеток с использованием окрашивания гематоксилином и эозином (56 % против 13 % соответственно) [10]. В нашем исследовании для пациенток с СПЯ независимо от ИМТ было установлено пороговое значение экспрессии CD138 более 3 клеток в поле зрения микроскопа. В этом случае могут наблюдаться воспалительных изменения в биоптатах эндометрия при окраске препаратов гематоксилином и эозином, что подтверждает наличие хронического эндометрита и требует проведения курса антибактериальной терапии на этапе планирования беременности.

Заключение. Экспрессия CD56 более 12 % ($p < 0,001$) в биоптате эндометрия взятого в пролиферативную фазу менструального цикла у пациенток с ожирением и лишним весом является важной особенностью у данной группы пациенток. Присутствие CD138 позитивных клеток более 3 у пациенток с СПЯ требует проведения курса антибактериальной терапии с целью лечения хронического эндометрита.

Литература

1. Cadet, J., Ravanat, J. L., Tavernaporro, M., Menoni, H., Angelov, D. Oxidatively generated complex DNA damage: Tandem and clustered lesions / J. Cadet [et al.] // *Cancer Letters*. – 2012. – №5. – P. 15.
2. Zhu, X. Research Progress on the Mechanism Between Polycystic Ovary Syndrome and Abnormal Endometrium / Xue Zhu // *Front Physiol*. – 2021. – №12. – P. 788772.
3. Strobel, L., Vomstein, K., Kyvelidou, C., Hofer-Tollinger, S., Feil, K., Kuon, R.-J. Different Background: Natural Killer Cell Profiles in Secondary versus Primary Recurrent Pregnancy Loss / L. Strobel [et al.] // *J. Clin. Med*. – 2021. – №10. – P. 194.
4. Bulmer, J.N., Lash, G.E. Uterine natural killer cells: time for a re-appraisal? / J.N. Bulmer. [et al.] // *F1000 Research*. – 2019. – №8. – P. 999.
5. Muhammad, J.K., Ullah, A., Basit, S. Genetic Basis of Polycystic Ovary Syndrome (PCOS): Current Perspectives / J.K. Muhammad [et al.] // *Appl. Clin. Genet*. – 2019. – №12. – P. 249–260.
6. ASRM-Sponsored PCOS consensus workshop group. Revised 2003 consensus on diagnostic criteria and long-term health risks related to polycystic ovary syndrome (PCOS) // *Hum. Reprod*. – 2004. – Vol. 19. – №1. – P. 41–47.
7. Matteo, M., Serviddi, G., Massenzio, F., Scillitani, G., Castellana, L., Picca, G., Sanguedolce, F., Cignarelli, M., Altomare, E., Bufo, P., Greco, P., Liso, A. Reduced percentage of natural killer cells associated with impaired cytokine network in the secretory endometrium of infertile women with polycystic ovary syndrome / M. Matteo [et al.] // *Fertility and Sterility*. – 2010. – Vol. 94. – №6. – P. 2222–2227.
8. Liu, Y., Liu H., Li Z., Fan H., Yan X., Liu X., Xuan J., Feng D., Wei X. The release of peripheral immune inflammatory cytokines promote an inflammatory cascade in PCOS patients via altering the follicular microenvironment / Y. Liu [et al.] // *Front. Immunol*. – 2021. – №12. – P. 685724.
9. Kangasniemi, M.H., Elina, K. K., Henna-Riikka, R., Liakka, A., Khatun, M., Joseph, C.C., Paulson, M., Hirschberg, A.L., Arffman, R.K., Piltonen, T.T. Artificial intelligence deep learning model assessment of leukocyte counts and proliferation in endometrium from women with and without polycystic ovary syndrome / M.H. Kangasniemi [et al.] // *Fertility and Sterility*. – 2022. – №3. – P. 174–186.
10. McQueen, D.B., Perfetto, C.O., Hazard, F.K., Lathi, R.B. Pregnancy outcomes in women with chronic endometritis and recurrent pregnancy loss / D.B. McQueen [et al.] // *Fertility and Sterility*. – 2015. – №104. – P. 927–931.

RELATIONSHIP OF BODY WEIGHT WITH MORPHOLOGICAL CHARACTERISTICS OF THE ENDOMETRIUM IN PATIENTS WITH INFERTILITY AND POLYCYSTIC OVARY SYNDROME

Golubova D.A.

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

Pregnancy rates in patients with polycystic ovary syndrome are low even with high-quality embryos, indicating that in addition to anovulation, many pathological manifestations may also be related to the endometrial microenvironment. The number of uterine natural killer cells in the endometrium in patients with polycystic ovary syndrome significantly decreases during the secretory phase and increases during the proliferative period, which is confirmed by our study. Obese and overweight patients have a higher level of expression of CD56 positive cells compared to patients with normal weight. The presence of CD138 positive cells more than 3 in an endometrial biopsy in patients with polycystic ovary syndrome, regardless of body mass index, indicates the presence of chronic endometritis.

Keywords: polycystic ovary syndrome, infertility, obesity.

Поступила 15.09.2024

УДК 618.36-007.274-07:618.5(048.8)

<https://doi.org/10.63030/2307-4795/2024.17.A.09>

АКТУАЛЬНОСТЬ ПРОБЛЕМ ДИАГНОСТИКИ И ВЫБОРА ТАКТИКИ РОДОРАЗРЕШЕНИЯ У ЖЕНЩИН С ПРИРАЩЕНИЕМ ПЛАЦЕНТЫ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

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. В статье представлен обзор литературы, освещающий мировые тенденции по проблемам диагностики приращения плаценты и выбора тактики родоразрешения у данной категории женщин, а также возможности применения кровесберегающих технологий.

Ключевые слова: аномалии приращения плаценты, диагностика, рентгенэндоваскулярные технологии, кесарево сечение, метропластика.

Приращение плаценты – это одно из наиболее грозных осложнений беременности, связанное с патологией прикрепления плаценты. Аномалии прикрепления плаценты приводят к отсроченному отделению последа и, как следствие, маточному кровотечению. При этом сама плацента функционирует нормально, но инвазия трофобласта происходит глубже слоя Нитабуха. Причиной такого проникновения является нарушение процесса имплантации как из-за повышенной пролиферативной и инвазивной активности клеток трофобласта, так и в связи с

морфологическими изменениями децидуальной оболочки, что обуславливает закрепление якорных ворсин плаценты не в децидуальной оболочке эндометрия, а в непосредственной близости от миометрия или в толще самого миометрия. Впервые приращение плаценты было описано Джемсом Симпсоном более 180 лет назад, а морфологическое описание появилось в 1889 году. Частота встречаемости этой патологии за последние годы существенно выросла. По данным Всемирной Организации Здравоохранения (ВОЗ), за последние 30 лет частота кесарева сечения увеличилась втрое с 7 % в 1990 году до 21 % в 2020 году. Этот показатель имеет выраженные региональные различия [1]. Основной причиной такого стремительного роста частоты встречаемости приращения плаценты считается увеличение доли кесарева сечения в структуре родоразрешающих операций.

По данным абсолютного большинства авторов, риск приращения плаценты находится в прямой связи с количеством предшествующих кесаревых сечений. Например, после первого оперативного родоразрешения риск приращения плацентарной ткани при ее предлежании повышается в 7 раз, а после двух и более – в 56 раз [2, 3]. Определяется прямая зависимость: в странах с высоким уровнем оперативного абдоминального родоразрешения распространенность приращения плаценты имеет наиболее высокие значения. Особенно часто патология встречается при сочетании рубца на матке от предшествующего кесарева сечения и предлежания плаценты.

Однако не только кесарево сечение приводит к нарушению гистоархитектоники матки. Различные другие маточные вмешательства также нарушают ее нормальное строение, таким образом потенцируя развитие врастания плаценты. Выскабливание полости матки, миомэктомия, гистероскопия, абляция эндометрия, по мнению ряда авторов, являются самостоятельными факторами риска, однако скудность имеющихся данных не позволяет достоверно оценить их абсолютный вклад [2, 4]. Синдром Ашермана также расценивается как возможная причина, способная привести к нарушению инвазии трофобласта, в особенности, если предшествовало выскабливание эндометрия. Описана прямая связь повышенного артериального давления с риском врастания плаценты, объясняющаяся сосудисто-эндотелиальной дисфункцией, подобной механизму развития преэклампсии. Существуют работы, в которых показана связь таких дискретных данных, как паритет, возраст более 35 лет, а также курение, женский пол плода с нарушением прикрепления плаценты. Однако анализ 134 случаев на территории Великобритании не выявил статистической значимости этих факторов риска. Немаловажный интерес вызывает работа, констатирующая связь беременности, наступившей в результате ВРТ, с риском врастания плаценты, в которой исследователи высказали предположение не только о патогенетической роли анатомо-функциональной неполноценной децидуальной оболочки, но также и патологического ответа на трофобластическую инвазию [4].

Таким образом, многообразие теорий, объясняющих механизм приращения плаценты, раскрывает «белые пятна» данного вопроса и нуждается в дальнейшем изучении и углублении научных знаний для их дальнейшего применения в практической деятельности. Точное определение факторов риска способствует разумной оценке того или иного хирургического вмешательства, таким образом позволяя выработать объективные меры профилактики патологии приращения плаценты.

Общепринятой является классификация приращения плаценты (Placenta Accreta Spektrum, PAS) в зависимости от глубины инвазии ворсин хориона [4, 5]. Выделяют:

- placenta accreta – децидуальная ткань отсутствует, ворсины хориона проникают в слой миометрия на границе с эндометрием;
- placenta increta – глубокая инвазия ворсин хориона в подлежащий миометрий;

– placenta percreta – ворсины хориона прорастают весь миометрий с нарушением целостности серозной оболочки и в ряде случаев с прорастанием в соседние органы.

В 2018 году FIGO были опубликованы рекомендации, по которым выделяют 6 стадий инвазии ворсин хориона [4]:

1 стадия – ворсины прикрепляются в функциональном слое эндометрия. Плацента самостоятельно отделяется в третьем периоде рода.

2 стадия – ворсины частично или полностью прорастают базальную пластинку. В третьем периоде родов наблюдается отсутствие самостоятельного отделения плаценты или неполное её отделение. Плаценту удастся отделить только при ручном отделении.

3 стадия – ворсины врастают в миометрий, но не прорастают всю стенку матки. Отделить плаценту при ручном отделении не удастся.

4 стадия – ворсины прорастают все слои матки, но имеется чёткая хирургическая полость между маткой и мочевым пузырьём, позволяющая беспрепятственно его отделить во время операции.

5 стадия – ворсины прорастают не только всю стенку матки, но и заднюю стенку мочевого пузыря. Интрооперационно отделить мочевой пузырь от матки невозможно.

6 стадия – ворсины прорастают всю стенку матки и инфильтрируют параметрий, а также любой другой орган малого таза, кроме мочевого пузыря.

FIGO также предложена классификация по степени инвазии трофобласта [6]:

1 степень – плотное прикрепление плаценты или прирастание её к стенке матки (placenta accreta);

2 степень – врастание плаценты в миометрий без прорастания серозной оболочки, поверхностная инвазия (placenta increta);

3 степень – прорастание плацентой всех слоёв матки, глубокая инвазия (placenta percreta):

3a – прорастание ограничено серозной оболочкой матки;

3b – прорастание не только всех слоёв матки, но и задней стенки мочевого пузыря;

3c – прорастание всех слоёв стенки матки и инвазия в соседние органы и ткани малого таза.

Существует также классификация в зависимости от топографии приращения плаценты [7]:

– 1 тип – прорастание плаценты серозной оболочкой матки и распространение её на заднюю стенку мочевого пузыря. Вовлекаются мочепузырные и маточные артерии.

– 2 тип – врастание в параметрий. Вовлекаются мочеточниковые и запираательные артерии;

– 3 тип – плацента врастает в шейку матки и стенку влагалища с вовлечением влагалищных и нисходящих ветвей маточной артерии;

– 4 тип – врастание плаценты в шейку матки и влагалище с наличием фиброзных изменений в тканях.

Диагностика. Ультразвуковое исследование является основным методом диагностики аномалий инвазии плаценты. Этот метод наряду с доступностью обладает высокой эффективностью в диагностике аномальной инвазии плаценты. Самые ранние признаки врастания хориона при ультразвуковом исследовании могут возникать уже в первом триместре. Согласно данным некоторых авторов, обнаружение таких признаков патологической инвазии хориона, как гиперваскуляризация миометрия в области прикрепления плодного яйца, наличие лакун, на ранних сроках беременности способствует оптимизации диспансерного наблюдения таких женщин в амбулаторных условиях. В таких случаях аномально глубокая инвазия хориона является предиктором последующего врастания плаценты.

Однако у большинства пациенток диагноз устанавливается во втором или даже в третьем триместре [8]. Важным также является выделение групп риска по приращению плаценты при проведении пренатального скрининга [9].

Идеальным сроком для таких обследований является промежуток между 18-й и 24-й неделями беременности [10–12].

В настоящее время доступные сонографические методы включают двумерную чёрно-белую визуализацию, ультразвуковую доплерографию с цветной доплерометрией и трехмерную энергетическую доплерографию [13–15].

Также было выявлено, что трехмерное энергетическое доплеровское ультразвуковое исследование является многообещающим методом диагностики приращения плаценты. Однако соответствующие результаты были получены в результате небольшого количества клинических случаев, которые следует оценивать в более крупных проспективных исследованиях.

По данным Нагибович С.Ю. и соавторов, различные ультразвуковые признаки имеют разную чувствительность и специфичность при placenta accreta, placenta increta, placenta percreta [16]. Например, для признака «межворсинчатые лакуны» характерна максимальная чувствительность (88,6 %) при placenta increta и более низкая при placenta accreta (74,8 %) и placenta percreta (76,3 %). Для признака «гиперваскуляризация нижнего маточного сегмента» крайне низкой была чувствительность при placenta accreta (12,3 %), но высокой при placenta increta (94,4 %) и placenta percreta (86,2 %).

В современных условиях магнитно-резонансная томография (МРТ) является еще одним инструментом, используемым для пренатальной диагностики приращения плаценты. Кроме того, в некоторых клинических ситуациях МРТ может иметь преимущества перед ультразвуком. В частности, когда имеется приращение плаценты в заднюю стенку матки. Более того, МРТ имеет лучший потенциал для оценки глубины инвазии при приращении плаценты, чем ультразвуковое исследование [17].

К признакам МРТ, связанным с приращением плаценты, относят аномальное выбухание матки в мочевого пузырь, наличие темных внутриплацентарных полос на T2-взвешенных изображениях, очаговое прерывание зоны между маткой и плацентой, а также аномальную или дезорганизованную плацентарную васкуляризацию [18].

В целом, по данным метаанализов средняя чувствительность и специфичность акушерского УЗИ для выявления различной глубины инвазии плаценты составила примерно 90 % и 95 % соответственно [19]. Что касается МРТ, то эти цифры составили около 93 % и 94 % [20]. Другими словами, МРТ и УЗИ могут иметь сопоставимую точность в пренатальной диагностике приращения плаценты. Однако МРТ имеет преимущества перед ультразвуком при оценке глубины инвазии и топографии приращения плаценты.

В литературе приведены данные о наличии материнских биомаркеров, которые потенциально связаны с наличием приращения плаценты. Сообщалось, что во втором триместре беременности уровни альфа-фетопротеина (АФП) в сыворотке крови матери при приращении плаценты были выше, чем при нормальной беременности, обычно с изменением медианы в 2–2,5 раза. Некоторые секреторные плацентарные гормоны, такие как хорионический гонадотропин человека (ХГЧ) и его свободная бета-субъединица (β-ХГЧ), а также ассоциированный с беременностью белок А плазмы (РАРР-А), также могут иметь отношение к развитию патологической инвазии плаценты. Примерно на 12-й неделе беременности уровень ХГЧ и β-ХГЧ ниже, а концентрация РАРР-А выше в материнской сыворотке беременных с приращением плаценты [21, 22].

К сожалению, диагностическая ценность этих биомаркеров очень низка, так как их уровень изменяется не только при наличии аномальной инвазии плаценты, но и при таких достаточно частых осложнениях беременности, как преэклампсия,

преждевременные роды, задержка роста плода. Кроме того, многие из них недоступны в большинстве больничных лабораторий. Таким образом, использование этих биомаркеров для пренатального скрининга приращения плаценты не обоснованно.

Родоразрешение. В целом, родоразрешение женщин с различными типами нарушений прикрепления плаценты по существу одинаково, за исключением некоторых особых состояний, таких как приращение плаценты. У женщин с эпизодами кровянистых выделений во время беременности проводится профилактика синдрома дыхательных расстройств у плода в сроке от 23 до 34 недель беременности [23]. Рассматривается также возможность плановой госпитализации на поздних сроках беременности, особенно в тех случаях, когда возникает угроза преждевременных родов, проявляющаяся вагинальными кровотечениями или болью внизу живота, а также когда существует проблема с быстрой транспортировкой беременной женщины в стационар, в котором может быть оказана медицинская помощь. В остальных случаях беременные с подозрением на приращение плаценты наблюдаются амбулаторно [24]. Ключевым моментом в организации медицинской помощи женщинам с подозрением на приращение плаценты в странах с высоким уровнем социально-экономического развития является возможность создания мультидисциплинарной бригады врачей-специалистов, включающей врачей-акушеров-гинекологов, обладающих опытом и хирургическими навыками в области оказания медицинской помощи беременным с аномальной инвазией плаценты, опытных врачей-анестезиологов-реаниматологов, врачей-неонатологов, врачей рентген-эндоваскулярных хирургов, врачей-урологов. Очень важным также является наличие в организации здравоохранения банка крови [25, 26]. Если такая многопрофильная бригада недоступна, рекомендуется перевод в крупный перинатальный центр, который имеет возможность оказать медицинскую помощь женщине с массивным акушерским кровотечением и обеспечить интенсивную терапию.

Рутинной стратегией родоразрешения женщин с патологией прикрепления плаценты является плановое кесарево сечение. Оптимальным сроком родоразрешения, обеспечивающим разумный баланс между материнскими и перинатальными рисками, считается родоразрешение на 34 неделе беременности. Родоразрешение после 36 недель гестации сопряжено со значительно более высокими рисками кровотечения и, соответственно, увеличением удельного веса *near miss*. Большинство иностранных источников склоняется к родоразрешению женщин с приращением плаценты путем операции кесарево сечение с последующей гистерэктомией. При этом принципиальным является извлечение плода без травматизации плацентарной площадки. Основопологающим этапом операции для снижения кровопотери является проведение редукции кровоснабжения матки [27].

В литературе встречаются сведения о возможности проведения цистоскопии или преднамеренной цистотомии. Такие вмешательства применяются в случае подозрения на инвазию плаценты в мочевого пузырь, чтобы оценить степень поражения мочевого пузыря и потенциальное поражение мочеточника. В случаях подтвержденной инвазии мочевого пузыря некоторыми авторами предлагается резекция мочевого пузыря [28].

Имеются публикации о возможности интраоперационного лигирования внутренних подвздошных и яичниковых артерий после извлечения плода. По сведениям авторов, в 10,4 % случаев родоразрешения женщин с патологической инвазией плаценты с применением этих технологий интраоперационно развилось гипотоническое маточное кровотечение, в 12,5 % случаев – операция закончилась экстирпацией матки. Средняя кровопотеря при органосохраняющих операциях составила 1500 мл, при органоуносящих – 3100 мл. Следует отметить, что описанная методика приводит к необратимой ишемизации органов малого таза. Однако авторы не проводили исследований по восстановлению менструальной и репродуктивной функции у женщин, родоразрешенных с применением этой методики. Считается, что

перевязка внутренней подвздошной артерии способна уменьшить кровопотерю, но ее трудоемкость и недоказанная эффективность при лечении акушерских кровотечений исключают возможность более широкого использования этой операции.

Рентгено-эндоваскулярные технологии с использованием баллонного катетера и эмболизации внутренних подвздошных артерий или маточной артерии не являются рутинными, поскольку эти процедуры сложны в выполнении и зависят от уровня квалификации хирурга [29].

Сообщается также об ограниченных данных при других подходах к лечению с выжидательной тактикой, таких как терапия метотрексатом, высокоинтенсивный фокусированный ультразвук (HIFU), отсроченная гистероскопическая резекция остатков плаценты и гистерэктомия с отсроченным интервалом.

Курцером М.А. и соавторами предложена методика наложения турникетных швов на нижний маточный сегмент после извлечения плода для снижения кровопотери при проведении метропластики. Методика претерпевала ряд изменений. В 2019 году наряду с применением турникетов во влагалище начали устанавливать баллон, который после раздувания, пережимал влагалищные ветви маточной артерии и срамные артерии [30–32].

Большое многоцентровое исследование было проведено коллективом авторов за период 2017–2023 годы. Были прооперированы 2297 пациенток по поводу аномалий инвазии плаценты различной степени. Средний срок родоразрешения составил 35,3 недели. Органоуносящие операции были выполнены в 14,9 % случаев. Для профилактики массивной кровопотери применялись несколько методик: комплексный компрессионный гемостаз (52,1 %), временная баллонная окклюзия общих подвздошных артерий (12,2 %) и смешанный метод (25,6 %): перевязка сосудов, использование вагинального баллона и компрессионные швы [30]. В большинстве случаев (57,7 %) проводилось донное кесарево сечение. Методика эмболизации маточных артерий проводилась лишь в 1,3 % случаев и сопровождалась отсроченной (через 7–14 дней) гистерэктомией. Коллектив авторов считает, что оптимальный срок родоразрешения при врастании плаценты в среднем составляет 35,3 недели. Разрез на матке необходимо проводить вне локализации верхнего края плаценты. Все перечисленные методики могут использоваться с дополнительными перевязками маточных, внутренних подвздошных и яичниковых артерий [31, 32]. Использование вагинального модуля, компрессионных швов, а также отсутствие каких-либо технологий, снижающих кровопотерю, связано с квалификацией хирурга и отсутствием возможности использования высокотехнологичного оборудования.

Наряду с вышеизложенными методиками существует и так называемая «процедура Triple-P». Суть её состоит в том, что после извлечения плода, разрез на матке зашивается и операция заканчивается. Попыток иссечения матки с вросшей плацентой не производится. В послеоперационном периоде возможно применение метотрексата и гистерорезектоскопии, позволяющей сохранить репродуктивную функцию. Однако большинство авторов склоняются к мнению, что данная методика может применяться только в случаях необходимости дальнейшей транспортировки роженицы в стационар соответствующего уровня. При использовании этой методики у трети пациенток (33,3 %) произошло послеродовое маточное кровотечение, потребовавшее экстренной операции. Еще у 33 % пациенток через $2,6 \pm 0,5$ месяца развился эндометрит. А средняя продолжительность времени, через которое произошло отделение плаценты составило $23,0 \pm 7,2$ недели [33].

Наиболее эффективными для снижения интраоперационной кровопотери и увеличения доли органосохраняющих операций в настоящее время считается применение рентгено-эндоваскулярно ассистированного кесарева сечения. В литературе встречаются различные методики: эмболизация маточных артерий (далее ЭМА), временная баллонная окклюзия внутренних подвздошных и общих

подвздошных артерий, сочетание этих методик. По данным E.Sivan и соавторов (2010 г.), которые представили результаты своего исследования по применению ЭМА у женщин с приращением плаценты, кровопотеря составила от 500 до 9000 мл (средняя – 2000 мл). Такие колебания кровопотери связаны с несколькими факторами. Это в первую очередь глубина и степень инвазии плаценты, наличие проникновения её в близлежащие органы. Немаловажное значение имеет и квалификация рентгено-эндovasкулярного хирурга. Однако даже при таком диапазоне общей кровопотери в подавляющем числе случаев удалось выполнить органосохраняющие операции [34].

Таким образом, по данным зарубежных авторов можно с уверенностью утверждать о достоверном снижении объема общей кровопотери при родоразрешении женщин с приращением плаценты при применении баллонной окклюзии общих подвздошных артерий.

Однако особенности кровоснабжения матки (наличие коллатералей а.uterine с притоками а.ovarica) наводят на мысль о необходимости использования баллонных катетеров, позволяющих временно прекратить кровоток в брюшной аорте ниже отхождения а.renalis. Обобщенные результаты использования профилактической баллонной окклюзии брюшной аорты при родоразрешении женщин с приращением плаценты показали высокую эффективность методики в части не только значительного снижения кровопотери, но увеличения доли органосохраняющих операций [35, 36].

Заключение

1. Анализ литературных данных свидетельствует о необходимости выделения групп риска формирования приращения плаценты для адекватного антенатального наблюдения, своевременной госпитализации в перинатальные центры соответствующего уровня для оказания медицинской помощи как беременной, роженице и родильнице, так и новорождённому, поскольку у этой группы женщин преобладают преждевременные роды.

2. Ни один из существующих методов пренатальной диагностики не имеет 100 % чувствительности и специфичности. В ряде случаев применение ультразвукового метода исследования неинформативно и требует верификации диагноза с использованием МРТ.

3. Сложности родоразрешения женщин с патологической инвазией плаценты, требующие применения высокотехнологичного оборудования и высокой квалификации врачей-специалистов, участвующих в оказании медицинской помощи этой категории женщин, диктуют необходимость создания мультидисциплинарной бригады медицинских работников в условиях перинатальных центров не ниже III технологического уровня.

4. Хирургическая тактика при родоразрешении женщин с приращением плаценты различна в разных регионах мира. Чаще всего она зависит от навыков хирургической бригады и возможности использования высокотехнологичного оборудования.

Таким образом, проблемы диагностики аномалий инвазии плаценты, медицинской профилактики интраоперационных осложнений путем применения кровесберегающих технологий, выбора тактики родоразрешения женщин с приращением плаценты по-прежнему актуальна и требует дальнейшего исследования и разработки новых алгоритмов оказания медицинской помощи для данной категории женщин.

Литература

1. Организация объединенных наций. Новости ООН, 16 июня 2021. ВОЗ: все больше женщин рожают с помощью кесарева сечения при отсутствии медицинских показаний. – Интернет ресурс: <http://news.un.org/ru/story/2021/06/1404792>.
2. Betran, A.P., Ye, J., Moller, A.B., Souza, J.P., Zhang, J. Trends and projections of caesarean section rates: global and regional estimates / Betran A.P. [et al.] // BMJ Glob. Health. – 2021. – DOI: <https://dx.doi.org/10.1136/bmjgh-2021-005671>.

3. The Lancet. Stemming the global caesarean section epidemic / Lancet. – 2018. – DOI: [https://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(18\)32394-8](https://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(18)32394-8).
4. Morlando, M., Collins, S. Placenta accreta spectrum disorders: challenges, risks, and management strategies / M. Morlando [et al.] // Int. J. Womens Health. – 2020 – DOI: <https://dx.doi.org/10.2147/IJWH.S224191>.
5. Jauniaux, E. FIGO Placenta Accreta Diagnosis and Management Expert Consensus Panel. FIGO consensus guidelines on placenta accreta spectrum disorders: Epidemiology / E. Jauniaux, F. Chantraine, R.M. Silver, J. Langhoff-Roos // Int. J. Gynaecol. Obstet. – 018. – Vol. 140, iss 3. – P. 265–273.
6. Jauniaux, E. FIGO Placenta Accreta Diagnosis and Management Expert Consensus Panel. FIGO classification for the clinical diagnosis of placenta accreta spectrum disorders / E. Jauniaux, D. Ayres-de-Campos, J. Langhoff-Roos, K.A. Fox, S. Collins // Int. J. Gynaecol. Obstet. – 2019. – Vol. 146, iss 1. – P. 20–24.
7. Palacios-Jaraquemada, J.M. Systematic review on near miss cases of placenta accreta spectrum disorders: correlation with invasion topography, prenatal imaging, and surgical outcome / J.M. Palacios-Jaraquemada, F. D'Antonio, D. Buca, A. Fiorillo, P. Larraza, J. Matern // Fetal Neonatal Med. – 2020. – Vol. 33, iss. 19. – P.3377–3384.
8. Shamshirsaz, A.A. Maternal morbidity in patients with morbidly adherent placenta treated with and without a standardized multidisciplinary approach / A.A. Shamshirsaz, K.A. Fox, B. Salmanian, C.R. Diaz-Arrastia, W. Lee, B.W. Baker [et al.] // Am J Obstet Gynecol. – 2015. – Vol. 212, iss. 218 e1-9. – P. 37.
9. Melcer, Y. Impact of targeted scanning protocols on perinatal outcomes in pregnancies at risk of placenta accreta spectrum or vasa previa / Y. Melcer, E. Jauniaux, S. Maymon, A. Tsviban, M. Pekar-Zlotin, M. Betser [et al.] // Am J Obstet Gynecol. – 2018. – Vol. 218, iss. 443 e1- e8. – P. 40.
10. Thurn, L. Abnormally invasive placenta-prevalence, risk factors and antenatal suspicion: results from a large population-based pregnancy cohort study in the Nordic countries / L. Thurn, P.G. Lindqvist, M. Jakobsson, L.B. Colmorn, K. Klungsoyr, R.I. Bjarnadottir [et al.] // BJOG. – 2016/ Vol. 123. – P. 1348–1355.
11. Bailit, J.L. Morbidly adherent placenta treatments and outcomes / J.L. Bailit, W.A. Grobman, M.M. Rice, U.M. Reddy, R.J. Wapner, M.W. Varner [et al.] // Obstet Gynecol. – 2015. – Vol. 125. – P. 683–689.
12. Fitzpatrick, K.E. The management and outcomes of placenta accreta, increta, and percreta in the UK: a population-based descriptive study / K.E. Fitzpatrick, S. Sellers, P. Spark, J.J. Kurinczuk, P. Brocklehurst, M. Knight // BJOG. – 2014. – Vol. 121. – P. 62–70.
13. Alfirevic, Z. Ad-hoc International AIPEG. Pro forma for ultrasound reporting in suspected abnormally invasive placenta (AIP): an international consensus / Z. Alfirevic, A.W. Tang, S.L. Collins, S.C. Robson, J. Palacios-Jaraquemada // Ultrasound Obstet Gynecol. – 2016. – Vol. 47. – P. 276–278.
14. Collins, S.L. Proposal for standardized ultrasound descriptors of abnormally invasive placenta (AIP) / S.L. Collins, A. Ashcroft, T. Braun, P. Calda, J. Langhoff-Roos, O. Morel [et al.] // Ultrasound Obstet Gynecol. – 2016. – Vol. 47. – P. 271–275.
15. Jauniaux, E. Accreta placentation: a systematic review of prenatal ultrasound imaging and grading of villous invasiveness / E. Jauniaux, S.L. Collins, D. Jurkovic, G.J. Burton // Am J Obstet Gynecol. – 2016. – Vol. 215. – P. 712–721. 44.
16. Нагибович, С.Ю. Аномалии инвазии плаценты (обзор литературы) / С.Ю. Нагибович, И.В. Курлович, А.В. Ещенко, О.С. Сушкова // Современные перинатальные медицинские технологии в решении проблем демографической безопасности: сб. науч.тр. / редкол.: Е.А. Улезко [и др.]. – Минск: ООО «Медисонт», 2018. – Вып. 11. – С. 105–110.
17. Millischer, A.E. Magnetic resonance imaging for abnormally invasive placenta: the added value of intravenous gadolinium injection / A.E. Millischer, L.J. Salomon, R. Porcher, M. Brasseur-Daudruy, A.L. Gourdier, P. Hornoy [et al.] // BJOG. – 2017. – Vol. 124. – P. 88–95.
18. Kilcoyne, A. MRI of placenta accreta, Placenta Increta, and placenta percreta: pearls and pitfalls / A. Kilcoyne, A.S. Shenoy-Bhangle, D.J. Roberts, R.C. Sisodia, D.A. Gervais, S.I. Lee // AJR Am J Roentgenol. – 2017. – Vol. 208. – P. 214–221.
19. Pagani, G. Diagnostic accuracy of ultrasound in detecting the severity of abnormally invasive placentation: a systematic review and meta-analysis / G. Pagani, G. Cali, G. Acharya, I.T. Trisch, J. Palacios-Jaraquemada, A. Familiari [et al.] // Acta Obstet Gynecol Scand. – 2018. – Vol. 97. – P. 25–37.
20. Bailit, J.L. Morbidly adherent placenta treatments and outcomes / J.L. Bailit, W.A. Grobman, M.M. Rice, U.M. Reddy, R.J. Wapner, M.W. Varner [et al.] // Obstet Gynecol. – 2015. – Vol. 125. – P. 683–689.
21. Desai, N. Elevated first trimester PAPP-a is associated with increased risk of placenta accrete / N. Desai, D. Krantz, A. Roman, A. Fleischer, S. Boulis, B. Rochelson // Prenat Diagn. – 2014. – Vol. 34. – P. 159–162.
22. Thompson, O. First trimester maternal serum biochemical markers of aneuploidy in pregnancies with abnormally invasive placentation / O. Thompson, C. Otigbah, A. Nnochiri, E. Sumithran, K. Spencer // BJOG. – 2015. – Vol. 122. – P. 1370–1376.

23. American College of Obstetricians and Gynecologists Society for maternal-fetal medicine. Obstetric care consensus No. 6: periviable birth // *Obstet Gynecol.* – 2017. – Vol. 130.
24. Collins, S.L. Evidence-based guidelines for the management of abnormally invasive placenta: recommendations from the International Society for Abnormally Invasive Placenta / S.L. Collins, B. Alemdar, H.J. van Beekhuizen, C. Bertholdt, T. Braun, P. Calda [et al.] // *Am J Obstet Gynecol.* – 2019. – Vol. 220. – P. 511–526.
25. Shamshirsaz, A.A. Maternal morbidity in patients with morbidly adherent placenta treated with and without a standardized multidisciplinary approach / A.A. Shamshirsaz, K.A. Fox, B. Salmanian, C.R. Diaz-Arrastia, W. Lee, B.W. Baker [et al.] // *Am J Obstet Gynecol.* – 2015. – Vol. 212.
26. Bartels, H.C. Association of implementing a multidisciplinary team approach in the management of morbidly adherent placenta with maternal morbidity and mortality / H.C. Bartels, A.C. Rogers, D. O'Brien, R. McVey, J. Walsh, D.J. Brennan // *Obstet Gynecol.* – 2018. – Vol. 132. – P. 1167–1176.
27. Barinov, S.V. Efficacy of distal haemostasis during caesarean delivery in women with placenta accreta spectrum disorders. / S.V. Barinov, R.G. Shmakov, I.V. Medyanikova, Y.I. Tirskaia, T.V. Kadtsyna, O.V. Lazareva [et al.] // *J. Matern. Fetal Neonatal Med.* – 2022. – Vol. 35, iss. 25. – P. 8778–8785.
28. Society of Gynecologic Oncology American College of Obstetricians and Gynecologists, Society for Maternal-Fetal Medicine. Placenta accreta spectrum. // *Am J Obstet Gynecol.* – 2018. – Vol. 219. – P. B2–B16.
29. Chen, M. Internal iliac artery balloon occlusion for placenta previa and suspected placenta accreta: a randomized controlled trial / M. Chen, X. Liu, Y. You, X. Wang, T. Li, H. Luo [et al.] // *Obstet Gynecol.* – 2020. – Vol. 135. – P. 1112–1119.
30. Курцер, М.А. Опыт использования временной баллонной окклюзии общих подвздошных артерий при органосохраняющих операциях у пациенток с вращением плаценты / М.А. Курцер, И.Ю. Бреслав, А.М. Григорян, О.А. Латышкевич // *Акушерство и гинекология.* – 2013. – №7. – С. 80–84.
31. Способ двухуровневого гемостаза при выполнении органосохраняющего оперативного родоразрешения у пациенток с вращением плаценты / Патент RU 2626984 С1. Р.Г. Шмаков, В.Д. Чупрынин, А.А. Веницкий // Заявка 2016139121, 2016.10.05. – Опубликовано 2017.08.02.
32. Способ временной окклюзии общих подвздошных артерий при выполнении органосохраняющего оперативного родоразрешения у пациенток с вращением плаценты / Патент RU 2625286 С1. Р.Г. Шмаков, В.Д. Чупрынин, Н.Е. Кан, В.Л. Тютюник, А.А. Веницкий // Заявка 2016138106, 2016.26.09. – Опубликовано 2017.07.12.
33. Pinas Carrillo, A. Placenta accreta spectrum: Risk factors, diagnosis and management with special reference to the Triple P procedure. / A. Pinas Carrillo, E. Chandrarahan // *Womens Health (Lond).* – 2019. – Vol. 15 – DOI: <https://dx.doi.org/10.1177/1745506519878081>.
34. Сухих, Г.Т. Хирургическое лечение при вращении плаценты в Российской Федерации (пилотное многоцентровое исследование) / Г.Т. Сухих, Р.Г. Шмаков // *Акушерство и гинекология.* – 2024. – №1. – С. 56–60.
35. Chen, M.R. Clinical evaluation of balloon occlusion of the lower abdominal aorta in patients with placenta previa and previous cesarean section: A retrospective study on 43 cases. / M.R. Chen, L. Xie // *Int. J. Surg.* – 2016. – Vol. 34. – P. 6–9.
36. Wu, Q. Outcome of pregnancies after balloon occlusion of the infrarenal abdominal aorta during caesarean in 230 patients with placenta praevia accrete / Q. Wu, Z. Liu, X. Zhao, C. Liu, Y. Wang, Q. Chu, X. Wang, Z. Chen // *Cardiovasc. Intervent. Radiol.* – 2016. – Vol. 39, iss. 11. – P 1573–1579.

THE RELEVANCE OF DIAGNOSTIC PROBLEMS AND THE CHOICE OF DELIVERY TACTICS FOR WOMEN WITH PLACENTA INCREMENT (LITERATURE REVIEW)

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

*Republican Scientific and Practical Center «Mother and Child»,
Institute for advanced training and retraining for BSMU,
Minsk, Republic of Belarus*

The article presents a literature review highlighting global trends in the diagnosis of placental abnormalities and the choice of delivery tactics in women with placental increment, as well as the possibility of using blood-saving technologies.

Keywords: abnormally invasive placenta, cesarean section, X-ray endovascular technologies, organ-preserving reconstructive plastic surgery, metroplasty.

Поступила 30.09.2024

РОЛЬ ТРОМБОЦИТОВ В ПАТОГЕНЕЗЕ ТРОМБОТИЧЕСКИХ ОСЛОЖНЕНИЙ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ АГРЕГАЦИОННОЙ ФУНКЦИИ ТРОМБОЦИТОВ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

Зубовская Е.Т.¹, Курлович И.В.¹, Дворников А.С.², Панкратова О.А.¹,
Богомоллов А.Н.¹, Рубахова Н.Н.¹, Демидова Р.Н.¹, Новикова Н.И.³, Бобович А.А.⁴

¹ Государственное учреждение

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

² Закрытое акционерное общество «СОЛАР»,

³ Филиал открытое акционерное общество «МТЗ», «Медицинский центр МТЗ»,

⁴ Государственный комитет судебно-медицинских экспертиз,

г. Минск, Республика Беларусь

Резюме. В современной литературе ведется активное обсуждение новых методов исследования тромбоцитарного гемостаза. Рассматривается роль агрегационных свойств тромбоцитов в развитии тромботического и геморрагического синдрома, вырабатываются новые стратегии лечения данных состояний, проводится оценка их эффективности. Перспективы ранней диагностики предтромботических состояний у пациентов делают данную проблему актуальной. Объективным методом определения агрегационных свойств тромбоцитов является тромбоцитарная агрегатометрия. Оценка агрегационной функции тромбоцитов проводится оптическим (турбидиметрическим) методом, который наиболее широко используется в клинико-диагностических лабораториях, и новым методом с импедансным принципом измерения. Оба метода позволяют оценить функциональную активность тромбоцитов, выявить риск тромботических осложнений у пациентов, оценить эффективность применения основных антиагрегантов.

Ключевые слова: тромбоциты, тромбоцитарный гемостаз, тромбоцитарная агрегатометрия, диагностика тромботических осложнений.

Атеротромбоз как наиболее серьезное осложнение служит причиной смертности при сердечно-сосудистых заболеваниях почти в 30 % случаев [1–3]. Важнейшим пусковым механизмом тромбообразования является выраженная активация тромбоцитов, проявляющаяся в повышении их адгезивных и агрегационных свойств. Особенно важную роль этот механизм играет в формировании артериальных тромбозов [4–7]. Способность тромбоцитов к агрегации характеризует тромботический потенциал клеточного звена гемостаза, что имеет значение для прогноза тромбоза, когда тромбоза еще нет, но повышен риск его возникновения. Изменение баланса между активирующими и ингибирующими влияниями в каждой фазе тромбоцитарного гемостаза может быть причиной тромботического или геморрагического синдрома [8–11].

Понимание важной роли тромбоцитов в патогенезе сердечно-сосудистой патологии, осложнений сахарного диабета (СД), антифосфолипидного синдрома (АФС), осложнений беременности и др. привело к формированию новой стратегии лечения различных заболеваний и осложнений, связанной с коррекцией патологической активации системы тромбоцитарного гемостаза [12–16]. Ведущей группой препаратов для профилактики тромбоэмболических осложнений признаны низкомолекулярные гепарины (НМГ) и антиагреганты (ацетилсалициловая кислота (АСК), аспикард и др.). Эффективность лечения антиагрегантами оценивается объективным методом определения агрегационных свойств тромбоцитов на основании данных агрегатограммы [17–19].

Венозные тромбоэмболические осложнения продолжают оставаться одной из ведущих причин материнской заболеваемости и смертности во всем мире. По данным ряда авторов [20–23], более чем у 24 % беременных женщин, проходивших лечение в стационаре, выявлен повышенный риск или реализованное тромбообразование. Тромботические осложнения у женщин нередко являются первым эпизодом тромбоза или венозной тромбоэмболии в связи с беременностью и родами.

Согласно современным данным, в развитии тромботической микроангиопатии лежит образование тромбоцитарных тромбов в сосудах микроциркуляторного русла (преимущественно капилляров и артериол) [24]. Роль тромбофилии в структуре тромбоэмболических осложнений беременности (тромбоз подкожных и глубоких вен, чаще всего нижних конечностей, тромбоэмболия легочных артерий, тромбообразование в сосудах маточно-плацентарного кровотока) составляет до 80 % случаев [25]. Недостаточная активность антитромбина III, протеина С, протеина S, мутация фактора V Лейден, мутация гена протромбина способствуют развитию тромбоза.

Инициация, поддержание и регуляция гемостаза непрерывно связаны с взаимодействием эндотелия сосудистой стенки, тромбоцитов и других клеток крови, а также плазменных факторов свертывания. Тромбоциты – главное иницирующее звено первичного гемостаза. Образование первичного тромбоцитарного тромба, фиксированного к измененной стенке сосуда, является результатом реализации их гемостатической функции. Дисфункция эндотелия и дисфункция тромбоцитов имеют патогенетическое значение в развитии тромбоза, неоангиогенеза, ремоделирования сосудов, формировании плацентарной недостаточности [5, 19, 26, 27].

В основе механизма развития артериального тромбоза лежит повреждение сосудистой стенки и активация тромбоцитов. Изменение структуры сосудистой стенки (атероматоз, диабетическая ангиопатия, эндокардит и др.) лишает эндотелий тромборезистентных свойств, нарушается кровоток вследствие стенозирования и вазоконстрикции. Активация тромбоцитов способствует выбросу тромбоксана А₂ и эндотелина-1, происходит адгезия и агрегация тромбоцитов, активируется коагуляционный гемостаз [28–30].

Тромбообразование в венозном русле связано с системной гиперкоагуляцией, замедлением кровотока, нарушением ингибирования свертывания крови и гиперкоагуляцией различного патогенеза. По данным А.П. Момот и соавт. [3], среди обследованных пациентов с ранним ишемическим инсультом у 76,3 % диагностирован гиперагрегационный синдром. Нарушение тромбоцитарно-сосудистого звена гемостаза является универсальным патогенетическим механизмом церебральной гипоперфузии при всех подтипах ишемического инсульта, вызывая гиперкоагуляцию и расстройства гемоциркуляции как на микро-, так и на макроциркулярном уровне.

Высокая социальная значимость тромбообразования и трудности ранней диагностики предтромботических состояний у пациентов делают данную проблему актуальной.

В 1842 году профессор Парижского университета А. Донне заявил, что в крови существуют не только эритроциты и лейкоциты, но и маленькие безъядерные образования. На протяжении последующих 15 лет исследователи пытались доказать, что эти образования являются третьим форменным элементом крови. Позже И.М. Сеченов предположил, что эти частицы, возможно, служат материалом для образования фибрина. За последние десятилетия вышли тысячи работ, посвященных строению и функциям кровяных пластинок.

Тромбоциты (PLT – platelet) – полифункциональные и потенциально высоко реактивные клетки являются чрезвычайно чувствительной биологической системой.

Известно, что тромбоциты безъядерные клетки, они лишены геномной ДНК, но содержат матричную РНК и обладают трансляционным механизмом, необходимым для белкового синтеза. Тромбоциты способны подвергаться комплексу морфологических и биохимических изменений при травмах, воспалении, проникновении чужеродных

молекул в кровотоке и др. В последние годы появились новые данные о тесном взаимодействии механизмов воспаления, коагуляции, эндотелиально-клеточной дисфункции в едином блоке патофизиологических реакций [6, 7].

Тромбоциты продуцируются в органах кроветворения мегакариоцитами, крупными клетками, богатыми зернистостью, от цитоплазмы которых они отшнуровываются в виде округлых или овальных плоских дисков диаметром от 2–4 мкм. Субпопуляция тромбоцитов (CD41, CD61) различается между собой функциональной активностью в сосудистом русле. Большие сферические («ретикулярные») тромбоциты с высоким содержанием РНК являются наиболее активными клетками в гемостазе, которые обеспечивают функцию первичного сосудисто-тромбоцитарного гемостаза.

Образование тромбоцитов в костном мозге происходит около 8 суток. Стимуляторами тромбоцитопоэза являются такие гемопоэтические факторы как тромбопоэтин, интерлейкины (ИЛ-3, ИЛ-6), факторы стволовых клеток, МК-КСФ (мегакариоцитарный колониестимулирующий фактор) и др. Избыток тромбоцитов в крови тормозит тромбоцитопоэз, а тромбоцитопения стимулирует их образование.

В периферической крови тромбоциты циркулируют 9–11 суток, а затем разрушаются в селезенке. За сутки разрушается примерно 100×10^9 /л тромбоцитов. Около 30 % тромбоцитов депонировано в селезенке и является резервом для быстрой мобилизации в случае необходимости. Физическая нагрузка, стресс, спленэктомия способствуют выходу тромбоцитов в системный кровоток. Количество тромбоцитов, циркулирующее в плазме крови, находится в широких пределах, что свидетельствует о лабильной регуляции тромбоцитопоэза. При патологических состояниях, приводящих к ускоренному потреблению тромбоцитов, костный мозг может в 8–10 раз увеличить их продукцию.

Способность тромбоцитов прикрепляться к различным поверхностям обусловлена цитоскелетом клеток вследствие образования тромбоцитами многочисленных отростков (псевдоподий). Особое значение в функционировании тромбоцита имеют рецепторы плазматической мембраны и гранулы хранения биологически активных молекул цитоплазмы (рисунок 1).

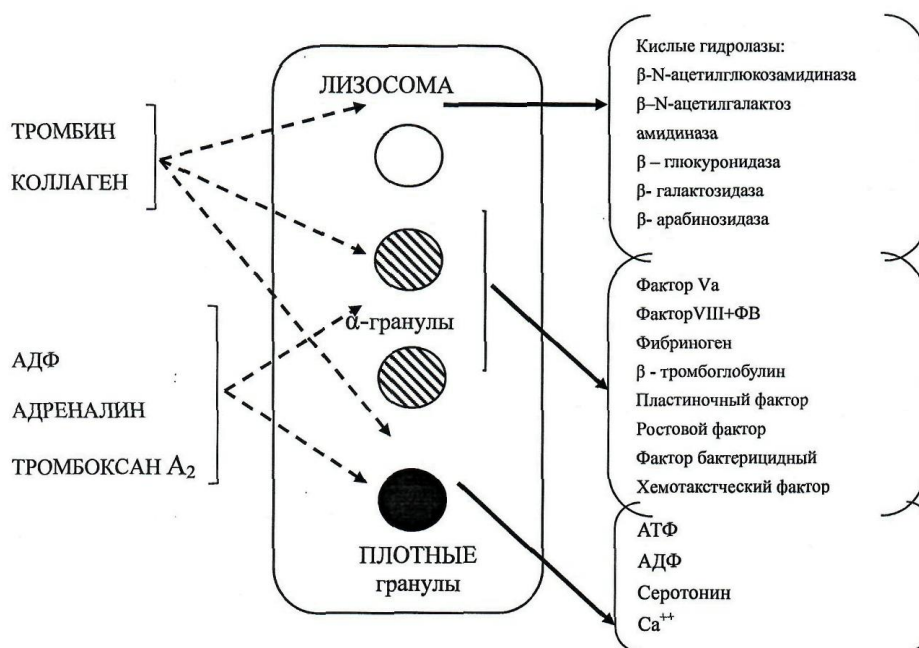


Рисунок 1 – Основной состав гранул тромбоцитов и действие на их высвобождение стимуляторов агрегации (З.С. Баркаган, 1998)

На мембране тромбоцитов присутствуют рецепторы молекул гистосовместимости (МСН) II типа, рецепторы к тромбину, аденозиндифосфату (АДФ), фибриногену, коллагену, серотонину, компонентам системы комплемента и др. На этапе мегакариocyта образуются мембранные гликопротеиновые рецепторы (GP) тромбоцитов нескольких типов, обеспечивающих специфические функции тромбоцитов. Основными из них являются GP IIb-IIIa, GPIa-Ib, GPIb-V-IX. Одни GP Ia-IIa служат рецептором для коллагена, GPIb-V-IX – рецептором для фактора Виллебранда (ФВ). Комплекс GP IIb-IIIa является главным белком тромбоцитарной мембраны активации тромбоцитов. После активации тромбоцита этот гликопротеин приобретает способность к связыванию фибриногена, фибронектина, ФВ и др. [31–33].

Связывание комплекса GP IIb-IIIa с фибриногеном это ключевой механизм агрегации тромбоцитов. Комплекс GP IIb-IIIa основной интегриновый рецептор тромбоцитов, который взаимодействует в первую очередь с фибриногеном, что обеспечивает основной путь агрегации тромбоцитов друг с другом через «фибриновые мостики». Важная роль в процессе гемостаза принадлежит тромбоцитарным факторам [33, 34].

Адгезивно-агрегационная функция тромбоцитов заключается в способности клеток к адгезии, агрегации и агглютинации. Главным стимулятором адгезии тромбоцитов является коллаген, а агрегации – АДФ и тромбин, образующиеся в зоне локального гемостаза (таблица 1). Источником АДФ являются клетки эндотелия, эритроциты, но главным образом тромбоциты. Тромбоциты высвобождают АДФ из альфа-гранул при активации и изменении дискоидной формы пластинок на сферическую, выбрасывая отростки (псевдоподии), распластываясь на коллагене, что увеличивает стабильность белого тромба и площадь его каталитической поверхности [13, 16].

Таблица 1 – Субстанции, стимулирующие тромбоциты

В крови, в зоне повреждения сосуда	В поврежденной стенке сосуда	При патологии
АДФ Адреналин Норадреналин Серотонин Тромбин Плазмин β-тромбогдобулин Вазопрессин Тромбоксан А ₂ Фактор Виллебранда	Коллаген Эластин Фактор Виллебранда Адгезия гликопротеиновых рецепторов тромбоцитов к субэндотелию	Протеолитические ферменты Эндотоксины Вирусы Бактерии Гемолиз Антифосфолипидные антитела Антитромбоцитарные антитела Комплексы антиген-антитело Опухолевые клетки

Взаимодействие тромбоцитов друг с другом (агрегация тромбоцитов) и с субэндотелиальными структурами (коллагеном) сосудистой стенки (адгезия тромбоцитов) являются центральными процессами первичного гемостаза. В этих процессах участвуют связывающие молекулы – ФВ, фибронектин, витронектин. Активация тромбоцитов наблюдается также при недостаточности металлопротеиназы АДАМТС13 (A Disintegrin And Metalloprotease with Thrombo-Spondin – like domains), фермента, осуществляющего протеолиз мультимерных структур ФВ, обеспечивающего адгезию и агрегацию тромбоцитов. Стимулятором адгезивно-агрегационной функции тромбоцитов является также турбулентное движение крови в зоне повреждения или стенозирования сосуда.

В настоящее время адгезивно-агрегационная функция тромбоцитов изучается с помощью пробирочных и инструментальных методов, среди которых наиболее стандартизованным и объективным методом является агрегатометрия.

Агрегатометрия открыла новую эпоху в диагностике нарушений функциональных свойств тромбоцитов, понимания патогенеза тромбозов и тромбоэмболий.

Коллективом ЗАО «СОЛАР» (Беларусь) разработан и внедрен в практику клинико-диагностических лабораторий агрегометр – анализатор агрегации тромбоцитов AP 2110. Агрегометр обеспечивает надежное получение информации об агрегационной активности тромбоцитов в виде компьютерного графика – агрегатограммы с последующей расшифровкой и распечаткой результатов анализа. Прибор в совокупности с индукторами (стимуляторами) агрегации позволяет качественно и количественно оценить динамику трансформации тромбоцитов в ходе агрегационного процесса, моделировать различные условия для изучения механизмов инициирования и регулирования агрегации, дезагрегации, секреции и высвобождения из гранул хранения тромбоцитов биологически активных субстанций. Однако до настоящего времени данному современному и доступному клинико-диагностическим лабораториям любой мощности методу исследования агрегационной функции клеточного звена гемостаза (тромбоцитов, эритроцитов) не уделяется должного внимания.

Актуальность данного исследования не вызывает сомнений, поскольку созданы новые компьютерные агрегометры для цельной крови с системой детекции агрегации тромбоцитов на основе импедансного принципа измерения (измерение электрического сопротивления между электродами).

Таким образом, в настоящее время существует 2 основных метода исследования агрегационной функции тромбоцитов – оптический (турбидиметрический) и импедансный. Характеристику тромбоцитопении и тромбоцитопатии можно получить на основании исследования тромбодинамики, тромбоэластометрии и тромбоэластографии.

Основные характеристики тромбоцитарного гемостаза, полученные на созданных ранее оптических агрегометрах и агрегометрах нового поколения, совпадают. Агрегометры типа «Мультиплетт», «Дайнобайт» (Германия) позволяют быстро оценить тромбоцитарную функцию на цельной крови, что является необходимым для операционных, отделений реанимации, палат интенсивной терапии. Однако для выявления потенциального риска тромбоопасных ситуаций у пациентов с атеросклерозом, атерогенным типом дислипидемий, СД, варикозной болезнью, у беременных женщин с осложненным течением и др. достаточно проводить исследование оптическим методом. Оптические агрегометры с турбидиметрическим принципом измерения значительно дешевле по себестоимости указанных выше агрегометров и не уступают по информативности результатов оценки функциональных свойств тромбоцитов.

Для проведения агрегации тромбоцитов на AP 2110 используется богатая и бедная цитратная плазма пациента, приготовленная согласно составленной в лаборатории стандартной оперативной процедуре. Процесс агрегации заключается в активации индуктором тромбоцитов пробы плазмы пациента, помещенной в кювету агрегометра, установленной между потоком света и фотоэлементом. Добавление в кювету индуктора способствует агрегации клеток, что повышает светопропускание плазмы и фиксируется прибором.

Принцип оптической индуцированной агрегации тромбоцитов представлен на рисунке 2.

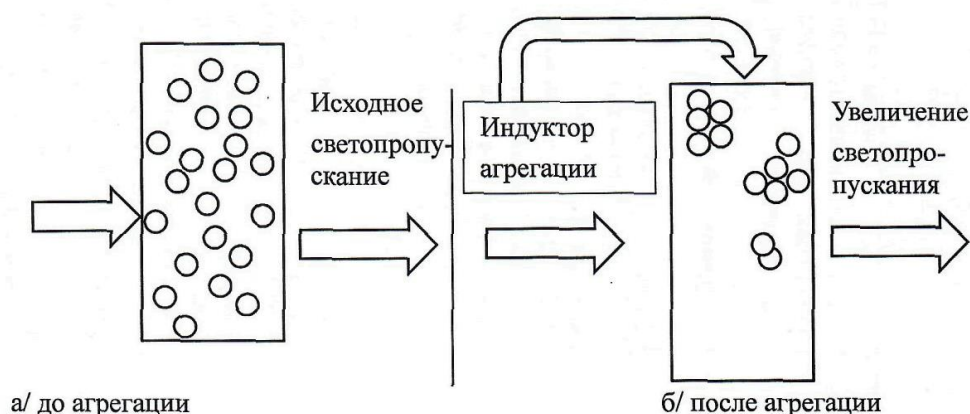


Рисунок 2 – Принцип оптической индуцированной агрегации тромбоцитов

Кювета с плазмой крови богатой тромбоцитами ставится между потоком света и фотоэлементом. Время исследования плазмы с одним индуктором составляет около 30–35 мин вместе с подготовкой плазмы крови для исследования.

На рисунке 3 представлен метод, основанный на измерении электрического сопротивления клеток между электродами (импедансный).

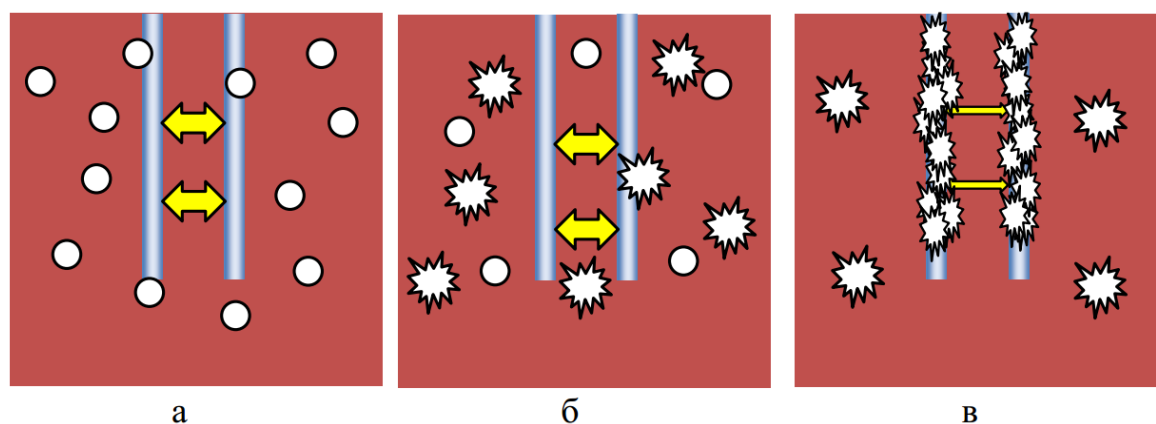


Рисунок 3 – Агрегация тромбоцитов на основе измерения электрического сопротивления между электродами (а – образование первичного слоя тромбоцитов; б – активация тромбоцитов и начало процесса агрегации; в – многослойный агрегат тромбоцитов)

Преимущество метода с импедансным принципом измерения агрегационной способности тромбоцитов заключается в исследовании цельной крови, что значительно сокращает время исследования и возможность определения биохимической резистентности к АСК, которая встречается у 30 % пациентов [18, 36], а также оценить эффективность действия аниагрегантных препаратов. На компьютерном агрегометре типа «Мультиплейт» время проведения процедуры исследования составляет 7–10 минут.

Исследование функциональной активности тромбоцитов определяется конкретной клинической ситуацией и преследуют основные цели:

1. Оценка гиперактивности тромбоцитов в диагностике тромбоопасных состояний.
2. Выявление сниженной функциональной активности тромбоцитов и дифференциальная диагностика наследственных и приобретенных тромбоцитопатий.
3. Контроль эффективности лечения антиагрегантами и НМГ у пациентов, в том числе у беременных женщин, с высоким риском тромбозов, которые нуждаются в

постоянном лабораторном мониторинге, подборе и дозировании противотромботических лекарственных препаратов. Агрегатометрия позволяет проводить контроль эффективной и безопасной медицинской профилактики и снизить количество осложнений у пациентов, получающих антиагреганты и антикоагулянты.

Многие лекарственные препараты оказывают влияние на агрегационную функцию тромбоцитов (таблица 2). Одни из них препятствуют образованию арахидоновой кислоты, блокируют синтез тромбоксана A_2 , нарушают реакцию высвобождения активных веществ из гранул тромбоцитов, нарушают связь между тромбоцитами и фибриногеном и снижают активность тромбоцитов, другие повышают агрегацию.

Таблица 2 – Вещества, понижающие агрегационную функцию тромбоцитов

Лекарственные средства	Механизм угнетения агрегации тромбоцитов
1	2
Ацетилсалициловая кислота (АСК, аспирин)	Ингибирует фермент циклооксигеназу-1 (ЦО-1) путем необратимого связывания ее ацетилового остатка с активным центром фермента, и таким образом нарушается синтез тромбоксана A_2 – мощного индуктора агрегации. АСК подавляет синтез ПЦ $_2$ – вазодилатора и антиагреганта, а также угнетает активность NO-синтетазы
Тиклопидин, (плавивикс)	Блокируют рецепторы к АДФ и подавляют АДФ-зависимый путь агрегации тромбоцитов
Дипиридамол (курантил), трентал (пентоксифиллин)	Способствуют синтезу ПЦ $_2$, нарушают синтез ТХА $_2$, блокируют рецепторы тромбоцитов $IIb/IIIa$ и нарушают связь тромбоцитов с молекулой фибриногена
Низкомолекулярные гепарины: фраксипарин (надропарин кальция), фрагмин (дальтепарин натрия), клексан (эноксапарин натрия)	Ингибируют фермент циклооксигеназу-1, нарушают реакцию высвобождения и синтез ТХА $_2$
Нестероидные противовоспалительные препараты (индометацин, бутадион, ибупрофен и др.).	Блокируют образование простаглицина в эндотелии, ингибируют реакцию высвобождения активных веществ из тромбоцитов

В качестве стимуляторов агрегации тромбоцитов (индукторы или агонисты агрегации) используются АДФ, адреналин, коллаген, ристомин, тромбин, арахидоновая кислота, вазопресин, серотонин и другие индукторы различной концентрации – слабые и сильные. Кроме того, проводится спонтанная агрегация тромбоцитов, без добавления индуктора. Каждый индуктор агрегации имеет свою характеристику по отношению к функции тромбоцитов [35].

АДФ (0,5 мкмоль/л) являются наиболее информативным индуктором для выявления тромботических осложнений у пациентов.

Концентрация 1,5 мкмоль/л АДФ используется также для выявления группы пациентов с риском тромбообразования, а также исследования влияния лекарственных препаратов и обследования пациентов с тромбоцитопатиями [11].

Высокая адреналин-индуцированная агрегация тромбоцитов свидетельствует о риске развития тромботических состояний, особенно при сопутствующей патологии (варикозная болезнь, АФС, артериальная гипертензия и др.). Угнетение степени вторичной агрегации с адреналином является показателем применения антиагрегантов, прежде всего АСК, а также других антиагрегантов (плавикс, тиклид, курантил, трентал и др.) и НМГ.

Агрегация тромбоцитов с коллагеном характеризует антитромботическую активность эндотелия сосудов, его способность к синтезу естественных антикоагулянтов и антиагрегантов (простациклина I_2 , тканевых активаторов плазминогена, ингибитора пути тканевого фактора). Оценка функции тромбоцитов с коллагеном может указывать на тромборезистентность эндотелиальных и субэндотелиальных структур сосудистой стенки. Высокая агрегация тромбоцитов на коллаген свидетельствует о нарушении гемостаза на микроциркуляторном уровне и сохранении риска развития тромбозов и тромбоэмболий.

Ристомидиновая агрегация тромбоцитов является ценным лабораторным тестом для оценки ФВ как маркера, ассоциированного с клеточным звеном гемостаза и диагностики болезни Виллебранда (кроме 2В типа). Установлена линейная зависимость между степенью ристомидиновой (ристоцетиновой) агрегации и количеством ФВ.

Клиническую интерпретацию проводят индивидуально и комплексно по результатам агрегатограммы со всеми индукторами. Для этого необходимо знать возраст пациента, наличие патологии, прием антиагрегантов и антикоагулянтов, для беременных женщин – срок гестации.

Оценка агрегатограммы проводится по общепринятым показателям (В.В. Дмитриев, 2017):

- скорость агрегации, %/мин;
- время агрегации, мин;
- степень агрегации (максимальная агрегация), %.

На основании полученных результатов формируется клинико-лабораторное заключение:

- выраженная, значительная или умеренная агрегационная функция тромбоцитов (максимальная степень, скорость агрегации, удлинение либо укорочение времени агрегации) – вероятность риска тромботических осложнений;
- угнетение агрегации тромбоцитов и степень выраженности, что чаще всего связано с применением антиагрегантов либо НМГ – предположительно возможна тромбоцитопатия.

Заключение. Способность тромбоцитов к агрегации характеризует тромботический потенциал клеточного звена гемостаза, что имеет значение для прогноза тромбоза, когда тромбоза еще нет, но повышен риск его возникновения. Углубленное представление о физиологии тромбоцитарных гемостатических реакций способствует пониманию и стратегии дальнейшего изучения механизмов гемостаза в медицинской науке и клинической практике.

Агрегатометрия в клинической практике дает возможность выявить изменения функционального состояния тромбоцитов для ранней диагностики окклюзивно-тромботических осложнений атеросклероза, ишемической болезни сердца, дислипотеинемии, патологии беременности, осложнений при сахарном диабете, метаболическом синдроме, хирургических вмешательствах, злокачественных опухолях, нарушениях микроциркуляции и ДВС-синдроме, нередко протекающего в хронической форме. Оценка агрегационной функции тромбоцитов позволяет выявить у пациентов риск тромбоза или геморрагический синдром при тромбоцитопатиях либо передозировку антиагрегантов. Исследование агрегационной функции тромбоцитов позволяет подобрать терапевтическую дозу антиагрегантов, НМГ и оценить эффективность проводимой терапии.

Метод тромбоцитарной агрегатометрии является простым в реализации, дешевым, обладает хорошей воспроизводимостью и позволяет получить объективную информацию о риске развития тромбофилических состояний, что способствует своевременной профилактике тяжелых последствий и улучшению качества жизни пациентов с угрозой развития тромбоопасных состояний.

Литература

1. Баркаган, З.С., Момот, А.П. Диагностика и контролируемая терапия нарушений гемостаза / З.С. Баркаган, А.П. Момот. – М., 2001. – 285 с.
2. Баркаган, З.С., Котовщикова, Е.Ф., Сердюк, Г.В., Костюченко, Г.И., Батрак, Т.А. Тромбофилии и пути совершенствования антитромботической терапии при беременности / З.С. Баркаган, Е.Ф. Котовщикова, Г.В. Сердюк, Г.И. Костюченко, Т.А. Батрак // Сибирский медицинский журнал. – 2004. – №5. – С. 62–68.
3. Момот, А.П., Цывкина Л.П., В.А. Елыкомов и др. Ранние ишемические инсульты и гематогенные тромбофилии (диагностика, лечение, профилактика) Методическое пособие для врачей / А.П. Момот [и др.]. – Барнаул, 2009. – 54 с.
4. Шитикова, А.С. Изменение формы тромбоцитов как показатель их внутрисосудистой активации / А.С. Шитикова // Клинико-лабораторная диагностика предтромботических состояний. – Санкт-Петербург. – 1991. – С. 38–52.
5. Кузник, Б.И. Клеточные и молекулярные механизмы регуляции системы гемостаза в норме и патологии / Б.И. Кузник. – Чита, 2010. – 832 с.
6. Момот, А.П., Цывкина, Л.П., Тараненко, И.А. и др. Современные методы распознавания тромботической готовности / А.П. Момот [и др.]. – Барнаул, 2011. – 138 с.
7. Дмитриев, В.В. Практические вопросы клинической коагулологии / В.В. Дмитриев. – Минск: Беларуская навука, 2017. – 278 с.
8. Иванов, Е.П. Руководство по гемостазиологии / Е.П. Иванов. – Минск: Беларусь, 1991. – 302 с.
9. Долгов, В.В., Свиринов, П.В. Лабораторная диагностика нарушений гемостаза / В.В. Долгов, П.В. Свиринов. – М-Тв.: Триада, 2005. – 227 с.
10. Камышников, В.С. Гемостазиология в клинической лабораторной практике: учеб. пособие / В.С. Камышников [и др.]. – Минск, 2011. – 220 с.
11. Васильев, С.А. Клинико-лабораторная диагностика нарушений функций тромбоцитов / С.А. Васильев, А.Л. Мелкумян, А.Л. Берковский, А.В. Суворов, Козлов, А.В. Мазуров, А.А. Козлов. – М.: Принт. 2013. – 76 с.
12. Момот, А.П. Патология гемостаза. Принципы и алгоритмы клинико-лабораторной диагностики / А.П. Момот. – Санкт-Петербург, 2006. – 208 с.
13. Коркушко, О.В., Лишневская, В.Ю. ТРОМБОЦИТЫ: физиология, морфология, возрастные и патологические особенности, антитромбоцитарная терапия / О.В. Коркушко, В.Ю. Лишневская. – Киев: Медкнига, 2011. – 240 с.
14. Селютин, А.В., Чепанов, С.В., Павлов, О.В., Корнюшина, Е.А., Сельков, С.А. Роль тромбоцитарно-моноцитарных комплексов периферической крови в репродуктивных процессах и методы их исследования (обзоры) / А.В. Селютин [и др.] // Акушерство и гинекология. – 2021. – №8. – С. 50–58;
15. 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.
16. Годзоева, А.О. Молекулярные маркеры активации системы гемостаза в акушерских группах риска венозных тромбозных осложнений. Автореферат дисс. на соискание кандидата медицинских наук / А.О. Годзоева. – Санкт-Петербург, 2022. – 24 с.
17. Первушин, Ю.В., Рогова, С.Ш., Ковалевич, Н.И., Козлов, А.А., Берковский, А.Л., Простакова, Т.М. Лабораторные методы исследования системы гемостаза и диагностика нарушений системы гемокоагуляции / Ю.В. Первушин [и др.]. – Ставрополь-Москва: Москва, 2009. – С. 63.
18. Шитикова, А.С. Механизм действия ацетилсалициловой кислоты на процессы гемостаза / А.С. Шитикова // Медицинский академический журнал. – 2003. – №1. – С. 23–35.
19. Шитикова, А.С. Тромбоцитарный гемостаз / А.С. Шитикова. – Санкт-Петербург, 2000. – 222 с.
20. Макацария, А.Д. Тромботические микроангиопатии в акушерской практике / А.Д. Макацария, В.О. Бицадзе, Д.Х. Хизроева, С.В. Акиншина. – Москва: Геотар-Медиа, 2017. – 296 с.
21. Amiral, J. Molecular markers in thrombosis and haemostasis Clin. Appl. / J. Amiral // Trombosis and Hemostasis. – 2001. – Vol. 86. – P.71–81.
22. Voetsch, B. Inherited thrombophilia as a risk factor for the development of ischemic stroke in adults / B. Voetsch // Thrombosis and Hemostasis. – 2000. – Vol. 83. – P. 229–233.
23. Курлович, И.В. Наследственные тромбофилии и беременность / И.В. Курлович, Л.Ф. Можейко // Медицинские новости. – 2018. – №5. – С. 3–7.
24. Макацария, А.Д., Бицадзе, О.В., Баймурадова, С.М. Роль материнской и фетальной тромбофилии в формировании акушерской патологии / А.Д. Макацария [и др.] // Новые технологии в акушерстве, гинекологии и неонатологии: сборник. – М., 2005. – С. 524–536.
25. Панкратова, О.А. Современные возможности терапии тромбозных осложнений у беременных женщин / О.А. Панкратова, И.В. Курлович, А.В. Панкратов [и др.] // Репродуктивное здоровье. Восточная Европа. – 2018. – Том 8. – №2. – С. 187–191.
26. Zubovskaya, E.T., Svetlickaya, S.G. Система гемостаза. Теоретические основы и методы исследования / Е.Т. Зубовская, С.Г. Светлицкая. – Минск: БГУФК. – 2010. – 310 с.

27. Вавилова, Т.В. Тромбозмболические осложнения и лабораторные исследования системы гемостаза / Т.В. Вавилова. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2010. – 64 с.
28. Blomqvist, L.R.F., Strandell, A.M., Baghaei, F., Hellgren, M.S.E. Platelet aggregation in healthy women during normal pregnancy – a longitudinal study / L.R.F. Blomqvist [et al.] // *Platelets*. – 2019. – 30(4):438–444. – doi: 10.1080/09537104.2018.1492106. Epub 2018 Jul 16. PMID: 30010456.
29. Su, X, Zhao, W. Platelet aggregation in normal pregnancy / X. Su, W. Zhao // *Clin Chim Acta*. – 2022 Nov 1. – 536:94–97. – doi: 10.1016/j.cca.2022.09.016. Epub 2022 Sep 19. PMID: 36169058.
30. Сайфуллина, С.И. Функциональное состояние тромбоцитов и свертываемость крови в динамике физиологической беременности / С.И. Сайфуллина, Н.Г. Евтюгина, А.Д. Пешкова, Р.И. Литвинов // *Акушерство и гинекология*. – 2023. – №6. – С. 51–59.
31. Момот, А.П. Современные методы распознавания тромботической готовности: монография / А.П. Момот, И.А. Цивкина, И.А. Тараненко [и др.]; под науч. ред. д-ра мед. наук, профессора А.П. Момота. – Издание стереотипное. – Москва: Знание-М, 2022. – 146 с.
32. Undas, A. Platelet glycoprotein IIIa polymorphism aspirin and trombin generation / A. Undas, M. Sanak, A. Szczeklik // *Lancet*. – 1999. – Vol. 353. – P. 982–983.
33. Козлов, А.А. Лабораторная диагностика системы гемостаза / А.А. Козлов, Л.В. Натрус, П.А. Черновол, А.Л. Мелкумян [и др.]. – М.: Литтерра. 2011. – 136 с.
34. Азизова, З.Р. Исследование активности тромбогенных свойств тромбоцитов с использованием мембранотропных тиотерпеноидов. 3.3.3. Патологическая физиология. Диссертация на соискание ученой степени канд. мед наук / З.Р. Азизова. – Казань, 2021 год. – 177 с.
35. Zubovskaya, E.T. Тромбоцитарная агрегатометрия в клинической практике: пособие для врачей / Е.Т. Zubovskaya [и др.]. – Минск: ПроняПлюс, 2018. – 67 с.
36. Вавилова, А.В. Дорофейков, В.В., Иыванов, В.И., Кулешова, Э.В. Импедансная агрегатометрия цельной крови в определении чувствительности к аспирину у больных ишемической болезнью сердца / А.В. Вавилова [и др.] // *Лабораторная медицина в свете Концепции развития здравоохранения России до 2020 года : труды научно-практ. конференции (Москва, 28–30 сентября 2009)*. – Москва, 2009. – С. 107–108.

THE ROLE OF PLATELETS IN THE PATHOGENESIS OF THROMBOTIC COMPLICATIONS AND METHODS OF STUDYING PLATELET AGGREGATION FUNCTION (LITERATURE REVIEW)

**Zubovskaya E.¹, Kurlovich I.¹, Dvornikov A.², Pankratova O.¹, Bogomolov A.¹,
Rubakhova N.¹, Dziamidava R.¹, Novikova N.³, Bobovich A.⁴**

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

² *Closed Joint Stock Company «SOLAR»,*

³ *«MTW» Open Joint Stock Company Branch, «MTW Medical Center»,*

⁴ *State committee of forensic medical examinations,
Minsk, Republic of Belarus*

In the modern literature, there is an active discussion of new methods for studying platelet hemostasis. The role of platelet aggregation properties in the development of thrombotic and hemorrhagic syndrome is considered, new treatment strategies for these conditions are being developed, and their effectiveness is being evaluated. The prospects for early diagnosis of prethrombotic conditions in patients make this problem relevant. An objective method for determining the aggregation properties of platelets is platelet aggregatometry. Platelet aggregation function is assessed using the optical (turbidimetric) method, which is most widely used in clinical diagnostic laboratories, and a new method with an impedance measurement principle. Both methods make it possible to assess the functional activity of platelets, identify the risk of thrombotic complications in patients, and evaluate the effectiveness of the use of basic antiplatelet agents.

Keywords: platelets, platelet hemostasis, platelet aggregatometry, diagnosis of thrombotic complications.

Поступила 25.09.2024

НЕСОСТОЯТЕЛЬНОСТЬ РУБЦА МАТКИ ПОСЛЕ КЕСАРЕВА СЕЧЕНИЯ: СОВРЕМЕННЫЕ МЕТОДЫ ЛЕЧЕНИЯ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

Креер С.А.¹, Михалевич С.И.¹, Рубахова Н.Н.², Часнойть О.Ч.², Быкова И.В.²,
Куделич О.С.², Булатова М.Д.²

¹ *Институт повышения квалификации и переподготовки кадров здравоохранения
учреждения образования «Белорусский государственный медицинский университет»,*

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

Резюме. В современной гинекологии врачи сталкиваются с проблемой несостоятельности рубца матки после кесарева сечения. Тема является сложной и дискуссионной как во время беременности, так и вне беременности. В статье приведено обобщение информации англо- и русскоязычной литературы по современным методам диагностики и коррекции несостоятельного рубца матки после кесарева сечения, которые позволяют сохранить репродуктивное здоровье и улучшить качество жизни пациентов.

Ключевые слова: рубец матки, несостоятельность рубца матки, кесарево сечение, стволовые клетки, сетчатые протезы.

Введение. Приоритетным направлением государственной политики Республики Беларусь является сохранение и укрепление репродуктивного здоровья населения. В нашей стране мы наблюдаем неуклонный рост оперативного родоразрешения путем кесарева сечения (КС). КС не относится к простым хирургическим вмешательствам. В ряде случаев могут быть осложнения после операции, в том числе эндометрит, несостоятельный рубец матки (дефект рубца матки, истмический, неполноценность рубца матки, «синдром Морриса», маточно-брюшинная фистула, ниша). В соответствии с определением ВОЗ несостоятельный рубец матки – неэластичный, не способный к сократительной деятельности, имеет толщину <2,5–3 мм, отличается наличием ниш, утолщений или вдавлений. Пациенты при несостоятельном рубце матки могут бессимптомно переносить данную патологию, но у некоторых нарушается качество жизни. Симптомы могут быть условно акушерские, гинекологические и урологические. Акушерские: невынашивание беременности, центральное предлежание и вращение плаценты, ее отслойка с массивным кровотечением. Также беременность в рубце матки после КС (ряд авторов относят к эктопической беременности) может привести к разрыву матки по рубцу на любом сроке беременности. Вне беременности пациенты предъявляют жалобы на мажущие выделения в середине менструального цикла, после менструации, бесплодие, боли во время полового акта, хроническую тазовую боль. К урологическим симптомам несостоятельного рубца матки относят полиурию, болезненное мочеиспускание. Также у пациентов могут быть психологические нарушения: тревожность, панические атаки, переживание за проявление тех или иных симптомов, нарушения со стороны половой жизни (боязнь боли во время полового акта, кровотечения, неуверенность в себе, чувство ущербности), что значительно влияет на качество жизни. Наряду с этим, пациенты с рубцом матки планируют беременность. Поэтому необходимо максимально рационально оказать медицинскую помощь так, чтобы пациенты с рубцом матки зачали, выносили и родили в срок доношенной беременности. Во всем мире ведется поиск новых методов профилактики

и лечения несостоятельности рубца матки, так как существующие методы не всегда эффективны.

Цель обзора: обобщение информации англо- и русскоязычной литературы, которая посвящена проблеме лечения несостоятельности рубца матки после кесарева сечения вне беременности и во время беременности.

Материалы и методы. Проанализировали международные статьи базы данных PubMed в период с 2019 по 2024 годы и установили, что тема актуальна и дискуссионна во всем мире. Распространенность несостоятельного рубца матки в пределах 35–61 % среди пациентов, перенесших одно КС, после двух КС риск увеличивается и составляет 76 %, а по некоторым источникам, достигает 100 % после трех КС [1–3]. Факторами риска и причинами формирования несостоятельного рубца матки согласно данным, полученным в результате ретроспективного исследования, являются наличие воспалительных заболеваний органов малого таза, сахарного диабета, аллергии, инфекций, передающихся половым путем, нарушение жирового обмена, варикозного расширения вен нижних конечностей, аборт перед КС. Также, согласно F. Rosa с соавторами, к факторам относятся возраст пациентов, положение матки в retroflexio, длительность родовой деятельности более 5 ч и открытие маточного зева более 5 см, техника выполнения операции: разрез вблизи внутреннего зева [4]. Наиболее часто встречающаяся классификация несостоятельного рубца матки после КС – на основании толщины сохраненного миометрия над нишей: RMT. Также предложена классификация согласно формам: треугольная, круг, прямоугольная, полукруг, по типу капли.

L. López-Torres с соавторами определяли площадь такой формы несостоятельного рубца матки путем произведения длины и глубины ниши, разделенного на 2. Если площадь ниши 15 мм² или меньше – это I степень, площадь 16–24 мм² – II степень, площадь 25 мм² или более – III степень [5].

Л.В. Адамян и С.А. Мартынов предложили необходимость унифицированной терминологии для дальнейшего определения рационального и обоснованного метода лечения несостоятельного рубца матки. При описании рубца матки после КС по данным эхографии, магнитно-резонансная томография (МРТ) или соногистерографии у пациентов гинекологического профиля авторы рекомендуют заменить термин «несостоятельность» на «дефект рубца на матке после КС». В заключении указать: с/без наличия «истмочея». Во время беременности целесообразно использовать термин «истончение зоны рубца на матке» или «нижнего маточного сегмента» с указанием толщины остаточного миометрия. В родах следует пользоваться терминами «угрожающий» и «состоявшийся разрыв матки по рубцу». Термины «неполный» или «полный разрыв матки» относятся к хирургическому диагнозу во время оперативного родоразрешения, так как требуют макроскопического подтверждения. В послеродовом периоде не рекомендуется использовать термин «несостоятельность рубца» на матке, так как рубец еще не сформирован. Если предполагать «несостоятельность швов» матки, то речь идет о наличии/отсутствии инфекции раны матки, которая, как известно, оказывает влияние на процесс заживление тканей матки. В неосложненных случаях авторы рекомендуют применение термина «послеродовый эндометрит», при осложненных формах послеродовых гнойно-воспалительных заболеваний – «послеродовый эндомиометрит», «перитонит». Именно эти диагнозы и определяют тактику лечения больной, а также показания к проведению хирургического лечения. Термин «расхождение швов на матке» имеет отношение к хирургическому диагнозу во время повторной операции. Термин «неполноценный рубец» рекомендуют авторы применять только для патоморфологического заключения на основании гистологического исследования ткани иссеченного рубца и не использовать его для описания при проведении МРТ, ультразвукового исследования (УЗИ) [6].

Таким образом, для диагностики несостоятельного рубца матки после КС рекомендуются следующие методы исследования: УЗИ, МРТ, гистероскопия, а также возможно сочетание методов для более точной диагностики. УЗИ – основной малоинвазивный и безопасный метод, «золотой стандарт» для диагностики несостоятельного рубца матки. Согласно данным исследователей М.А. Чечневой с соавторами, диагностическими критериями состоятельного рубца матки при УЗИ являются следующие: типичность положения рубца; отсутствие деформаций, ниш, участков втяжения со стороны серозной оболочки и полости матки; толщина миометрия в области нижнего маточного сегмента; отсутствие гематом в структуре рубца, соединительнотканых включений, жидкостных структур; визуализация лигатур в миометрии в зависимости от давности операции и использованного шовного материала; адекватный кровоток; состояние пузырно-маточной складки, дугласова пространства, параметриев [7]. В настоящее время нет унификации в диагностике и лечении несостоятельного рубца матки, а чаще при выборе рационального метода ориентируются на толщину остаточного миометрия, симптомы, репродуктивные планы женщины и предпочтения хирурга. Существуют следующие методы оказания медицинской помощи: медикаментозное лечение, медикаментозно-хирургическое лечение, хирургическое лечение, выполняемое трансабдоминальным, трансвагинальным доступами и с помощью эндоскопических методов. Медикаментозная терапия: депо-агонистов гонадотропин-рилизинг-гормона, на фоне которого уменьшаются гинекологические симптомы несостоятельного рубца матки после КС. Данный метод авторы рекомендовали пациентам, которые не планируют беременность, но имеются симптомы (менометроррагии, аномальные маточные кровотечения, диспареуния, хронические тазовые боли), которые ухудшают качество жизни. Медикаментозно-хирургическое лечение, при котором на фоне антибактериальной и инфузионной терапии выполняется гистероскопия, в ходе которой удаляется патологический очаг, лигатуры, промывается полость матки растворами антисептиков, аспирируется и дренируется полость матки.

Хирургическое лечение лапаротомным или лапароскопическим доступом путем иссечения несостоятельного рубца матки в пределах здоровой ткани и наложения вторичных швов на матку, в ряде случаев применение препарата «Коллост», который укладывается перед перитонеализацией на зону швов и закрывается перитонеализационным швом. «Коллост» – биоматериал, который стимулирует процессы неоангио- и миогенеза, исключает беспорядочный рост рубцовой ткани. Доклинические и клинические исследования показали, что биоматериал «Коллост» способствует полноценному формированию мышечной стенки и сосудистой сети в области потенциального формирования рубца матки.

Применение аргоноплазменной коагуляции создает быстрый гемостаз, уменьшает объем кровопотери и выраженность болевого синдрома, а также сокращает сроки пребывания пациентов в стационаре. Аргоноплазменную коагуляцию применяют после ушивания раны на матке. Использование богатой тромбоцитами аутоплазмы, путем технологии Plasmolifting для оптимизации процессов регенерации тканей матки и формирования рубца матки с признаками состоятельности или оказания медицинской помощи с использованием биомедицинских клеточных продуктов (БМКП) на основе аутологических мезенхимальных стволовых клеток жировой ткани (МСК ЖТ). Так как необходима оптимизация регенераторных процессов раны матки, МСК ЖТ оптимально обеспечивают репарацию за счет паракринных свойств, выделяя биологически активные вещества.

Михалевич С.И. с соавторами провели экспериментальные исследования на лабораторных животных (18 кроликов-самок) с моделированием рубцовых изменений в тканях матки. Экспериментальная модель лабораторных животных необходима была для изучения протекания репаративных процессов после травматического повреждения

всех слоев матки (разрез) и ушивания. В дальнейшем 9 лабораторным животным не применяли МСК ЖТ, а 9 кроликам после ушивания разреза на матке использовали МСК ЖТ в виде суспензии на физиологическом растворе путем инъекции в область потенциального формирования рубца матки. Исследователи сравнили результаты репаративных процессов групп сравнения и экспериментальной и доказали эффективность МСК ЖТ для формирования рубца матки с признаками состоятельности. Как показали морфологические и иммуногистохимические исследования рубцы матки кроликов-самок были без воспалительных инфильтратов, без признаков дезорганизации соединительной ткани, дископлексации слоев миометрия, а уже на 14 сутки после эксперимента наблюдалось обилие миоцитов и миофибробластов, ангиогенез, преобладание коллагена I типа над коллагеном III типа и соотношение их приближалось 1:1, как в интактной мышечной ткани матки, что свидетельствовало о более анатомичном заживлении. После экспериментального этапа провели исследования применения БМКП на основе аутологических МСК ЖТ пациентам, планирующим беременность с несостоятельным рубцом матки. Рубцы всех пациентов после операции были без признаков несостоятельности, две из них забеременели и выносили беременность до доношенного срока, рубцы во время беременности были без признаков несостоятельности и пациенты родоразрешены [8].

Некоторые авторы рекомендуют гистерорезектоскопию как эффективную методику лечения пациентов с несостоятельным рубцом матки с лапароскопическим контролем и диафаноскопией интраоперационно для визуализации области дефекта. Гистерорезектоскопическая метропластика путем иссечения краев ниши рекомендуется для пациентов, не планирующих беременность, но имеющих симптомы несостоятельного рубца матки, значительно снижающего качество жизни пациентов.

Так же используются сетчатые эндопротезы для коррекции несостоятельного рубца матки во время беременности в государственном учреждении «Республиканский научно-практический центр «Мать и дитя». Пациенты во время беременности обращаются для оказания медицинской помощи с диагнозом: послеоперационный рубец матки, требующий предоставления медицинской помощи матери (рубец матки) (МКБ – 10O34.2). Направляются пациенты с рубцом матки, толщина которого менее 3 мм, имеются признаки врастания плаценты в рубец матки, неоднородность структуры тканей нижнего сегмента в виде гиперэхогенных включений, имеется кратерообразное истончение рубца и резкое истончение нижнего сегмента матки в области предполагаемого рубца. Оценивается толщина рубца матки ультразвуковым методом вагинальным датчиком (при необходимости с наполненным мочевым пузырем). Консилиумом определяется дальнейшая тактика ведения пациента. При наличии признаков несостоятельного рубца матки, учитывая срок беременности, в некоторых случаях принимается решение о коррекции рубца матки путем хирургического вмешательства лапаротомным доступом, метропластикой с использованием сетчатых эндопротезов. Затем пациенты родоразрешаются путем операции КС с удалением сетчатого эндопротеза в сроке доношенной беременности.

Результаты и обсуждения. Таким образом, на современном этапе в медицине существуют разнообразные методы диагностики и лечения несостоятельного рубца матки после КС. Необходимо персонализировано подходить к каждому пациенту, учитывать жалобы, данные инструментальных исследований, репродуктивные планы.

Заключение. В современной медицине наблюдается рост оперативного родоразрешения путем КС, в связи с этим обсуждается вопрос оптимизации коррекции несостоятельного рубца матки после КС. Симптомы данного патологического состояния разнообразны и могут нарушать качество жизни не только во время беременности, но и при отсутствии репродуктивных планов у пациентов. Таким образом, следует отметить, важность профилактических мероприятий для сохранения репродуктивного здоровья: тщательной подготовленности врачей-акушеров-гинекологов к проведению

прегравидарной подготовки, инструментального обследования пациентов после хирургического родоразрешения путем КС, элиминации возбудителей инфекций, передаваемых половым путем, рациональное ведение беременности, своевременное лечение внутриутробной инфекции, своевременное лечение несостоятельного рубца матки после КС, разумное снижение числа КС, обучение хирургической технике выполнения операции КС, применение оптимальной антибиотикопрофилактики и антибиотикотерапии индивидуально для каждого пациента, сохранение максимально продолжительного грудного вскармливания.

Литература

1. Donnez, O. Cesarean scar defects: management of an iatrogenic pathology whose prevalence has dramatically increased / O. Donnez // *Fertil Steril*. – 2020. – №113(4). – P. 704–716.
2. Лисицына, О.И. «Ниши» рубца на матке после кесарева сечения: диагностика, лечение и исходы / О.И. Лисицына, Р.Г. Шмаков // *Акушерство и гинекология*. – 2019. – №9. – С. 24–31.
3. Antila-Långsjö, R.M. Cesarean scar defect: a prospective study on risk factors / R.M. Antila-Långsjö, J.U. Mäenpää // *Obstet Gynecol*. – 2018. – №219(5). – P. 458–466.
4. Rosa, F. Imaging findings of cesarean delivery complications: cesarean scar disease and much more / F. Rosa, G. Perugin // *Insights Imaging*. – 2019. – №10. – P. 98.
5. López-Torres, L. Clinical and ultrasonographic presentation of isthmocoele in patients with previous cesarean section / L. López-Torres, J. Quirós-Sánchez // *Obstet Gynecol*. – 2021. – №46. – P. 3.
6. Мартынов, С.А. Рубец на матке после кесарева сечения: терминологические аспекты / С.А. Мартынов, Л.В. Адамян // *Гинекология*. – 2020. – Т. 22. – №5. – С. 70–75.
7. Чечнева, М.А. Ультразвуковая диагностика несостоятельного рубца на матке в отдаленном послеоперационном периоде / М.А. Чечнева, Л.И. Титченко // *SonoAce Ultrasound*. – 2011. – №22. – С. 35–39.
8. Креер, С.А. Клеточные технологии в решении проблем несостоятельности рубца матки после кесарева сечения / С.А. Креер // *Мед. новости*. – 2023. – №8. – С. 67–72.

FAILURE OF THE UTERINE SCAR AFTER CESAREAN SECTION: MODERN TREATMENT METHODS (LITERATURE REVIEW)

**Kreyer S.A., Mikhalevich S.I., Rubakhova N.N., Chasnoit O.Ch., Bykova I.V.,
Kudelich O.S., Bulatova M.D.**

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

Resume. In modern gynecology, doctors are faced with the problem of uterine scar failure after cesarean section. The topic is difficult and debatable both during pregnancy and outside of pregnancy. The article summarizes information from the English and Russian-language literature on modern methods of diagnosis and correction of an untenable uterine scar after cesarean section, which allow to preserve reproductive health and improve the quality of life of patients.

Keywords: uterine scar, uterine scar failure, cesarean section, stem cells, mesh prostheses

Поступила 28.09.2024

АКТУАЛЬНОСТЬ ПРОБЛЕМЫ АКУШЕРСКИХ КРИТИЧЕСКИХ СОСТОЯНИЙ, СВЯЗАННЫХ С ТРОМБОТИЧЕСКОЙ МИКРОАНГИОПАТИЕЙ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

Курлович И.В.

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

Резюме. В статье представлен обзор литературы осложнений беременности при различных клинических синдромах тромботической микроангиопатии, подходы к дифференциальной диагностике и возможность использования клинических, клинико-лабораторных и инструментальных показателей для оценки состояния беременных женщин и риска преэклампсии, рассмотрена тактика ведения таких пациенток.

Ключевые слова: беременные женщины, осложнения, тромботическая микроангиопатия, клинико-лабораторные показатели.

В течение последних 20 лет наиболее значимым событием в диагностике акушерских и перинатальных потерь явилось раскрытие патогенеза тромботической микроангиопатии (ТМА). Термин «тромботическая микроангиопатия» объединяет гетерогенные по своей природе клинические состояния, характеризующиеся артериоларными и капиллярными тромбозами с развитием гемолитической анемии, тромбоцитопении и ишемических поражений органов вплоть до полиорганной недостаточности [1–3]. В структуре всех форм ТМА акушерская тромботическая микроангиопатия (аТМА) составляет 8–18 % женщин детородного возраста и представляет одно из тяжелых осложнений беременности [4, 5].

К настоящему времени накоплены данные, свидетельствующие о том, что аТМА протекает в различных вариантах: преэклампсия (ПЭ), эклампсия, гемолитико-уремический синдром (ГУС), HELLP-синдром, катастрофический антифосфолипидный синдром (КАФС), острая жировая дистрофия печени, тромботическая тромбоцитопеническая пурпура (ТТП) и другие варианты. В подавляющем большинстве случаев аТМА у беременных женщин является причиной критических состояний [6].

Преэклампсия – специфический вариант ТМА, в основе которого лежит гломерулярный эндотелиоз. Среди больших акушерских синдромов ПЭ составляет 15 %, число критических состояний при этом увеличивается до 20–25 %. У беременных женщин с ПЭ риск летального исхода в 4 раза выше, чем при физиологическом течении беременности [7, 8].

Долгое время патогенез ТМА не был установлен. Классифицировать варианты ТМА не удавалось из-за сходности клинических проявлений ее двух основных форм – ТТП и ГУС. Обязательными синдромом патологических проявлений ТМА является микроангиопатическая гемолитическая анемия и тромбоцитопения разной степени выраженности [9, 10].

Разрушение эритроцитов в измененном капиллярном русле и потребление тромбоцитов на образование микросгустков при ТМА предшествует тромбоцитопении и гемолитической анемии. Эти изменения свидетельствуют о том, что механизм гемолитической микроангиопатической анемии при ТМА обусловлен не иммунным, а механическим гемолизом эритроцитов из-за сужения просвета сосудов. Морфологические исследования сосудов микроциркуляторного русла (преимущественно капилляров и артериол) при ТМА выявили утолщение сосудистых

стенок, отек и слущивание эндотелиальных клеток от базальной мембраны, обструкцию просвета пораженного сосуда и тромбоцитарные тромбы [5]. Исследование структуры эндотелиальных клеток при ТМА с помощью электронной микроскопии выявило наличие признаков апоптоза эндотелиоцитов, предшествующее образованию тромбоцитарных микротромбов, что указывает на первичность эндотелиальных повреждений в сосудистом русле при ТМА.

Данные литературного обзора свидетельствуют о том, что варианты ТМА с различной этиологией, патогенезом и клиническим течением имеют особенности по отношению поражения органа-мишени. Так, для ТТП органом мишенью является ЦНС, ГУС – почки, HELLP-синдрома – печень. Учитывая, что системное поражение органов наблюдается при различных формах ТМА, необходимо применять обоснованный дифференцированный подход к диагностике, тактике ведения и лечения пациентов с ТМА [11, 12].

ТМА диагностируется на основании сниженного количества тромбоцитов (менее $100 \times 10^9/\text{л}$), уровня гемоглобина (менее 100 г/л), наличия внутрисосудистого гемолиза, повышенной в 1,5 раза активности лактатдегидрогеназы (ЛДГ), сниженного уровня гаптоглобина, повышения содержания креатинина в сыворотке крови в динамике, а также поражения печени, почек, нарушения системы свертывания крови. В мазках крови имеются фрагменты эритроцитов (шизоциты), количество которых превышает более 1 % по отношению к количеству эритроцитов [9, 11].

В настоящее время авторами установлены, что типичные клинические симптомы ТМА наблюдаются только в 49–60 % случаев. Так, HELLP-синдром при так называемой полной форме протекает с более выраженной тромбоцитопенией, протеинурией, активностью ЛДГ, аминотрансферазой (АСТ, АЛТ), повышенным уровнем билирубина. При парциальной форме HELLP-синдрома отмечается более выраженная гипопроотеинемия и артериальная гипертензия (АГ). Гемолиз эритроцитов характерен для полной формы HELLP-синдрома [13, 14]. Имеются данные о том, что наследственные и приобретенные тромбофилии у беременных женщин являются факторами риска одного из вариантов ТМА.

У беременных женщин наиболее часто первые клинические признаки HELLP-синдрома наблюдаются в течение первых 48 часов после родов, однако могут появиться позже в течение первых 7 суток послеродового периода. По данным ряда авторов, частота возникновения HELLP-синдрома у беременных во время родов составляет от 0,17 % до 0,85 %, а показатели материнской летальности в родах достигают 23,1 %, летальность плода и новорожденного – до 56,9 % [14, 15]. Материнская заболеваемость и смертность при HELLP-синдроме чаще всего обусловлена развитием ДВС-синдрома.

Наиболее ярко клиническая симптоматика ТМА проявляется при ТТП, или синдроме Мошковица. В литературе приводятся характерные клинические симптомы и лабораторные критерии диагностики ТТП. К ним относятся: лихорадка, головная боль, судорожный синдром, нарушение сознания нередко с коматозным состоянием, тромбоцитопения с развитием геморрагического синдрома, поражение почек с гематурией и протеинурией, гемолитическая анемия с уровнем гемоглобина менее 80 г/л, ретикулоцитоз, отрицательный прямой антиглобулиновый тест (прямая проба Кумбса) [16, 17]. Основными критериями для постановки диагноза ТМА из обобщенных признаков являются тромбоцитопения и микроангиопатическая гемолитическая анемия [17].

Долгое время патогенез ТТП был неизвестен, пока не был открыт фермент – металлопротеиназа ADAMTS13 (A Disintegrin And Metalloprotease with Thrombo-Spondin – like domains). Установлено, что вследствие дефицита ADAMTS13 тромбообразование в микроциркуляторном русле связано накоплением мультимерных структур фактора фон Виллебранда (ФВ, vWF). Под влиянием ADAMTS13 мультимерные структуры ФВ подвергаются протеолизу на мелкие фрагменты, которые

не обладают способностью активировать тромбоциты к адгезии и агрегации с образованием тромбоцитарных микросгустков [18, 19].

У здоровых людей активность ADAMTS13 в плазме крови составляет 50–70 %. Классическая ТТП наблюдается при уровне фермента менее 5–10 %. Таким образом, ТТП ассоциируется с врожденным или приобретенным дефицитом ADAMTS13. Триггером для развития первого эпизода ТТП у женщин часто является беременность. Именно во время беременности зачастую впервые проявляется скрытый дефицит ADAMTS13, что нередко связано с гиперкоагуляционным синдромом, свойственным для II и III триместров беременности.

Наследственная форма ТТП обусловлена дефицитом ADAMTS13 вследствие мутации гена, кодирующего синтез фермента. Заболевание представляет хронически рецидивирующую патологию (синдром Upshaw-Schulman). Встречаемость этой формы ТТП составляет около 10 %. У пациентов с рецидивирующей формой ТТП мультимерные структуры vWF в кровотоке выявляются постоянно, как в острую фазу заболевания, так и в период ремиссии. Активность ADAMTS13 в плазме крови обычно находится в пределах 5–10 %. Приобретенная форма ТТП обусловлена формированием антител класса IgG к ADAMTS13, обладающих ингибиторным действием на активность фермента. Распространенность приобретенной формы ТТП составляет около 90 %, при этом снижение активности ADAMTS 13 в плазме крови выявляется лишь в острый период болезни [18, 19].

Снижение ADAMTS13 является характерным признаком для ТТП, но не строго специфичным. Так, активность ADAMTS13 снижается при АФС, ДВС-синдроме, системной красной волчанке (СКВ), циррозе печени, уремии, прогрессирующей гипертензии и других тяжелых заболеваниях. Однако в этих случаях активность данного фермента составляет более 10 %.

В последние годы все большее внимание исследователей направлено на выявление роли дисфункции эндотелия и процесса апоптоза в регуляции механизма тканевого гомеостаза соматических клеток [20, 21]. Апоптоз определяется как форма запрограммированной гибели клеток, обеспечивающая физиологическое равновесие и генетическую стабильность организма за счет самоуничтожения поврежденных, дефектных, генетически измененных и отживших (ненужных) клеток из организма. Принято считать, что апоптоз является естественным процессом, основным компонентом эмбриогенеза, морфогенеза и роста тканей и в какой-то мере осуществляет защитную функцию, элиминируя аутореактивные Т-лимфоциты-киллеры, ограничивая тем самым деструкцию собственных клеток и тканей организма.

По данным немногочисленных авторов [22], апоптоз в плаценте носит разнонаправленный механизм. Экспрессия маркера апоптоза CD95 (Fas), запускающего внешний путь апоптоза, может быть снижена, что является одним из механизмов нарушения ремоделирования артерий матки и недостаточной инвазии трофобласта. В то же время экспрессия опосредованной индукции апоптоза может быть повышена, что свидетельствует о компенсаторном механизме, направленном против повышенной цитотоксической активности Т-лимфоцитов (CD8+) и натуральных киллерных клеток (NK-клеток). Специфические взаимодействия медиаторов апоптоза, цитокинов (интерлейкинов 1 β , 8, ФНО α), циркулирующих в крови или связанных с биомембранами, определяют динамику апоптоза и развитие микроангиопатии [22]. В литературе приводятся сведения о том, что эмбрион использует апоптоз как часть своей программы развития для удаления отживших зародышевых структур и построения новых органов [23]. Активация эндотелия способствует накоплению в крови микровезикул, эндотелиальных факторов и молекул клеточной адгезии – эндотелина-1, лиминина-1, ФВ, оксида азота (NO), тромбоксана A₂, играющих важную роль в эмбриональном развитии.

Присоединение локальной микроангиопатии и стойкой вазоконстрикции в фетоплацентарном комплексе характеризует развернутую стадию эндотелиальной

дисфункции. Нарушение тромборезистентности эндотелия, активация адгезии клеток крови, увеличение экспрессии ФВ, снижение синтеза простаглицина I₂, NO и угнетение процесса фибринолиза снижают скорость кровотока в микрососудистом русле. Прогрессирующая активация системного воспаления и коагуляции белков приводит к дальнейшему повреждению эндотелия, что замыкает порочный круг патологических процессов с исходом в тромбоз [24, 25].

В современной литературе процессу апоптоза у женщин при осложнениях беременности посвящено недостаточно публикаций. Опубликованными работами авторов установлено, что недостаточный фагоцитоз при нарушении естественного иммунитета у беременных с тяжелой ПЭ и аГУС приводит к моноклональной активации Т- и В- лимфоцитов и ускоренному механизму апоптоза сегментоядерных нейтрофилов, лимфоцитов и других клеток по внешнему механизму [26, 27]. При исследовании плацент женщин с ПЭ было выявлено увеличение уровня апоптоза в ворсинках плаценты по сравнению с беременными без осложнений.

Плацентарная дисфункция, угнетение апоптоз-индуцирующей активности нейтрофилов, лимфоцитов, моноцитов, опосредованных цитокинами, способствуют самопроизвольному выкидышу на ранних этапах гестации и угрозе преждевременных родов.

Имеются данные о прямой связи между тяжестью ТМА и напряженностью иммунной системы беременных, а также развитием системной воспалительной реакции, в которой значительная роль принадлежит цитокиновому спектру [25]. Недостаточность резерва неспецифической резистентности у беременной, изменение функции клеточного и гуморального иммунитета на фоне высокого уровня цитокинового спектра приводят к срыву адаптации организма женщины к беременности. Дисбаланс между клетками неспецифической резистентности (естественного иммунитета), субпопуляциями клеточного и гуморального иммунитета и цитокин-продуцирующей активностью приводит к прогрессированию иммунных, воспалительных процессов и нарушению состояния микроциркуляции.

Высокий уровень провоспалительных цитокинов в периферической крови у беременных женщин свидетельствует о текущем воспалительном процессе [24]. Нарушение факторов иммунной системы на фоне высокого уровня цитокинов в сторону повышения провоспалительных и снижения противовоспалительных цитокинов приводит к плацентарной гипоксемии, развитию хронической плацентарной недостаточности (72,2 %), задержке роста плода (27,8 %), усугублению течения соматической патологии и к преждевременным родам. Данное положение позволяет рассматривать эти нарушения как один из универсальных патогенетических механизмов дисфункции эндотелия, тромбообразования в микроциркуляторном русле и может играть роль триггерного механизма в повреждении эндотелия у женщины при беременности [28].

Критические акушерские состояния требуют своевременного проведения мероприятий в период беременности и в течение 42 дней после ее окончания. Понимание спектра патофизиологических механизмов потери беременности и преждевременных родов диктует дальнейшее изучение данной акушерско-гинекологической проблемы.

Перспективным аспектом репродуктивной биологии у пациенток с физиологическим течением беременности и угрозе репродуктивных потерь является исследование состояния неспецифического и адаптивного иммунитета и его роли в благополучном исходе беременности.

Диагностические подходы к определению акушерских вариантов ТМА

На первом этапе обследования беременных женщин авторы подчеркивают большое значение тщательно собранного семейного, соматического и репродуктивного анамнеза, что позволяет выявить фоновые факторы риска развития патологии и помочь в дифференциальной диагностике ТТП и ГУС, HELLP-синдрома и тяжелой формы ПЭ.

Клинически ТТП и ГУС часто бывает трудно отличить от эклампсии, HELLP-синдрома, катастрофического АФС, острой жировой дистрофии печени, СКВ. В основе большинства акушерских ТМА лежит повреждение эндотелиальных клеток микроциркуляторного русла, что обуславливает схожесть клинической симптоматики данной группы патологии [29–31].

Генерализация микроангиопатического процесса при ТМА, проявляющийся у беременных женщин способствует развитию аГУС, как одной из наиболее редких и тяжелых форм ТМА развитием острой почечной недостаточности (ОПН), являющейся непосредственной причиной материнской (20 %) и перинатальной (39 %) смертности [32].

В акушерской практике встречаются как первичные, так и вторичные варианты ТМА. К первичной аТМА относится ТТП с наследственным дефицитом фермента металлопротеиназы ADAMTS13, активность которого составляет менее 10 % [19, 33, 34, 35].

Вторичная форма аТМА может развиваться при беременности и в родах.

При появлении клинических симптомов острой ТМА для определения тактики лечения и прогноза первоочередной задачей необходимо исключить ПЭ и провести дифференциальную диагностику между аГУС, ТТП, КАФС, ПЭ и HELLP-синдромом. Следует учитывать срок гестации, активность ферментов печени, критерии ПЭ. Согласно литературным данным, из всех случаев тромботической микроангиопатии ТТП наиболее часто развивается в III триместре и послеродовом периоде – 74 % и только в 15 % случаев в I и II триместрах.

Для ТМА и других синдромов, ассоциированных с ТМА, характерным лабораторным признаком является тромбоцитопения и гемолиз эритроцитов. Отмечается наличие свободного гемоглобина в сыворотке крови и в моче, значительно снижен уровень гаптоглобина, содержание гемоглобина падает до 80 г/л и менее, снижается количество эритроцитов, наблюдается ретикулоцитоз. В сыворотке крови повышается активность фермента гликолиза – ЛДГ. Диагностическим признаком ТМА считается наличие в мазках периферической крови шизоцитов более 1 % по отношению к эритроцитам [11, 12]. Кроме того, происходит нарастание непрямой фракции билирубина и уровня креатинина в сыворотке крови в динамике.

Необходимо оценивать тесты гемостазиограммы: агрегация тромбоцитов, прежде всего с ристоцитином, – которые свидетельствуют о снижении антитромботической активности эндотелия сосудов. В плазме крови оценивать уровень Д-димера, антитромбина III, ФВ, активированное частичное (парциальное) тромбопластиновое время, протромбиновое время с расчетом международного нормализованного отношения, уровень факторов протромбинового комплекса, активность протеинов С и S, антифосфолипидные антитела.

При повреждении эндотелия кровеносных сосудов под воздействием медиаторов воспаления, эндотоксинов, иммунных комплексов, окисленных липопротеинов низкой плотности, при травме сосудов в кровоток попадают модуляторы инициации свертывания крови, способствующие активации системы гемостаза и развитию тромбоза [36].

В комплексное обследование пациентов с критическими акушерскими состояниями, связанными с ТМА, включают диагностику органических поражений. Оценку функционального состояния почек можно получить при определении диуреза, мочевины, креатинина, скорости клубочковой фильтрации, наличия или отсутствия протеинурии; функцию печени – по белкам сыворотки крови, активности ферментов печени, билирубина; поджелудочной железы – по уровню глюкозы крови, активности альфа-амилазы, липазы, показателей ультразвукового исследования (УЗИ); оценка сердечно-сосудистой системы – по определению уровня тропонинов, по показателям электрокардиограммы, эхокардиографии, УЗИ; головного мозга – компьютерной/магнитно-резонансной томографии с контрастом,

электроэнцефалографии; легких – сатурация, газы крови, рентгенография/компьютерная томография органов грудной клетки [37, 38].

Специальные тесты облегчают постановку конкретного диагноза: активность ADAMTS13, ингибиторы и антитела к ADAMTS13, генетический анализ; бактериологическое исследование/токсины энтерогеморрагической *Escherichia Coli* (серотип 0157-H7): STEC HUS, *Shigella dysenteriae* I типа.

Базисную патогенетическую основу осложнения беременности составляет дисфункция эндотелия и механизм апоптоза. Такие тесты, как NO, эндотелин-1, цитокины, общее количество Т-лимфоцитов (CD3+), Т-хелперов (CD4+), Т-супрессоров (CD8+), естественных киллерных клеток (NK-клетки), апоптоз-индуцирующий фактор, количество эндотелиоцитов в плазме крови характеризуют состояния функциональной активности эндотелия сосудов [11, 21].

Тактика дифференциальной диагностики вариантов ТМА

Клинически ТТП и ГУС часто бывает трудно отличить от эклампсии, HELLP-синдрома, АФС. Это свидетельствует о схожем патогенетическом механизме развития данной группы патологии.

Для прогноза развития ПЭ как наиболее частого варианта ТМА исследуют рецептор васculoэндотелиального фактора роста VEGF-R1 (sFlt-1) и плацентарный фактор роста PlGF и оценивают баланс их отношений [39].

Риск ПЭ рассчитывают по соотношению ангиогенного факторов sFlt-1 (пг/мл) и проангиогенного фактора PlGF (пг/мл). Отношение sFlt-1/PlGF признано наиболее полезным для определения риска развития ПЭ.

Чем выше концентрация sFlt-1 после 6–8 недель, тем больше вероятность ранней ПЭ. В отличие от sFlt-1 концентрация PlGF нарастает постепенно, достигая пика в 20 недель, после чего наблюдается его постепенное снижение. Концентрация PlGF начинает снижаться за 9–11 недель перед проявлением АГ и протеинурии.

Коэффициент sFlt-1 (пг/мл)/ PlGF (пг/мл) вне зависимости от срока гестации равен 38 риск ПЭ низкий; в сроке 20–33 недели беременности коэффициент 38–85 и ≥ 34 недель коэффициент 38–110 – риск ПЭ промежуточный; ≥ 34 недель гестации коэффициент 110 – риск ПЭ высокий.

По активности ADAMTS13 оценивают вероятность развития ТТП. Снижение активности ADAMTS13 в плазме < 30 Е/дл или < 30 % от нормы – высокая вероятность развития ТТП.

Рекомендуемое лечения тромботической микроангиопатии

Главными задачами лечения является, прежде всего, безопасность матери и рождение жизнеспособного ребенка. Терапией выбора при всех вариантах ТМА является применение плазмафереза или свежезамороженной плазмы, что позволяет снизить летальность при данной патологии с 80 % до 10 % [1, 37].

Целью применения плазмафереза является удаление антител, блокирующих активность ADAMTS13, провоспалительных цитокинов, компонентов комплемента из системного кровотока. При наследственной форме, обусловленной гомозиготной или двумя гетерозиготными мутациями фермента, эффективно применение свежезамороженной плазмы. Интенсивность терапии зависит от легкой, средней или тяжелой степени тяжести.

Базисная терапия включает плазмаферез. В случае невозможности немедленной плазмозамены следует проводить инфузии свежезамороженной плазмы. Однако около 30 % пациентов нуждаются в переводе на плазмозамену из-за перегрузки организма жидкостью. При неэффективности свежезамороженной плазмы или плазмафереза терапией второй линии является введение криопреципитированной плазмы, очищенной от мультимеров ФВ, фибриногена, фибронектина. При необходимости в базисную терапию рекомендуется включать антибиотики [38].

Отсутствие эффекта от плазмафереза при приобретенной форме ТМА с наличием антител к ADAMTS13 вызывает необходимость подключения глюкокортикоидов,

гамма-глобулина. Применение глюкокортикоидов может способствовать восстановлению функций эндотелия, блокаде аутоиммунных патогенетических механизмов, предотвращению внутрисосудистого разрушения эритроцитов и тромбоцитов. Следует учитывать, что применение глюкокортикоидов позволяет кратковременно улучшить клиническую картину для более успешного родоразрешения.

Рекомендуется ритуксимаб как дополнительная терапия при недостаточной эффективности применения свежзамороженной плазмы при ТМА, связанной с антителами, в комбинации с винкристином, циклофосамидом, циклоспорином. Ритуксимаб – моноклональное антитело к CD20 на В-лимфоцитах, механизм действия – иммуносупрессия.

В качестве патогенетического лечения аГУС применяется экулизумаб – рекомбинантное гуманизированное моноклональное антитело, подавляющее активацию комплемент-опосредованного лизиса клеток. В лечении пациенток с ГУС экулизумаб показал высокую эффективность.

Необходимо проводить контроль нормализации неврологических симптомов, количества тромбоцитов, гемоглобина, активности ЛДГ и других лабораторных показателей.

При рефрактерности к базисной терапии в разных протоколах рекомендуют добавлять иммуносупрессивные препараты и ритуксимаб.

Несмотря на тромбоцитопению всем пациентам при ТТП необходимо применение тромбопрофилактики низкомолекулярными гепаринами, переливание тромбоцитарной массы показано только с жизненно угрожающим кровотечением.

Заключение. Проведенный обзор литературы свидетельствует о том, что тромботическая микроангиопатия объединяет гетерогенные по своей природе клинические состояния, характеризующиеся артериолярными и капиллярными тромбозами с ишемическими поражениями органов. Акушерская тромботическая микроангиопатия является одной из причин критических акушерских состояний с многофакторными причинами и патогенетическими механизмами. Наиболее тяжелыми формами тромботической микроангиопатии в акушерстве являются преэклампсия, эклампсия, HELLP-синдром, катастрофический АФС, гемолитико-уремический синдром, тромботическая тромбоцитопеническая пурпура и другие формы. В патогенезе осложнений при беременности значительный удельный вес занимает реактивность иммунной системы матери. Нарушение неспецифического звена и функции гуморального иммунитета на фоне дисфункции эндотелия и высокого уровня цитокинового спектра лежит в основе патогенеза критических состояний в акушерстве.

Литература

1. Макацария, А.Д. Тяжелые акушерские осложнения как проявление тромботической микроангиопатии / А.Д. Макацария, С.В. Акиншина, В.О. Бицадзе, М.Д. Андреева // Журнал акушерства и женских болезней. – 2015. – Т. 34, вып. 5. – С.6–15.
2. Elayoubi, J. Microangiopathies in pregnancy / J. Elayoubi [et al.] // BMJ Case Reports. – 2018. – <https://doi.org/10.1136/bcr-2017-221648>
3. Акиншина, С.В. Значение тромботической микроангиопатии в патогенезе акушерских осложнений / С.В. Акиншина, О.В. Бицадзе, З.К. Гадаева, А.Д. Макацария // Акушерство, гинекология и репродукция. – 2018. – №9 (1). – С. 62–71.
4. Frimat, M., Gnemmi, V., Stichelboud, M., Provôt, F., & Fakhouri, F. (2024). Pregnancy as a susceptible state for thrombotic microangiopathies / M. Frimat [et al.] // Frontiers in Medicine. – 11, 1343060. – <https://doi.org/10.3389/fmed.2024.1343060>
5. Акиншина, С.В., Бицадзе В.О., Андреева М.Д., Макацария А.Д. Тромботическая микроангиопатия / С.В. Акиншина [и др.] // Практическая медицина. Акушерство. Гинекология. Эндокринология. – 2013; 7(76). – С. 7–18.
6. Макацария, А.Д. Тромботические микроангиопатии в акушерской практике / А.Д. Макацария, В.О. Бицадзе, Д.Х. Хизроева, С.В. Акиншина. – Москва: Геотар-Медиа, 2017. – 296 с.
7. Fakhouri, F. Management of thrombotic microangiopathy in pregnancy and postpartum: Report from an international working group / F. Fakhouri [et al.] // Blood. – 2020. – 136(19), 2103–2117.

8. Курлович, И.В. Тромботическая микроангиопатия в практике акушера-гинеколога / И.В. Курлович, М.В. Белуга, Е.Т. Зубовская [и др.] // Репродуктивное здоровье. Восточная Европа – Reproductive health. Eastern Europe: Международный науч.- практ. журнал. – 2019. – Т. 9. – №4. – С. 530–541.
9. Thompson, G.L., Kavanagh, D. Diagnosis and treatment of thrombotic microangiopathy / G.L. Thompson [et al.] // International Journal of Laboratory Hematology. – 2022. – <https://doi.org/10.1111/ijlh.13954>.
10. Leisring, J., Brodsky, S.V., Parikh, S.V. Clinical evaluation and management of thrombotic microangiopathy / J. Leisring [et al.] // Arthritis & Rheumatology. – 2024. – 76(2), 153–165.
11. Краснополяский, В.И. Отчет о проведении Форума экспертов «Тромботические микроангиопатии и атипичный гемолитико-уремический синдром в акушерстве. Первый шаг к междисциплинарному консенсусу» / В.И. Краснополяский, Е.М. Шифман, А.В. Куликов, Н.Л. Козловская [и др.] // Российский вестник акушера-гинеколога. – 2017. – №1. – С. 96–103
12. Кирсанова Т.В. Новое в дифференциальной диагностике различных вариантов тромботических микроангиопатий в акушерстве / Т.В. Кирсанова, М.А. Виноградова // Медицинский совет. – 2021. – (3);98–103.
13. Калачин, К.А. «Нетипичный» HELLP-синдром или атипичный гемолитико-уремический синдром? / К.А. Калачин, А.В. Пырегов, Т.А. Федорова, К.И. Грищук, Р.Г. Шмаков // Акушерство и гинекология. – 2017. – №1. – С. 94–102.
14. Urra, M., Lyons, S., Teodosiu, C. G., Burwick, R., & Java, A. Thrombotic microangiopathy in pregnancy: Current understanding and management strategies / M. Urra [et al.] // Kidney International Reports. – 2024. – (8), 2353–2371. – <https://doi.org/10.1016/j.ekir.2024.05.016>
15. Стрижаков, А.Н. HELLP-синдром: предпосылки развития, клинические формы, критерии диагностики / А.Н. Стрижаков, И.М. Богомазова, В.С.Федюнина [и др.] // Акушерство и гинекология. – 2022. – №5. – С. 65–73.
16. George, J.N. Thrombotic thrombocytopenic purpura: a syndrome that keeps evolving / J.N. George [et al.] // J. Clin. Apheresis. – 2004. – Vol. 19. – №2. – P. 63–65.
17. Филатов, Л.Б. Тромботические микроангиопатии / Л.Б. Филатов // Клиническая онкогематология. – 2008. – №4 – С. 366–376.
18. Kremer, H.J.A. The von Willebrand factor-cleaving protease (ADAMTS 13) and the diagnosis of thrombotic thrombocytopenic purpura / H.J.A. Kremer, J.D. Studt, B. Lammle // Pathophysiol. Haemost. Thromb. – 2003. – Vol. 33. – №5–6. – P. 417–421.
19. Хафизова, Е.Ю., Козловская, Н.Л., Боброва, Л.А., Бобкова, И.Н., Варшавский, В.А., Столяревич, Е.С. Система «ADAMTS 13 – фактор фон Виллебранда – тромбоциты» у больных с тромботическими микроангиопатиями при наследственных и приобретенных тромбофилиях / Е.Ю. Хафизова [и др.] // Нефрология и диализ. –2011. – Т.13. – №4. – С. 432–438.
20. Сохова, З.М. Регуляция апоптоза в хорионе в ранние сроки беременности: дисс. канд. мед. наук: 14.00.01 / З.М. Сохова – 2004. – 21 с.
21. Takemura, G. Morphological aspects of apoptosis in heart disease / G. Takemura, H. Fujiwara // J. Cell Mol. Med. – 2006. – Vol.10. – №1. – P. 56–75.
22. Курлович, И.В. Роль иммунного механизма в развитии дисфункции эндотелия и апоптоза у беременных женщин с тяжелыми осложнениями / И.В. Курлович, Е.Т. Зубовская, Д.В. Бурьяк, О.А. Пересада [и др.] // Прикаспийский вестник медицины и фармации. – 2023. – Т. 4. – №1. – С. 41–51.
23. Айламазян, Э.К. Клетки иммунной системы матери и клетки трофобласта «конструктивное сотрудничество» ради достижения совместной цели / Э.К. Айламазян, О.И. Степанова, С.А. Сельков, Д.И. Соколов // Вестник РАМН. – 2013. – №11. – С. 13–21.
24. Вишнякова, П.А. Роль плацентарных макрофагов при физиологической беременности и преэклампсии / П.А. Вишнякова, А.Р. Ельчанинов, В.В. Киселев [и др.] // Акушерство и гинекология. – 2022. – №4 – С.5–13.
25. Пискунова, А.В., Тумакова, В.Р., Тюрина, Н.А., Роганова, Н.А., Тултаева, М.В., Доронина, Д.В. Определение степени тяжести преэклампсии путем исследования активности процессов перекисного окисления липидов и противовоспалительных реакций / А.В. Пискунова [и др.] // Репродуктивное здоровье. Восточная Европа. – 2024. – Т. 14. – №1. – С. 42–48.
26. Курлович, И.В. Цитокины иммунной системы в патогенезе дисфункции эндотелия и апоптоза у беременных женщин с тяжелыми осложнениями / И.В. Курлович, Е.Т. Зубовская, О.А. Пересада [и др.] // Репродуктивное здоровье. Восточная Европа. – 2022. – Т. 12. – №5. – С. 548–556.
27. Ховхаева, П.А. Апоптоз в плаценте при преэклампсии / П.А.Ховхаева, А.М. Красный, Н.В. Тютюнник, О.А. Сергунина, Э.Ю. Ганичкина, Э.Ю. Амирасланов, Н.Е. Кан, В.Л.Тютюнник // Медицинский совет. – 2016. – 2. – С. 102–103.
28. Курлович, И.В. Апоптоз: роль апоптотических процессов при беременности / И.В. Курлович, М.В. Белуга, Е.Т. Зубовская [и др.] // Медицинские новости. – 2019. – №4. – С. 3–8.
29. Коротчаева Ю.В. Атипичный гемолитико-уремический синдром и преэклампсия: причина или следствие? / Ю.В. Коротчаева, Н.Л. Козловская, Е.М. Шифман, В.М. Гурьева, С.В. Апрасян // Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. – 2021. – Т. 20. – №4. – С. 55–63.

30. Макацария, А.Д., Червеняк, Ф.А., Бицадзе, В.О. Беременность высокого риска / А.Д. Макацария [и др.]. – М.: МИА, 2015. – 920 с.
31. 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.
32. Батюшин, М.М. Атипичный гемолитико-уремический синдром при беременности и HELLP-синдром. Вопросы дифференциальной диагностики / М.М. Батюшин // Клиническая нефрология. – 2015. – №2. – С. 56–51.
33. Schiphorst, R.H. From gene to disease; congenital thrombotic thrombocytopenic purpura due to mutations in the ADAMTS 13 gene / R.H. Schiphorst, van de Kar N.C., van den Heuvel L.P. // Ned. Tijdschr. Geneesk. – 2003. – Vol.147. – №49. – P. 2422–2424.
34. Studt, J.D., Hovinga J.A., Radonic R. Familial acquired thrombotic thrombocytopenic purpura: ADAMTS 13 inhibitory autoantibodies in identical twins / J.D. Studt [et al.] // Blood. – 2004. – Vol.103. – №11. – P. 4195–4197.
35. Hughes, Cl. Review of cardiac involvement in acute thrombotic thrombocytopenic purpura: association with Ig G antibodies to ADAMTS 13 / Cl. Hughes, M. Scully [et al.] // Haematologica. – 2008. – V.93 (suppl); abstract 1448.
36. Макацария, А.Д. Тромбозы и тромбоэмболии в акушерско-гинекологической клинике: молекулярно-генетические механизмы и стратегия профилактики тромбоэмболических осложнений / А.Д. Макацария, В.О. Бицадзе, С.В. Акиншина. – М.: ООО Медицинское информационное агентство, 2007. – С. 10–26.
37. Недосейкина, М.С., Голубова, Д.А. Лечебно-диагностический алгоритм профилактики преэклампсии с обоснованием его эффективности / М.С. Недосейкина, Д.А. Голубова // Современные перинатальные медицинские технологии в решении проблем демографической безопасности. Сб. науч. трудов. – Вып. 15. – Минск, 2022. – С. 180–68.
38. Инструкция по применению на метод лечения тромботической микроангиопатии, связанной с беременностью и послеродовым периодом: утв. М-вом здравоохранения Респ. Беларусь 28.12.2022. – Минск: РНПЦ «Мать и дитя», 2022. – 11 с.
39. Курлович, И.В. Новые подходы к оценке риска развития тяжелых осложнений беременности, ассоциированных с тромботической микроангиопатией / И.В. Курлович, Е.Т. Зубовская, Д.В. Бурьяк, О.А. Пересада, О.А. Панкратова, Р.Н. Демидова, Т.Ч. Капора, Т.Ю. Юркевич // Современные перинатальные медицинские технологии в решении проблем демографической безопасности. Сб. науч. трудов. – Вып. 16. – Минск, 2023. – С. 119–130.

THE RELEVANCE OF THE PROBLEM OF OBSTETRIC CRITICAL CONDITIONS ASSOCIATED WITH THROMBOTIC MICROANGIOPATHY (LITERATURE REVIEW)

Kurlovich I.

*Republican Scientific and Practical Center «Mother and Child»,
Minsk, Republic of Belarus*

The article presents a review of the literature on pregnancy complications in various clinical syndromes of thrombotic microangiopathy, approaches to differential diagnosis and the possibility of using clinical, clinical, laboratory and instrumental indicators to assess the condition of pregnant women and the risk of preeclampsia, and the tactics of managing such patients.

Keywords: pregnant women, complications, thrombotic microangiopathy, clinical and laboratory parameters.

Поступила 29.09.2024

ПРОБЛЕМА АКУШЕРСКИХ И ПЕРИНАТАЛЬНЫХ ОСЛОЖНЕНИЙ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

Курлович И.В.¹, Васильев С.А.¹, Пересада О.А.², Ващилина Т.П.¹,
Панкратова О.А.¹, Виктор С.А.¹, Зубовская Е.Т.¹, Спиридонова Е.В.¹

¹Государственное учреждение

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

²Институт повышения квалификации и переподготовки кадров здравоохранения
Учреждение образования

«Белорусский государственный медицинский университет»,

г. Минск, Республика Беларусь

Резюме. В статье представлены данные обзора литературы о проблеме тяжелых акушерских и перинатальных осложнений, подробно изложены патогенетические аспекты развития преэклампсии и невынашивания беременности. Описана роль экзогенных и эндогенных факторов в развитии осложненного течения беременности и репродуктивных потерь.

Ключевые слова: акушерские и перинатальные осложнения, большие акушерские синдромы, невынашивание беременности, преэклампсия.

Введение. Проблема тяжелых акушерских и перинатальных осложнений (преэклампсия (далее – ПЭ), эклампсия, HELLP-синдром, преждевременные роды, тромбоэмболические осложнения (далее – ТЭО) различной локализации) у беременных женщин по-прежнему остается острой и актуальной. При этом структура основных причин материнской и перинатальной заболеваемости и смертности практически не меняется. Выхаживание детей, родившихся раньше срока, требует огромных материальных затрат и высокого профессионализма медицинского персонала. Сложные патофизиологические механизмы развития осложнений беременности свидетельствуют о необходимости новых подходов ведения таких пациенток [1–5].

Тромбозы и ТЭО, тромбофилии, антифосфолипидный синдром (АФС), ПЭ, плацентарная недостаточность (далее – ПН), преждевременные роды и другие осложнения нередко являются причинами перинатальных потерь и материнской смертности. В структуре материнской смертности в мире в качестве основных причин лидируют тромбоэмболия легочной артерии и кровотечения на фоне соматических заболеваний. HELLP-синдром, при котором материнская смертность достигает 24–75 %, а перинатальная – 79 %, принято рассматривать в качестве одного из тяжелых осложнений ПЭ, занимающей значительный удельный вес в структуре больших акушерских состояний. Материнская смертность по-прежнему остается важным показателем, характеризующим уровень развития не только акушерско-гинекологической службы, но и всей системы здравоохранения в стране [3, 5, 6].

В настоящее время увеличению частоты тяжелых форм ПЭ способствует рост соматических заболеваний у женщин репродуктивного возраста: болезни сердечно-сосудистой системы, прежде всего артериальная гипертензия, сахарный диабет, гипотиреоз, болезни почек, печени, анемия, варикозное расширение вен нижних конечностей, гемангиомы органов малого таза и др. Беременные женщины с сопутствующей патологией составляют группу высокого риска акушерских ТЭО не только во время беременности, но также в родах и в послеродовом периоде. Риск перинатальной патологии вследствие развития ПН достигает 80–90 % [3, 7, 8].

Анализ специальной литературы показывает, что, несмотря на многочисленные международные исследования в данной области, патогенез осложнений беременности

остается полностью нераскрытым и полученная информация пока не привела к увеличению благополучных исходов. Существующие профилактические мероприятия остаются недостаточно эффективными. На современном этапе практически единственным эффективным методом лечения тяжелых акушерских осложнений является родоразрешение путем операции кесарева сечения. Основными показаниями к досрочному родоразрешению становятся нарастание тяжести осложнений, отсутствие эффекта от проводимого комплексного лечения, а также субкомпенсация и декомпенсация ПН. Следует обозначить, что одной из причин неблагоприятного исхода родов для матери и плода является несвоевременная и малоинформативная диагностика угрожаемых и критических состояний во время беременности, в родах и послеродовом периоде [1–8].

Актуальность проблемы больших акушерских синдромов. Актуальной проблемой современного акушерства является ведение и родоразрешение женщин с тяжелыми осложнениями беременности и критическими акушерскими состояниями. Акушерские осложнения беременности с многофакторными причинами, но с общими звеньями патогенеза обозначают как большие акушерские синдромы, включающие ПЭ, эклампсию, поздние выкидыши, преждевременный разрыв околоплодных оболочек, преждевременные роды, приращение и преждевременная отслойка нормально расположенной плаценты, мертворождение и другие тяжелые акушерские и перинатальные состояния [3, 9].

ПЭ и эклампсия относятся к большим акушерским состояниям и сегодня остаются загадкой и «болезнью теорий». В качестве ведущего фактора, который обуславливает формирование системного воспалительного ответа и тотальной дисфункции эндотелия в организме женщины при ПЭ, рассматривается плацентарная ишемия. В России на долю ПЭ и эклампсии в структуре материнской смертности приходится 12,4–12,9 %, при этом не теряет своей значимости высокая частота тяжелых поражений печени, почек, головного мозга и массивные коагулопатические кровотечения. Пролонгирование беременности при ПЭ не позволяет снизить частоту преждевременных родов, во многих развитых странах, включая Европу. Около 15 млн. детей рождается преждевременно каждый год по всему миру, что приводит к младенческой заболеваемости и смертности [5, 7, 10–12].

ПЭ – частая причина преждевременных родов, материнской заболеваемости и смертности, внутриутробной гибели плода. Как мультисистемное заболевание ПЭ в развитых странах встречается от 3 до 8 % среди беременных женщин. Литературные данные свидетельствуют, что ПЭ и эклампсия на фоне прогрессивного роста частоты возникновения тяжелой преэклампсии являются причиной преждевременных родов, недоношенности новорожденного и продолжают оставаться в числе ведущих причин акушерских и перинатальных осложнений. ПЭ – специфический вариант тромботической микроангиопатии, морфологическую основу которого составляет гломерулярный эндотелиоз. Среди больших акушерских синдромов ПЭ составляет 15 % случаев преждевременных родов, число критических состояний увеличивается до 20–25 %. У беременных женщин с ПЭ риск летального исхода в 4 раза выше, чем при физиологическом течении беременности [11–13].

ПЭ – полиэтиологичный клинический синдром специфичный для беременности и послеродового периода чаще всего развивается после 20 недель беременности. Расширенное представление о гетерогенной природе ПЭ позволило современным авторам выделить два клинических фенотипа, которые различаются по времени манифестации и имеют различный патогенез. ПЭ с клинической манифестацией до 34 недель (ранняя ПЭ) составляет от 5 до 20 % всех случаев ПЭ. Для ПЭ с ранним началом гестации характерно тяжелое течение, раннее родоразрешение и неблагоприятные перинатальные исходы. ПЭ после 34 недель беременности (поздняя ПЭ) рассматривается как чисто материнский синдром [12, 14, 15].

Развитие первой стадии ПЭ связано с нарушением плацентации, поверхностной инвазией вневорсинчатого цитотрофобласта, отсутствием адекватной перестройки маточно-плацентарных артерий, недостаточной перфузией плаценты. Вторая стадия ПЭ характеризуется системным воспалительным ответом с развитием артериальной гипертензии, протеинурии, активацией лейкоцитов, системы комплемента, свертывающей системы крови, выбросом в кровоток провоспалительных цитокинов, что является триггером воспалительного ответа. Активация эндотелия сосудов и его дисфункция с выраженными микроциркуляторными осложнениями, дегенерацией гепатоцитов с появлением маркеров цитолитического синдрома и печеночной недостаточности составляет патогенетическую основу ПЭ. Первоначальную роль в развитии воспаления играет врожденное звено иммунной системы (гранулоциты, моноциты, НК-клетки, дендритные клетки, система комплемента, белки острой фазы воспаления) [14–16].

В литературе неоднократно подчеркивается, что HELLP-синдром часто осложняет течение ПЭ и занимает второе место в структуре материнской летальности (10–15 %). Материнская смертность при HELLP-синдроме достигает до 24–75 %, а перинатальная – 79 %. HELLP-синдром чаще наблюдается у первобеременных женщин в возрасте старше 35 лет и с наличием сопутствующих соматических заболеваний [4, 17].

Важным патогенетическим аспектом развития ПЭ является реакция материнского врожденного иммунитета к различным провоспалительным молекулам плаценты. Риск развития ПЭ во время беременности проявляется иммунологической дезадаптацией материнского организма, отсутствием иммунологической толерантности матери по отношению к плоду. С наступлением беременности происходит физиологическая иммуносупрессия, в первую очередь клеточного иммунитета. Материнскому организму необходимо создать условия иммунологической толерантности к развивающемуся плоду и росту плаценты, ввиду полуаллогенности. Патологический иммунный ответ вызывает нарушение сосудистой адаптации, плацентарной перфузии и усиливает воспалительную реакцию [7, 18].

По данным систематического обзора и метанализа 92 исследований, включившим более 25 млн беременных, точность прогноза развития ПЭ остается низкой. Ранняя оценка риска (между 11 и 14 неделями гестации) ПЭ и задержки роста плода (далее – ЗРП) включает оценку артериального давления, индекса массы тела, ассоциированный с беременностью белок А (PAPP-A) и плацентарный фактор роста (PIGF), среднее значение пульсационного индекса в маточных артериях. Однако механизмы, лежащие в основе патофизиологии ПЭ, до сих пор окончательно не изучены. До настоящего времени не установлены истинные причины возникновения ПЭ и отсутствуют достоверные лабораторные критерии на доклинической стадии ее развития. Известно лишь, что пусковые механизмы в ее развитии связаны первоначально с нарушением плацентации раннего срока беременности, приводящей к гипоксии плода с последующим развитием воспалительного процесса [12, 15].

Актуальность проблемы тромбофилии в развитии осложнений беременности. Распространенность тромбофилии в акушерской практике составляет более 20 %, что обуславливает актуальность проблемы среди женщин репродуктивного возраста. По данным ряда авторов, роль тромбофилии в структуре причин патологии беременности (тромбоз подкожных и глубоких вен, чаще всего нижних конечностей, тромбоэмболия легочных артерий, тромбообразование в сосудах маточно-плацентарного кровотока) составляет от 40 до 80 % случаев [3, 7, 19, 20].

В настоящее время перед врачами-акушерами-гинекологами стоит проблема, касающаяся наблюдения за беременными женщинами с наследственными тромбофилиями. Отсутствие единого алгоритма тромбопрофилактики, недостаточно обоснованные показания для обследования на наследственные тромбофилии и другой полиморфизм генов предрасположенности, нерациональный подход к установлению

диагноза «наследственная тромбофилия» в случаях выявления полиморфизмов генов ставят данную проблему в ряд актуальных. Результаты научных исследований подтверждают генетическую предрасположенность к тромбообразованию у беременных с наследственной или приобретенной тромбофилией, что объясняет развитие ТЭО, в том числе и в сосудах маточно-плацентарного кровотока [19, 20].

Исходя из оценки степени риска ТЭО при различных мутациях, различают наследственные тромбофилии высокого и низкого тромбогенного риска согласно классификации American College of Obstetricians and Gynecologists, 2013. К высокому риску относятся дефицит антитромбина III (снижение активности до уровня менее 60 %), гомозиготная мутация гена фактора V (мутация Лейден), двойная гетерозиготная мутация гена протромбина и фактора V (мутация Лейден), гомозиготная мутация гена протромбина. К низкому риску относятся гетерозиготная мутация гена протромбина, дефицит протеина C (снижение активности до уровня менее 50 %), дефицит протеина S (снижение активности во втором и третьем триместре беременности до уровня менее 30 % и 24 % соответственно). Гомозиготность по полиморфизму гена MTHFR 677T не рассматривается в качестве фактора риска [4, 9, 20].

Усугубляющие факторы риска у женщин с протромбогенными мутациями способствуют развитию ТЭО. Поэтому выявление таких факторов крайне важно для выбора правильной тактики ведения и терапии пациенток с наследственной тромбофилией: возраст старше 35 лет, ожирение до беременности, паритет родов 3 и более, клинически значимый варикоз, ПЭ, многоплодная беременность, длительный период режима bed-rest, чрезмерная рвота беременных, сопутствующие соматические заболевания (сахарный диабет, артериальная гипертензия, миома матки больших размеров, болезни печени и почек, системная инфекция), курение, синдром гиперстимуляции яичников, ЭКО и другие [20].

В родах и послеродовом периоде такими факторами являются: оперативное родоразрешение (вакуум-экстракция плода, наложение акушерских щипцов), мертворождение, длительные роды, кесарево сечение, преждевременные роды, кровотечение свыше 1000 мл, гемотрансфузия [7].

Актуальность проблемы невынашивания беременности. К невынашиванию беременности относится:

- прерывание беременности в сроки от зачатия до 22 недель – самопроизвольный аборт (ранний выкидыш до 12 недель, поздний выкидыш – 13–22 недели беременности);
- преждевременные роды – прерывание беременности в сроке 22–36 недель.

К привычному невынашиванию беременности относятся случаи самопроизвольного прерывания беременности два и более раз подряд.

Ранние потери беременности остаются наиболее частым гестационным осложнением и в течение последних лет не имеют тенденции к снижению. Полагают, что в статистику потерь беременности не входят очень ранние и субклинически протекающие выкидыши, которые зачастую не регистрируются [5, 8, 21].

Показатели течения беременности у матерей недоношенных новорожденных свидетельствуют о высоком сочетанном удельном весе осложненного течения беременности, обусловленном ПН, угрозой прерывания беременности и преждевременными родами в 100 % случаев. В структуре перинатальной патологии невынашивание беременности составляет 15,0–21,5 %, из них неразвивающаяся беременность в сроке до 12 недель встречается в 19,6 % случаев. У беременных женщин с наследственными тромбофилиями невынашивание и угрожающий выкидыш диагностируется более часто (57,9 %) [7, 8].

Проблемой современной перинатальной медицины в результате преждевременных родов является рождение детей с низкой массой тела (менее 2500 граммов независимо от срока гестации). Частота рождения недоношенных детей в Республике Беларусь за 14-летний период достоверно увеличилась за счет доли младенцев с низкой массой тела (1000–1499 г) при рождении на фоне стабильных

уровней относительного количества недоношенных детей, рожденных с массой тела 500–999 г [5].

В настоящее время нет исчерпывающей классификации причин невынашивания беременности. По-видимому, это обусловлено тем, что трудно свести в единую систему все многообразие причин, ведущих к прерыванию беременности. Самопроизвольный выкидыш часто является следствием не одной, а нескольких причин, действующих одновременно. Ранние потери беременности до 12 недель составляют практически 85 % всех потерь. Причиной поздних самопроизвольных выкидышей может быть внутриутробное «восходящее» инфицирование плодных оболочек с развитием хориоамнионита. Чаще всего беременность прерывается примерно на одном и том же сроке, что свидетельствует о причине в состоянии здоровья женщины, ей показано полное обследование и проведение профилактических мероприятий. Критическими сроками для выкидыша в первом триместре являются 6–8 недели и 10–12 недели беременности. Риск повторного выкидыша после двух имевших место выкидышей составляет 24 %, после трех – 30 %, четырех – 40 % случаев [8, 11, 21].

Центральную роль в проблеме привычного невынашивания беременности играет процесс взаимодействия бластоцисты с эндометрием матери. До 55–62 % случаев привычного невынашивания беременности связаны с гемостазиопатиями как врожденного, так и приобретенного характера. Комплексное обеспечение системы «мать-плацента-плод» достигается полноценным функционированием всех систем и органов женского организма наряду с иммуоинертным балансом кровотока плаценты. Декомпенсация регулирующих систем материнского организма может привести к патологической беременности [21, 22].

За последние годы не прослеживается тенденции к снижению частоты потерь беременности, что связано с множеством различных факторов, обуславливающих развитие данной патологии: генетических, иммунологических, эндокринных, инфекционных, тромбофилических, пороков развития матки, миомы матки, рубец на матке, аденомиоз, а также первичное и вторичное бесплодие и др. Часто выявляется сочетание нескольких факторов (42 %). По данным ряда авторов, в процентном выражении причинами невынашивания беременности могут быть следующие факторы: генетический (3 %), маточный (5 %), гормональный (15–33 %), иммунологический (27–29 %), инфекционный (10–27 %), гемостазиологический (27–40 %) и другие [8, 23, 24].

Механизм прерывания беременности часто реализуется через эндотелиальную дисфункцию, микротромбоз, спазм спиральных артерий, нарушения кровотока в артерии пуповины плода, что ведет к ограничению роста и инвазии трофобласта, нарушению газообмена, снижению гормон-продуцирующей функции плаценты. Гиповаскуляризация хориона в I триместре беременности может быть маркером развития во II–III триместрах гестационных осложнений, связанных с нарушением плацентации (невынашивание беременности, ПН) [11, 25].

Одной из генетических причин невынашивания беременности являются хромосомные нарушения плода. Гибель эмбриона по причине хромосомных аномалий обычно в 70 % случаев приводит к выкидышу в I триместре беременности. Частота встречаемости хромосомных нарушений зависит также от возраста матери. Так, хромосомные нарушения как причина выкидыша чаще встречаются у женщин старше 35 лет. Принимая во внимание эти факты, следует рекомендовать проведение кариотипирования после любого прерывания беременности, в особенности, если женщина старше 35 лет [26].

Среди факторов невынашивания беременности ряд авторов указывают на гормональные нарушения у женщин. Гормональный баланс женщины во время беременности нередко решает ее исход. Основным гормоном, способствующим пролонгированию беременности, является прогестерон, оказывающий множество положительных эффектов, в том числе обеспечивает секреторную трансформацию эндометрия, имплантацию эмбриона, функциональную активность трофобласта,

процесс формирования плаценты, рост и васкуляризацию эндометрия, повышает выработку эндотелина-1 при участии цитокинов, таких как фактор некроза опухолей (ФНО α). Процесс имплантации протекает при взаимодействии гормональной и иммунной систем. Показано, что под влиянием стероидных гормонов во время беременности у женщин увеличивается количество естественных киллерных клеток (НК-клетки), которые мигрируют в эндометрий матки. Основная роль НК-клеток заключается в обеспечении иммуносупрессии в месте имплантации, росте и развитии трофобласта. Снижение концентрации прогестерона в сыворотке крови беременных способствует повышению цитолитической активности НК-клеток и, вероятно, является причиной прерывания беременности [11, 22, 24, 27].

Установлено, что при нормальном содержании прогестерона происходит взаимодействие его с киллер-ингибирующими рецепторами через прогестерон-индуцированный блокирующий фактор, что приводит к активации иммунного ответа матери через систему Т-хелперов 2 типа (Th-2), продуцирующих провоспалительные цитокины. Имплантация эмбриона определяется как процесс внедрения оплодотворенной яйцеклетки в эндометрий через децидуализацию стромы и достижения ею материнской микроваскуляризации. Успех имплантации во многом связан с эффективностью обмена сигнальными молекулами между эндометрием и эмбрионом. От этого «диалога» зависит дальнейшее развитие бластоцисты и адаптация (иммунотолерантность) к ней организма матери (основные этапы имплантации – контакт, адгезия и инвазия). Эндометрий находится под контролем эстрогенов, прогестерона и количества функционально полноценных рецепторов ткани эндометрия к стероидным гормонам с последующей экспрессией комплекса ростовых факторов, свойственных для ранней беременности [11, 22, 27].

Плацентация, сопровождающаяся неполной первой волной инвазией цитотрофобласта (8–9 неделя гестации), дисбалансом индукторов и ингибиторов ангиогенеза, морфологически проявляется в дальнейшем гипоплазией плаценты, редуцированной плацентарной васкуляризацией, снижением перфузии межворсинчатого пространства. У женщин с осложненным течением беременности имеет место нарушение маточного кровотока, которое проявляется повышением сосудистого сопротивления и, как следствие, уменьшением интенсивности кровотока в маточных артериях, декомпенсацией маточной гемодинамики, что является маркером неблагоприятного течения беременности. У беременных с рецидивирующими выкидышами значительно меньше продуцируется эндометрием противовоспалительных цитокинов, колониестимулирующего фактора, фактора ингибирования лейкозных клеток и его рецептора, гепарин-связывающего эпидермального фактора роста и других, оказывающих влияние на формирование бластоцисты и имплантацию [11, 22, 27].

Соматические заболевания у женщин являются отягощающей причиной невынашивания беременности. Характеристика состояния здоровья матерей недоношенных детей показала, что число женщин с соматическими заболеваниями составляет 80,0–91,67 %. Сочетание нескольких соматических заболеваний наблюдалось у 16,6 % беременных женщин с преобладанием болезней сердечно-сосудистой системы (53,5 %). Частой причиной невынашивания беременности является сахарный диабет, метаболический синдром и заболевания щитовидной железы, которые могут носить транзиторный характер. Основными перинатальными факторами риска являются: анемия у матери во время беременности (35 %), артериальная гипертензия (12 %), ожирение (18 %), перенесенные вирусные инфекции (8 %). При этом, как правило, развивается ПН в ранние или более поздние сроки беременности, а также ЗРП. Наличие сочетанной гинекологической патологии, в том числе высокая частота воспалительных заболеваний органов малого таза (уреаплазмоз, урогенитальный хламидиоз, эндометриоз, хориоамнионит, кольпит, хронический цервицит, сальпингоофорит и др.) отмечается у 73,75 % беременных женщин [3, 7, 23].

До 80 % привычных выкидышей связаны с нарушениями аутоиммунного генеза и выработкой антител. К ним относятся антифосфолипидные антитела, антиспермальные антитела, антитела к тиреоглобулину. Причиной привычного невынашивания беременности в 27–42 % является АФС, причем без проведения лечения гибель эмбриона или плода наблюдается у 90–95 % женщин, имеющих аутоантитела к фосфолипидам клеточных мембран. Патогенез АФС связан с образованием аутоантител с гетерогенной специфичностью, реагирующих с отрицательно заряженными фосфолипидами или фосфолипид-связывающими протеинами мембран эндотелия сосудов. Клиническими признаками АФС являются эпизоды артериального, венозного тромбоза или тромбоза сосудов малого диаметра в любой ткани или органе. Регистрируют случаи гибели морфологически нормального плода на 10-й неделе беременности или позже; случаи преждевременных родов вследствие тяжелой ПЭ или эклампсии, ПН [19].

Рекомендуется обращать внимание на позитивный тест наличия волчаночного антикоагулянта, о чем свидетельствует удлинение АЧТВ в 1,2 раза и более. Из других лабораторных диагностических критериев АФС может быть умеренный или высокий уровень антител класса IgG и (или) IgM к кардиолипину, IgG и (или) IgM к β -2-гликопротеину 1 в плазме крови в 2-х или более исследованиях, полученных с интервалом не менее 6 недель. Диагноз АФС должен подтверждаться одним клиническим и одним лабораторным критерием [19].

Отцовские причины невынашивания беременности играют меньшую роль, чем материнские, за исключением хромосомной патологии. Однако у мужей женщин с привычным невынашиванием отмечается высокий процент нарушений сперматогенеза (олигоспермия, полиспермия, тератоспермия и лейкоцитоспермия). Маточные факторы невынашивания беременности включают в себя истмико-цервикальную недостаточность (далее – ИЦН), нарушение механизма трансформации эндометрия функционального и органического генеза, патологию рецепторного аппарата, пороки развития, опухоли матки, внутриматочные синехии, генитальный инфантилизм. В структуре невынашивания во II триместре беременности на долю ИЦН приходится 20–40 % случаев, при этом рождается 23 % недоношенных детей. Механизм прерывания беременности при ИЦН, вне зависимости от ее характера, связан с укорочением и размягчением шейки матки, зиянием внутреннего зева и цервикального канала, в результате чего плодное яйцо не имеет опоры в нижнем сегменте матки [9, 28].

Социально-биологические факторы невынашивания беременности многообразны и могут быть причиной невынашивания беременности. К ним относятся неблагоприятные условия труда и быта, дефицит питания, отношения в семье, курение, алкоголизм, экологическая среда и другие [9, 24].

Патогенез и механизм межклеточных взаимодействий между функциональной активностью клеток плаценты и функциональной активностью клеток трофобласта остается недостаточно изученным. Механизм прерывания беременности часто реализуется через эндотелиальную дисфункцию, микротромбоз, спазм спиральных артерий, что приводит к ограничению роста и инвазии трофобласта, нарушению газообмена, снижению гормон-продуцирующей функции плаценты [11, 22, 24, 25].

Патогенетические основы эндотелиальной дисфункции в системе «мать-плацента-плод» нередко закладываются в I триместре беременности. Дисфункция эндотелия, сопровождающаяся изменением общего количества Т-лимфоцитов (CD3+), Т-хелперов (CD4+) и Т-супрессоров (CD8+), активацией естественных киллерных клеток эндометрия (CD3-CD56+), является частой причиной невынашивания беременности ранних сроков и преждевременных родов [11, 22].

Иммунологические изменения, лежащие в основе ранних потерь беременности, обусловлены ранним нарушением реакций врожденного (неспецифического, естественного), адаптивного (приобретенного) клеточного и гуморального иммунного ответа. Недостаточная функциональная активность системы мононуклеарных

фагоцитов и нейтрофилов, осуществляющих процесс фагоцитоза, прежде всего проявляется нарушением врожденного звена иммунитета.

Коагуляционные и антикоагуляционные процессы непосредственно обеспечивают сосудистая стенка, тромбоциты, система адгезивных молекул, плазменные факторы. Активация тромбоцитов и других клеток при дисфункции эндотелия приводит к нарушению реологических свойств крови в системе микроциркуляции и формированию микротромбов. Микротромбы фибринового сгустка в сосудах маточно-плацентарного комплекса приводят к плацентарной недостаточности, гипоксемии плода, ЗРП, преждевременным родам [21, 22, 25].

В последние годы наряду с дисфункцией эндотелия все большее внимание исследователей уделяется процессу апоптоза в регуляции механизма и поддержания тканевого гомеостаза соматических клеток. Механизм повреждения, адаптации и восстановления утраченных клеток обеспечивается апоптозом с последующей пролиферацией клеточной популяции для поддержания клеточного гомеостаза. На этапе инвазии развивающегося эмбриона резистентность беременности обеспечивает соотношение цитокинов, продуцируемых Т-хелперами (Th)1- и Т-хелперами (Th2) субпопуляциями лимфоцитов фетоплацентарной области. Преобладание синтеза Th2-лимфоцитами цитокинов противовоспалительного характера (ИЛ-4 и ИЛ-2) способствует полноценной инвазии за счет ограничения цитологической и апоптогенной активности децидуальных клеток [25, 29].

Недостаточность резерва неспецифической резистентности у беременной, изменение функции клеточного и гуморального иммунитета на фоне высокого уровня цитокинового спектра приводят к срыву адаптации организма женщины к беременности. Дисбаланс между клетками неспецифической резистентности, субпопуляциями клеточного адаптивного иммунитета и цитокин-продуцирующей активностью приводит к прогрессированию иммунных, воспалительных процессов и нарушению состояния микроциркуляции. Вероятность возникновения нарушения иммунной системы увеличивается с напряжением (стрессом), развитием синдрома хронической усталости и срыву адаптации организма женщины. Снижение функции иммунной системы является важным фактором риска осложненного течения беременности [8, 25, 29].

Нарушение факторов иммунной системы на фоне высокого уровня цитокинов в сторону повышения провоспалительных и снижения противовоспалительных приводит к плацентарной гипоксемии, развитию хронической плацентарной недостаточности (72,2 %), ЗРП (27,8 %), усугублению течения соматической патологии и к преждевременным родам. Данное положение позволяет рассматривать эти нарушения как один из универсальных патогенетических механизмов дисфункции эндотелия и тромбоцитов, тромбообразования в микроциркуляторном русле и может играть роль триггерного механизма в повреждении эндотелия у женщины при беременности [8, 29].

Заключение. Проведенный анализ обзора литературы показывает, что несмотря на многочисленные исследования акушерских и перинатальных осложнений беременности патогенез их остается полностью нераскрытым. Сведения и полученная информация результатов исследования пока не привела к значительному улучшению благополучных исходов беременности. Существующие мероприятия по профилактике и терапии осложнений у женщин при беременности оказываются часто несвоевременными и недостаточно эффективными. Осложненное течение беременности и репродуктивные потери (невынашивание, преждевременные роды, недоношенность) в современном акушерстве продолжают оставаться одной из проблем демографической безопасности и главными медико-социальными факторами практического акушерства. Течение беременности во многом определяется состоянием репродуктивной системы женщины. Недостаточное обследование женщин до наступления беременности, отсутствие профилактики и лечебных мероприятий

приводит к стрессовым состояниям и к повторяющимся ранним репродуктивным потерям.

Анализ научных исследований и практических подходов к изучению осложнений беременности и репродуктивных потерь указывает на нерешенность данной проблемы. В литературе недостаточно освещается вопрос о состоянии здоровья женщин репродуктивного возраста, не уделено должного внимания профилактике и лечебным мероприятиям с позиций патогенеза перинатальных потерь и минимизации акушерских осложнений. Сложные патофизиологические механизмы развития осложнений беременности свидетельствуют о необходимости персонифицированных подходов к тактике ведения таких пациенток.

Литература

1. Серов, В.В. Неотложные состояния в акушерстве / В.В. Серов, Г.Е. Сухих, И.И. Баранов [и др.]. – М.: ГЭОТАР – Медиа, 2017. – 784 с.
2. Макацария, А.Д. Тромботические микроангиопатии в акушерской практике / А.Д. Макацария, В.О. Бицадзе, Д.Х. Хизроева, С.В. Акиншина. – Москва: Геотар-Медиа, 2017. – 296 с.
3. 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.
4. Стрижаков, А.Н. HELLP-синдром: предпосылки развития, клинические формы, критерии диагностики / А.Н. Стрижаков, И.М. Богомазова, В.С. Федюнина [и др.] // Акушерство и гинекология, 2022. – №5. – С. 65–73.
5. Гнедько, Т.В. Многолетняя динамика частоты рождения недоношенных детей в Республике Беларусь / Т.В. Гнедько, С.А. Берестень // Современные перинатальные медицинские технологии в решении проблем демографической безопасности: сборник научных трудов. – Минск, 2019. – Вып. 12. – С. 169–174.
6. Мурашко, М.А., Сухих, Г.Т., Пугачев, П.С. Международный и российский опыт мониторингирования критических акушерских состояний / М.А. Мурашко [и др.] // Акушерство и гинекология. – 2021. – №3. – С. 5–11.
7. Макацария, А.Д., Червенак, Ф.А. Бицадзе, В.О. Беременность высокого риска / А.Д. Макацария [и др.]. – М.: МИА, 2015. – 920 с.
8. Радзинский, В.Е. Неразвивающаяся беременность / В.Е. Радзинский, В.И. Димитрова, И.Ю. Майскова – М.: ГЕОТАР-Медиа, 2009. – 200 с.
9. Акушерская агрессия, v. 2.0 / В.Е. Радзинский. – М.: Изд-во журнала Status Praesens, 2017. – 872 с., с илл.
10. Сухих, Г.Т., Серов, В.Н. Баранов, И.И., Нестерова, Л.А. Итоги XXIII Всероссийского научно-образовательного форума «Мать и дитя» – 2022 / Г.Т. Сухих [и др.] // Акушерство и гинекология. – 2022. – №11. – С. 5–13.
11. Горина, К.А., Преждевременные роды: прошлые ограничения и новые возможности / К.А. Горина, З.С. Ходжаева, Д.М. Белоусов [и др.] // Акушерство и гинекология. – 2020. – №1. – С.12–29.
12. Оленев, А.С. Преэклампсия как угрожающее жизни состояние / А.С. Оленев, В.А. Новикова, В.Е. Радзинский // Акушерство и гинекология. – 2020. – №3. – С. 48–58.
13. Макацария, А.Д., Акиншина, С.В., Бицадзе, В.О. Преэклампсия и HELLP-синдром как проявление тромботической микроангиопатии / А.Д. Макацария, С.В. Акиншина, В.О. Бицадзе // Акушерство и гинекология. – 2014. – №4. – С. 4–10.
14. Кан, Н.Е. Эпигенетические аспекты патогенеза преэклампсии / Н.Е. Кан, Д.Д. Мирзабекова, В.Л. Тютюнник, А.М. Красный // Акушерство и гинекология. – 2022. – №12. – С. 5–10.
15. Honigberg, M.C., Truong, B., Khan, R.R. Polygenic prediction of preeclampsia and gestational hypertension / M.C. Honigberg [et al.] // Nat Med. – 2023. – 29(6):1540–1549. – doi:10.1038/s41591-023-02374-9.
16. Сидорова, И.С. Дисрегуляция системы комплемента при развитии преэклампсии / И.С. Сидорова, Н.А. Никитина, М.Б. Агеев, М.А. Кирьянова // Акушерство и гинекология. – 2022. – №2. – С. 46–58.
17. Kongwattanakul, K. Incidence, characteristic, maternal complications, and perinatal outcomes associated with preeclampsia with severe features and HELLP syndrome / K. Kongwattanakul, P. Saksiriwuttho, S. Chaiyarach, K. Thepsuthammarat // International J. of Women's Health. – 2018. – №10. – P. 371–377.
18. Каттаходжаева, М.Х., Гайбуллаева, Д.Ф. Показатели эндотелиальной дисфункции и маркеры системного воспаления у беременных при преэклампсии / М.Х. Каттаходжаева, Д.Ф. Гайбуллаева // RE-HEALTH JOURNAL. – 2020. – №2/2 (6). – С. 10–13.
19. Макацария, А.Д. Антифосфолипидный синдром / А.Д. Макацария, В.О. Бицадзе. – Москва, 2010. – 33 с.

20. Савицкая, В.М. Наследственные тромбофилии в невынашивании беременности / В.М. Савицкая, Н.С. Акулич, Е.В. Терешко, С.А. Павлюкова, А.А. Ниделько // Современные перинатальные медицинские технологии в решении проблем демографической безопасности: сб. науч. трудов. – Вып. 8. – 2015. – С. 167–176.
21. Вовк, И.Б. Патогенетические звенья ранних потерь беременности / И.Б. Вовк, О.В. Трохимович, О.О. Ревенько // Репродуктивное здоровье. Восточная Европа. – 2013. – №3(27). – С. 8–14.
22. Сухих, Г.Т. Иммунные факторы в этиологии и патогенезе осложнений беременности / Г.Т. Сухих, Л.В. Ванько // Акушерство и гинекология. – 2012. – №1. – С. 128–136.
23. Назарова, А.О. Факторы риска угрожающих преждевременных родов: результаты клинико-эпидемиологического исследования / А.О. Назарова, А.И. Малышкина, С.Б. Назаров, Е.Л. Бойко // Акушерство и гинекология. – 2020. – №6. – С. 43–48.
24. Пересада, О.А. Невынашивание беременности: диагностика, профилактика, лечение и реабилитация / О.А. Пересада // Искусство медицины. – 2008. – №7. – С. 33–52.
25. Айламазян, Э.К. Клетки иммунной системы матери и клетки трофобласта «конструктивное сотрудничество» ради достижения совместной цели / Э.К. Айламазян, О.И. Степанова, С.А. Сельков, Д.И. Соколов // Вестник РАМН. – 2013. – №11. – С. 13–21.
26. Гусина, А.А. Пренатальный скрининг и возможности раннего прогнозирования осложнений и неблагоприятных исходов беременности. Обзор литературы / А.А. Гусина, Н.Б. Гусина, О.В. Прибушня // Репродуктивное здоровье. Восточная Европа. – 2013. – №1. – С. 101–111.
27. King, K. Detailed analysis of peripheral blood natural killer (NK) cells in women with recurrent miscarriage / K. King, S. Smith, M. Chapman, G. Sacks // Hum. Reprod. – 2010. – Vol. 25. – P. 52–58.
28. Дивакова, Т.С. Проблемы ведения пациентов с субамниотической гематомой и истмико-цервикальной недостаточностью / Т.С. Дивакова, Е.А. Мицкевич // Современные перинатальные медицинские технологии в решении проблем демографической безопасности. Сборник научных трудов. – Вып. 12. – Минск: «Медисонт», 2019. – С. 46 – 49.
29. Каганова, М.А. Баланс провоспалительных и противовоспалительных цитокинов плодных оболочек при доношенной беременности и родовом излитии околоплодных вод / М.А. Каганова, Н.В. Спиридонова // Акушерство и гинекология. – 2024. – №3. – С. 57–62.

THE PROBLEM OF OBSTETRIC AND PERINATAL COMPLICATIONS (LITERATURE REVIEW)

**Kurlovich I., Vasiliev S., Perecada O.A. Vashchilina T., Pankratova O., Viktor S.,
Zubovskaya E., Spiridonova E.**

*Republican Scientific and Practical Center «Mother and Child»,
Institute for advanced training and retraining for BSMU,
Minsk, Republic of Belarus*

The article presents data from a literature review on the problem of severe obstetric and perinatal complications, and describes in detail the pathogenetic aspects of the development of preeclampsia and miscarriage. The role of exogenous and endogenous factors in the development of complicated pregnancy and reproductive losses is described in detail.

Keywords: obstetric and perinatal complications, major obstetric syndromes, miscarriage, preeclampsia.

Поступила 24.09.2024

ФУНКЦИОНАЛЬНАЯ АКТИВНОСТЬ ТРОМБОЦИТОВ У ЖЕНЩИН С УГРОЗОЙ ПРЕРЫВАНИЯ БЕРЕМЕННОСТИ

Курлович И.В., Зубовская Е.Т., Панкратова О.А., Юркевич Т.Ю., Демидова Р.Н.,
Бондарь Д.В., Мартынкевич Л.А., Гринь О.Р., Капора Т.Ч.

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

Резюме. Исследование агрегационной функции тромбоцитов в клинической практике является информативным методом оценки риска тромботических осложнений. Агрегационную функцию тромбоцитов исследовали у женщин с угрозой прерывания беременности в I–II и III триместрах и в динамике после проведенного профилактического лечения. Группу сравнения составили здоровые беременные женщины. Для оценки функциональной активности тромбоцитов применяли индукторы: аденозиндифосфорную кислоту, адреналин, коллаген и спонтанную агрегацию тромбоцитов. У беременных женщин с угрозой выкидыша степень максимальной агрегации с адреналином ($p=0,0254$) и скорость агрегации с коллагеном ($p=0,0021$) были выше в сравнении с женщинами с угрозой преждевременных родов. Показатели степени спонтанной агрегации тромбоцитов ($p=0,0000$), удлинение времени достижения максимальной агрегации с 1,5 мкмоль/л аденозиндифосфорной кислотой ($p=0,0011$) и скорость агрегации с адреналином ($p=0,0192$) у женщин с угрозой преждевременных родов были выше, чем у женщин с угрожающим выкидышем. После проведенного профилактического лечения антиагрегантами и низкомолекулярными гепаринами наблюдалась положительная динамика агрегационной функции тромбоцитов как у женщин с угрожающим выкидышем, так и у женщин с угрозой преждевременных родов. Однако в сравнении с полученными результатами относительно женщин с физиологической беременностью часть показателей сохранялась повышенной, что требовало дальнейшего наблюдения.

Ключевые слова: беременность, осложнение беременности, агрегация тромбоцитов.

Введение. Тромбоэмболические осложнения (ТЭО) в терапевтической, хирургической и акушерской клинике в современном обществе являются одной из основных причин нетрудоспособности и летальных исходов пациентов. Более того, около 70 % эпизодов венозных тромбозов протекают субклинически, нестораживая ни пациентов, ни врачей, но представляют опасность развития фатальной тромбоэмболии [1–5]. Высокая значимость тромбообразования и трудности ранней диагностики предтромботических состояний у беременных женщин делают данную проблему весьма актуальной.

В диагностике тромбоэмболических синдромов и различного вида кровоточивости исследование состояния системы гемостаза имеет большое значение. Особенно это важно для диагностики ранних стадий доклинических проявлений нарушения функции гемостаза [6–8]. У беременных женщин с акушерскими и перинатальными осложнениями, связанными с тромботической микроангиопатией, наблюдается активация тромбоцитарного звена гемостаза с образованием микротромбов в капиллярном русле [9]. При этом в плазме крови пациентов отмечается повышенное количество циркулирующих эндотелиальных клеток, свидетельствующих о дисфункции эндотелия сосудов. Активация тромбоцитов, повышение их адгезивных

и агрегационных свойств у беременных женщин с наследственными тромбофилиями является важнейшим пусковым механизмом тромбообразования [10–12].

В развитии тромбоопасных состояний, тромбозов и тромбоэмболий тромбоциты принимают первостепенное участие. Способность тромбоцитов к агрегации характеризует тромбоцитический потенциал клеточного звена гемостаза, что имеет значение для прогноза тромбоза, когда тромбоза еще нет, но повышен риск его возникновения [13, 14]. Согласно современной клеточной теории гемостаза в процессе внутрисосудистой коагуляции участвует значительное число клеточных и плазменных факторов, однако иницирующая роль в механизме запуска свертывания крови принадлежит тромбоцитам [6, 7]. Тромбоциты поддерживают нормальную функцию эндотелиальных клеток, прочность и полноценность стенок микрососудов. При снижении количества тромбоцитов (тромбоцитопения) или дисфункции тромбоцитов (тромбоцитопатия) у пациентов выявляется геморрагический синдром. Нарушение целостности эндотелиального покрова, взаимодействие тромбоцитов с сосудистой стенкой способствует пролиферации эндотелия, снижению его антитромботического потенциала, что потенцирует не только тромбогенез, но и атерогенез [15]. Контакт тромбоцитов с другими форменными элементами крови приводит к взаимной активации, способствующей прогрессированию тромбообразования. Понимание важной роли тромбоцитов в патогенезе значительного числа патологических процессов привело к формированию новой стратегии лечения различных заболеваний и осложнений, связанной с коррекцией патологической активации системы тромбоцитарного гемостаза. Ведущей группой препаратов для профилактики тромбоэмболических осложнений признаны низкомолекулярные гепарины (НМГ) и антиагреганты (ацетилсалициловая кислота (АСК), аспикард и др.) [15].

В настоящее время установлено, что функциональное состояние тромбоцитов связано не только с их гемостатическими и тромбогенными свойствами. Тромбоциты участвуют в депонировании и транспорте биологически активных веществ, в частности цитокинов, в иммунных и воспалительных реакциях организма, тромбоциты могут фагоцитировать бактерии и вирусы [16, 17]. Имеются сведения о роли тромбоцитов в имплантации, плацентации, васкулогенезе, поддержании плацентарной гемоперфузии, модификации эндометрия при беременности, включая реакции асептического воспаления [18–20]. В последние годы появились новые данные о тесном взаимодействии механизмов воспаления, коагуляции, эндотелиально-клеточной дисфункции в едином блоке патофизиологических реакций, что требует дальнейшего исследования [6, 7].

Базисные коагуляционные тесты в клинической практике остаются основными показателями оценки процесса свертывания крови и его нарушения. Однако активированное частичное тромбопластиновое время, тромбиновое время, протромбиновое время характеризуют плазменный гемостаз и предназначены для диагностики дефицита отдельных плазменных факторов или их ингибирования, контроля терапии нефракционированным гепарином и зачастую для оценки тромбоцитического риска значение этих показателей неправильно интерпретируется. Исследование функциональной активности тромбоцитов в патогенезе тромбоцитических осложнений при беременности изучено намного меньше [21, 22]. В связи с этим оценка функциональной активности тромбоцитов сохраняет свою значимость в клинической практике [23].

Цель исследования: оценить функциональную способность тромбоцитов к агрегации у беременных женщин с угрозой прерывания беременности, эффективность и безопасность профилактического применения антиагрегантов и низкомолекулярных гепаринов.

Материал и методы исследования. Функциональная активность тромбоцитов исследована у 352 беременных женщин, из них в I–II триместре с угрожающим выкидышем – 208 женщин (1-я группа), в III триместре с угрожающими

преждевременными родами – 144 женщины (2-я группа). Группу сравнения составили женщины с физиологически протекающей беременностью I–II триместра – 46 (3-я группа), III триместра – 45 пациенток (4-я группа). Беременные женщины с угрожающим выкидышем после проведенного профилактического лечения составили группу 1А (n=78), беременные женщины с угрожающими преждевременными родами после проведенного профилактического лечения – 2А (n=95).

Возраст женщин 1-й группы составил 33 (29; 37) лет, срок беременности – 14 (10; 18) недель, 2-й группы – 32 (28,0; 35,5) лет и 27 (25,5; 29,0) недель соответственно. Возраст женщин с физиологической беременностью I–II триместра составил 31,5 (30; 36) лет, срок беременности – 15 (12; 18) недель, III триместра – 30 (30; 35) лет и 35 (29; 39) недель соответственно.

Агрегационную функцию тромбоцитов исследовали оптическим методом на приборе АР 2110 ЗАО «СОЛАР» (Беларусь). Подготовка цитратной плазмы венозной крови пациентов, обогащенной и бедной тромбоцитами, проводилась согласно стандартной оперативной процедуре.

Для определения агрегационной способности тромбоцитов применяли индукторы агрегации тромбоцитов наборов реагентов, стандартизованные в клинической лабораторной практике: аденозиндифосфорная кислота (АДФ), адреналин и коллаген ООО фирмы «Технология-Стандарт» (г. Барнаул, Россия).

В своей работе для оценки функциональной активности тромбоцитов применяли следующие индукторы (агонисты) агрегации кровяных пластинок: АДФ минимальной и субмаксимальной концентрации соответственно 0,5 и 1,5 мкмоль/л, адреналин в концентрации 5,0 мкмоль/л, коллаген в концентрации 20 мкмоль/л. Спонтанную агрегацию тромбоцитов исследовали без добавления индуктора агрегации.

С применением спектра индукторов агрегации появились возможности объективно проводить контроль применения антиагрегантов и НМГ.

Агрегационную функцию тромбоцитов интерпретировали со всеми применяемыми индукторами по 3 основным показателям: скорость агрегации тромбоцитов (%/мин), степень максимальной агрегации (%), время достижения максимальной агрегации (мин). Дополнительно оценивали выраженность первичной и вторичной агрегации тромбоцитов по продолжительности латентного периода.

Клинический анализ показателей агрегатограммы проводили индивидуально и комплексно с учетом возраста женщин, срока беременности, соматической патологии и приема антиагрегантов (преимущественно АСК) и НМГ (дальтепарин натрия, надропарин кальция). На основании полученных результатов агрегации тромбоцитов формировали заключение: выраженная, значительная или умеренная функциональная активность тромбоцитов. Оценивали вероятный риск тромботических осложнений. Агрегационную функцию тромбоцитов у женщин с осложненным течением беременности исследовали в динамике и после проведенного профилактического лечения.

Статистический анализ проводился при помощи компьютерного программного обеспечения Microsoft Excel 2010 с использованием программы параметрических и непараметрических методов. Результаты исследования представлены в виде Ме и квартильного размаха, критический уровень значимости при проверке статистических гипотез принимался равным 0,05.

Результаты исследования и обсуждение. Результаты исследования агрегационной функции тромбоцитов у беременных женщин с угрожающим выкидышем в сравнении с беременными женщинами с угрожающими преждевременными родами представлены в таблице 1.

Таблица 1 – Сравнительная характеристика показателей агрегационной функции тромбоцитов у беременных 1-й и 2-й групп, Ме (Q25;Q75)

Показатели (индукторы агрегации)	Группы пациентов		
	1-я (n=208)	2-я (n=144)	p
АДФ, 0,5 мкмоль/л			
скорость, %/мин	45,9 (37,1;55,5)	44,5 (3,5;56,3)	0,4863
степень, %	70,0 (55,8;80,0)	67,9 (54,5;82,5)	0,8404
время, мин	6,1 (3,3;7,5)	5,3 (2,3;8,0)	0,2462
АДФ, 1,5 мкмоль/л			
скорость, %/мин	53,0 (42,8;63,4)	49,8 (39,4;59,2)	0,1140
степень, %	78,6 (70,0;88,1)	76,9 (67,5;89,9)	0,7328
время, мин	7,1 (5,3;8,3)	8,0 (6,1;9,2)	0,0011
Адреналин, 5,0 мкмоль/л			
скорость,	11,4 (6,1;15,2)	13,2 (7,6;17,2)	0,0192
степень, %	70,2 (43,3;81,2)	55,5 (40,6;78,5)	0,0254
время, мин	9,1 (7,3;9,5)	9,2 (7,4;10,0)	0,0791
Коллаген, 20,0 мкмоль/л			
скорость, %/мин	11,5 (4,0;29,3)	6,2 (3,8;18,8)	0,0021
степень, %	85,3 (77,3;93,2)	84,2 (77,2;96,9)	0,4481
время, мин	7,4 (6,4;8,5)	7,6 (5,9;9,0)	0,8640
Спонтанная агрегация			
скорость, %/мин	1,2 (0,6;1,8)	1,2 (0,8;2,2)	0,0707
степень, %	3,1 (2,0;4,9)	4,8 (3,1;7,0)	0,0000
время, мин	7,3 (5,4;9,0)	7,4 (5,4;9,2)	0,3914

Ряд показателей агрегатограммы у пациентов 1-й и 2-й групп не различались между собой. В то же время у беременных женщин с угрозой выкидыша была выше степень максимальной агрегации с адреналином и скорость агрегации с коллагеном, а у женщин с угрозой преждевременных родов была выше степень спонтанной агрегации тромбоцитов, удлинение времени агрегации с 1,5 мкмоль/л АДФ, скорости агрегации с адреналином. Эти данные могут указывать на сохранение риска тромботических осложнений у беременных женщин с угрозой прерывания беременности.

Снижение максимальной агрегации тромбоцитов с адреналином и скорости агрегации тромбоцитов с коллагеном у беременных женщин 2-й группы может свидетельствовать о дисфункции тромбоцитов и торможении секреторной активности при угрожающих преждевременных родах. Сайфуллина С.И. и др. [20] изучали фоновую активность тромбоцитов по экспрессии Р-селектина у женщин до и во время беременности и пришли к выводу о сохранении высокой реактивности тромбоцитов в динамике беременности.

Таким образом, на основании анализа результатов выявлено различие отдельных показателей между группами и однотипность изменения агрегационной функции тромбоцитов у беременных женщин с угрожающим выкидышем и угрожающими преждевременными родами.

Сравнительная характеристика показателей функциональной активности тромбоцитов у беременных женщин 1-й группы с беременными женщинами с физиологической беременностью I–II триместра (3-я группа) и после проведенного курса профилактической терапии (1А группа) представлены в таблице 2.

Таблица 2 – Сравнительная характеристика показателей агрегационной функции тромбоцитов у беременных 1-й, 3-й и 1А групп, Ме (Q25; Q75)

Показатели (индукторы агрегации, мкмоль/л):	Группы пациентов					
	1-я (n=208)	3-я (n=46)	p 1	1А (n=78)	p 2	p 3
АДФ, 0,5						
скорость, %/мин	45,9 (37,1; 55,5)	20,2 (16,8; 31,0)	0,0000	40,3(28,6; 48,8)	0,0003	0,0000
степень, %	70,0 (55,8; 80,0)	26,6 (20,4; 39,0)	0,0000	40,7 (29,1; 48,3)	0,0000	0,0001
время, мин	6,1 (3,3; 7,5)	1,7 (1,2; 2,3)	0,0000	1,4 (1,1; 2,1)	0,0027	0,2762
АДФ, 1,5						
скорость, %/мин	53,0 (42,8; 63,4)	28,5 (23,0; 41,2)	0,0000	47,2 (33,2; 57,0)	0,0000	0,0000
степень, %	78,6 (70,0; 88,1)	58,0 (49,3; 64,8)	0,0000	54,4 (48,8; 64,6)	0,0700	0,5977
время, мин	7,1 (5,3; 8,3)	6,6 (4,4; 8,1)	0,0000	4,2 (1,5; 5,1)	0,0000	0,0012
Адреналин, 5,0						
скорость, %/мин	11,4 (6,1; 15,2)	10,7 (8,4; 13,6)	0,2876	5,6 (3,2; 7,6)	0,0000	0,0000
степень, %	70,1 (43,3; 81,2)	60,8 (46,7; 78,0)	0,0511	47,5 (10,6; 27,7)	0,0000	0,0000
время, мин	9,1 (7,3; 9,5)	9,2 (8,4; 10,1)	0,5620	8,4 (5,4; 9,5)	0,0820	0,0094
Коллаген, 20						
скорость, %/мин	11,5 (4,0; 29,3)	5,3 (3,0; 13,6)	0,0449	5,8 (3,0; 17,0)	0,0026	0,3243
степень, %	85,3 (77,3; 93,2)	80,0 (69,3; 85,0)	0,0004	78,1(59,0; 85,0)	0,0000	0,1303
время, мин	7,4 (6,4; 8,5)	8,5 (7,1; 9,5)	0,0003	6,3(4,6; 8,2)	0,0006	0,0000
Спонтанная агрегация						
скорость, %/мин	1,2 (0,6; 1,8)	0,9 (0,4; 1,6)	0,0411	1,1 (0,6; 2,0)	0,8194	0,1405
степень, %	3,1 (2,0; 4,9)	2,5 (1,8; 3,2)	0,0145	2,7 (1,6; 4,4)	0,1001	0,3978
время, мин	7,3 (5,4; 9,0)	8,1 (6,2; 9,4)	0,1645	7,2 (5,1; 9,2)	0,9356	0,2811

Примечание: p 1 – сравнение показателей агрегации тромбоцитов у женщин 1-й и 3-й групп, p 2 – 1-й и 1А групп, p 3 – 3-й и 1А групп

Результаты сравнительной характеристики показателей агрегатограммы по большинству параметров у беременных женщин с угрожающим выкидышем показали достоверные различия гиперактивности тромбоцитов в сравнении таковыми показателями у женщин с физиологической беременностью. Типичными признаками для гиперактивности тромбоцитов было наличие необратимой или двухфазной агрегации тромбоцитов на слабый индуктор (0,5 мкмоль/л АДФ) либо отсутствие дезагрегации, повышение скорости и степени агрегации, укорочение латентного периода.

Повышенная скорость и степень спонтанной агрегации в сравнении с использованием минимальной и субмаксимальной концентрацией АДФ у женщин 1-й группы сочеталась с повышенной скоростью, степенью и временем агрегации тромбоцитов, что характеризует выраженную склонность тромбоцитов к внутрисосудистому тромбообразованию.

Агрегация тромбоцитов с коллагеном отражает состояние эндотелиальных и субэндотелиальных структур сосудистой стенки. Высокая максимальная степень агрегации тромбоцитов с коллагеном у беременных женщин с угрожающим выкидышем может свидетельствовать о снижении антитромботической активности эндотелия сосудистой стенки и нарушении синтеза естественных антикоагулянтов (простагличина I₂, оксида азота, тромбомодулина и др.).

Адреналин является единственным агонистом, вызывающим агрегацию тромбоцитов без превращения дискоидной формы тромбоцитов в сферическую. Не выявлены достоверные отличия между 1-й и 3-й группами по скорости и времени

достижения максимальной агрегации тромбоцитов, а также времени достижения максимальной агрегации тромбоцитов без добавления индуктора (спонтанная агрегация).

Целью контроля антиагрегантной и антикоагулянтной терапии является обеспечение адекватной дозы препарата [23]. Под влиянием проводимого профилактического лечения у наблюдаемых пациентов агрегация тромбоцитов практически по большинству показателей снижалась, в отдельных случаях снижалась на 20–30 % и более. Снижение показателей более 40 % свидетельствовало о пересмотре дозы антиагреганта или антикоагулянта.

Достоверные отличия адекватности применяемого профилактического лечения выявлены при анализе 3-х показателей агрегатограмм с индукторами АДФ двух концентраций и с коллагеном, снижение степени и скорости спонтанной агрегации и степени агрегации с адреналином. В тоже время между 1-й и 1А группами беременных не выявлено достоверных отличий спонтанной агрегации, степени агрегации тромбоцитов с 1,5 мкмоль/л АДФ и времени агрегации с адреналином, что свидетельствует о сохранности повышенной активности тромбоцитов.

Сравнение показателей агрегации тромбоцитов у беременных 3-й и 1А групп не выявило отличий по скорости и степени агрегации с 0,5 мкмоль/л АДФ скорости и времени агрегации с 1,5 мкмоль/л АДФ скорости и степени агрегации с адреналином, и времени агрегации с коллагеном.

Анализ полученных результатов агрегационной функции тромбоцитов у беременных женщин с угрожающим выкидышем свидетельствует о том, что под влиянием профилактического лечения снижается агрегационная функция тромбоцитов, однако в сравнении с данными беременных женщин с физиологической беременностью по некоторым показателям агрегационная активность тромбоцитов сохраняется повышенной, что требует дальнейшего наблюдения в динамике беременности.

Сравнительная характеристика агрегационной функции тромбоцитов у беременных женщин с угрожающими преждевременными родами и женщин с физиологической беременностью III триместра, а также после проведенного курса профилактической терапии (2А группа) представлены в таблице 3.

Большинство показателей агрегационной функции тромбоцитов у женщин с угрозой преждевременных родов превышают результаты агрегации тромбоцитов у женщин с физиологической беременностью. Не выявлены различия между временем спонтанной агрегации и агрегации с 0,5 мкмоль АДФ, скорости агрегации тромбоцитов с 1,5 мкмоль/л АДФ и коллагеном.

После проведенного курса профилактического лечения большинство полученных результатов агрегации тромбоцитов свидетельствуют о достаточной эффективности терапии применения антиагрегантов и НМГ. Не выявлено положительных изменений при оценке спонтанной агрегации тромбоцитов и времени агрегации с индукторами 0,5 мкмоль/л АДФ, степени агрегации тромбоцитов с 1,5 мкмоль/л АДФ, времени агрегации адреналином и коллагеном. Возможно, курс проведенного профилактического лечения был коротким. Интересен тот факт, что у беременных женщин с угрожающим выкидышем получены такие же результаты, за исключением времени агрегации тромбоцитов с коллагеном, как и у беременных с угрожающими преждевременными родами.

Сравнение показателей агрегатограммы беременных женщин с угрожающими преждевременными родами после проведенного курса профилактического лечения с данными у женщин с физиологическим течением беременности по большинству параметров оказалось достоверным. Не выявлено изменений по скорости и степени спонтанной агрегации тромбоцитов, степени агрегации с 1,5 мкмоль/л АДФ, скорости агрегации с адреналином и коллагеном.

Таблица 3 – Сравнительная характеристика показателей агрегационной функции тромбоцитов у беременных 2-й, 4-й и 2 А групп, Ме (Q25;Q75)

Показатели (индукторы агрегации, мкмоль/л:)	Группы пациентов					р 3
	2-я (n=144)	4-я (n=45)	р 1	2А (n=95)	р 2	
АДФ, 0,5 скорость, %/мин степень, % время, мин	44,5 (3,5; 56,3) 67,9 (54,5; 82,5) 5,3 (2,3; 8,0)	25,8 (19,2; 37,0) 42,0 (31,9; 49,0) 3,0 (1,6; 4,3)	0,0000 0,0110 0,1364	39,5 (32,2; 51,0) 62,8 (41,5; 82,0) 5,0 (1,5; 7,3)	0,0239 0,0287 0,2262	0,0000 0,0001 0,0344
АДФ, 1,5 скорость, %/мин степень, % время, мин	49,8 (39,4; 59,2) 76,8 (67,5; 89,9) 8,0 (6,1; 9,2)	31,6 (22,4; 43,6) 70,1 (62,2; 83,3) 8,0 (7,3; 9,0)	0,2752 0,0515 0,0155	45,6 (34,6; 58,0) 74,3 (64,6; 84,0) 6,3 (4,5; 8,1)	0,0381 0,0982 0,0000	0,0000 0,2552 0,0000
Адреналин, 5,0 скорость, %/мин степень, % время, мин	13,2 (7,6; 17,2) 55,5 (40,6; 78,5) 9,2 (7,4; 10,0)	10,8 (7,8; 14,4) 69,5 (45,9; 88,8) 8,0 (7,4; 9,1)	0,0275 0,0515 0,0015	10,2 (5,8; 14,2) 42,5 (29,1; 59,0) 9,1 (6,6; 10,0)	0,0045 0,0000 0,3783	0,2082 0,0002 0,0004
Коллаген, 20,0 скорость, %/мин степень, % время, мин	6,2 (3,8; 18,8) 84,2 (77,2; 96,9) 7,6 (5,9; 9,0)	4,8 (3,4; 14,8) 77,3 (62,0; 85,0) 9,4 (8,2; 10,0)	0,0901 0,0001 0,0000	4,2 (3,0; 8,4) 81,8 (71,1; 94,0) 7,5 (5,6; 9,1)	0,0017 0,0286 0,9318	0,4014 0,0509 0,0001
Спонтанная агрегация скорость, %/мин степень, % время, мин	1,2 (0,8; 2,2) 4,8 (3,1; 7,0) 7,4 (5,4; 9,2)	1,4 (0,8; 2,2) 3,6 (3,1; 4,8) 9 (7,2; 9,4)	0,9115 0,0243 0,0048	1,2 (0,8; 1,6) 5,0 (3,2; 6,5) 8,1 (6,2; 9,3)	0,8194 0,1001 0,9356	0,3713 0,0603 0,0303

Примечание: р 1 – сравнение показателей агрегации тромбоцитов 2-й и 4-й групп, р 2 – 2-й и 2А групп, р 3 – 4-й и 2А групп

Закключение. Исследование агрегационной функции тромбоцитов у женщин является информативным методом оценки угрозы прерывания беременности. Применение спектра индукторов агрегационной активности тромбоцитов позволяет объективно проводить контроль применения антиагрегантов и низкомолекулярных гепаринов в динамике наблюдения. Следует подчеркнуть, что важным принципом терапевтического применения антиагрегантов и антикоагулянтов является фиксированное время начала их применения. Выявление риска и проведение профилактики низкомолекулярными гепаринами и антиагрегантами позволяет снизить частоту тромбоэмболических осложнений у женщин с угрозой прерывания беременности.

Литература

1. Радзинский, В.Е. Акушерская агрессия / В.Е. Радзинский. – М.: Медиабюро «Статус презенс», 2011. – 688 с.
2. Курлович, И.В. Особенности течения беременности, родов и послеродового периода у женщин с тяжелыми осложнениями / И.В. Курлович, Д.В. Бурьяк, Е.Т. Зубовская [и др.] // Современные перинатальные медицинские технологии в решении проблем демографической безопасности: сб. науч. трудов. – Вып. 14. – Минск, 2021. – С. 146–153.
3. Современные методы распознавания тромбоцитической готовности: монография / А.П. Момот, И.А. Цивкина, И.А. Тараненко и др.; под науч. ред. д-ра мед. наук, профессора А.П. Момота. – Издание стереотипное. – Москва: Знание-М, 2022. – 146 с.
4. Горина, К.А. Преждевременные роды: прошлые ограничения и новые возможности / К.А. Горина, З.С.Ходжаева, Д.М. Белоусов [и др.] // Акушерство и гинекология. – 2020. – №1. – С.12–29.
5. Белоусова, В.С. Преждевременные роды: причины, патогенез, тактика / В.С. Белоусова, А.Н.Стрижаков, Е.В. Тимохина [и др.] // Акушерство и гинекология. – 2020. – №2. – С.82–87.

6. Шитикова, А.С. Тромбоцитарный гемостаз / А.С. Шитикова. – СПб: Издательство СПбГМУ, 2000. – 227 с.
7. Кузник, Б.И. Клеточные и молекулярные механизмы регуляции системы гемостаза в норме и патологии / Б.И. Кузник. – Чита: Экспресс-издательство, 2010. – 832 с.
8. Курлович, И.В., Харкевич, О.Н., Zubovskaya, E.T., Вильчук, К.У., Сергейчик, Н.Л. Особенности агрегационной функции тромбоцитов у беременных женщин с тромбоэмболическими осложнениями и варикозной болезнью / И.В. Курлович [и др.] // *ARS medica* №4. – 2010. – С. 111–116.
9. Макацария, А.Д. Тромботические микроангиопатии в акушерской практике / А.Д. Макацария, В.О. Бицадзе, Д.Х. Хизроева, С.В. Акиншина. – Москва: Геотар-Медиа, 2017. – 296 с.
10. Момот, А.П. Проблемы тромбофилии в клинической практике / А.П. Момот // *Российский журнал детской гематологии и онкологии*. – 2015. – №1. – С. 36–48.
11. Савицкая, В.М. Наследственные тромбофилии в невынашивании беременности / В.М. Савицкая, Н.С. Акулич, Е.В. Терешко, С.А. Павлюкова, А.А. Ниделько // *Современные перинатальные медицинские технологии в решении проблем демографической безопасности: сб. науч. трудов*. – Вып. 8. – 2015. – С. 167–176.
12. Курлович, И.В. Беременность и тромбофилия: риски развития тромбоэмболических осложнений / И.В. Курлович, Э.В. Дашкевич, М.В. Белуга, Е.А. Матач, Р.Н. Демидова, И.В. Митрошенко, Е.Т. Zubovskaya, Т.Ю. Юркевич, Н.А. Бухвальд // *Современные перинатальные медицинские технологии в решении проблем демографической безопасности: сб. науч. трудов*. – Вып. 11. – Минск, 2018. – С. 89–94.
13. Вавилова, Т.В. Гемостазиология в клинической практике (пособие для врачей) / Т.В. Вавилова. – СПб.: Издательство СПбГМУ им. акад. И.П. Павлова, 2005. – 92 с.
14. Дмитриев, В.В. Практические вопросы клинической коагулологии / В.В. Дмитриев. – Минск: Беларуская навука, 2017. – 278 с.
15. Коркушко, О.В., Лишневская, В.Ю. ТРОМБОЦИТЫ: физиология, морфология, возрастные и патологические особенности, антитромбоцитарная терапия / О.В. Коркушко, В.Ю. Лишневская. – Киев: Медкнига, 2011. – 240 с.
16. Новиков, Д.К., Новиков, П.Д. Клиническая иммунология. Уч. пособие / Д.К. Новиков, П.Д. Новиков. – Витебск: ВГМУ, 2006. – 392 с.
17. Азизова, З.Р. Исследование активности тромбогенных свойств тромбоцитов с использованием мембранотропных тиотерпеноидов. 3.3.3. Патологическая физиология. Диссертация на соискание ученой степени канд. мед наук / З.Р. Азизова. – Казань, 2021. – 177 с.
18. Blomqvist, L.R.F., Strandell, A.M., Baghaei, F., Hellgren, M.S.E. Platelet aggregation in healthy women during normal pregnancy – a longitudinal study / L.R.F. Blomqvist [et al.] // *Platelets*. – 2019. – 30(4):438–444. – doi: 9.1080/09537104.2018.1492106. Epub 2018 Jul 16. PMID: 30010456
19. Su, X., Zhao, W. Platelet aggregation in normal pregnancy / X. Su, W. Zhao // *Clin Chim Acta*. – 2022 Nov 1. – 536:94–97. – doi: 10.1016/j.cca.2022.09.016. Epub 2022 Sep 19. PMID: 36169058
20. Сайфуллина, С.И. Функциональное состояние тромбоцитов и свертываемость крови в динамике физиологической беременности / С.И. Сайфуллина, Н.Г. Евтюгина, А.Д. Пешкова, Р.И. Литвинов // *Акушерство и гинекология*. – 2023. – №6. – С. 51–59.
21. Панкратова, О.А. Современные возможности терапии тромбоэмболических осложнений у беременных женщин / О.А. Панкратова, И.В. Курлович, А.В. Панкратов [и др.] // *Репродуктивное здоровье. Восточная Европа*. – 2018. – Том 8. – №2. – С. 187–191.
22. Назарова, А.О., Факторы риска угрожающих преждевременных родов: результаты клинико-эпидемиологического исследования / А.О. Назарова, А.И. Малышкина, С.Б. Назаров, Е.Л. Бойко // *Акушерство и гинекология*. – 2020. – №6. – С. 43–48.
23. Шитикова, А.С. Механизм действия ацетисалициловой кислоты на процессы гемостаза // *Медицинский академический журнал*. – 2003. – №1. – С. 23–35.

FUNCTIONAL ACTIVITY OF PLATELETS IN WOMEN AT RISK OF TERMINATION OF PREGNANCY

**Kurlovich I., Zubovskaya E., Pankratova O., Yurkevich T., Dziamidava R.,
Bondar D., Martynkevich L., Grin O., Kapora T.**

*Republican Scientific and Practical Center «Mother and Child»,
Minsk, Republic of Belarus*

The study of platelet aggregation function in clinical practice is an informative method for assessing the risk of thrombotic complications. Platelet aggregation function was studied

in women with a threat of termination of pregnancy in the I–II and III trimesters and in dynamics after preventive treatment. The comparison group consisted of healthy pregnant women. Inducers such as adenosine diphosphoric acid, adrenaline, collagen and spontaneous platelet aggregation were used to assess the functional activity of platelets. In pregnant women at risk of miscarriage, the degree of maximum aggregation with adrenaline ($p=0.0254$) and the rate of aggregation with collagen ($p=0.0021$) were higher compared with women at risk of premature birth. The indicators of the degree of spontaneous platelet aggregation ($p=0.0000$), the lengthening of the time to reach maximum aggregation from 1.5 mmol/l of adenosine diphosphoric acid ($p=0.0011$) and the rate of aggregation with adrenaline ($p=0.0192$) in women with the threat of premature birth were higher than in women with threatened miscarriage. After preventive treatment with antiplatelet agents and low molecular weight heparins, positive dynamics of platelet aggregation function was observed in both women with threatened miscarriage and women with the threat of premature birth. However, in comparison with the results obtained for women with physiological pregnancy, some of the indicators remained elevated, which required further monitoring.

Keywords: pregnancy, pregnancy complication, platelet aggregation.

Поступила 25.09.2024

УДК 618.14-006.36:612.018

<https://doi.org/10.63030/2307-4795/2024.17.A.15>

ОСОБЕННОСТИ ГОРМОНАЛЬНОГО ГОМЕОСТАЗА У ЖЕНЩИН С МИОМОЙ МАТКИ И РАЗЛИЧНЫМ РЕПРОДУКТИВНЫМ СТАТУСОМ

Кухарчик Ю.В., Гутикова Л.В., Шулика В.Р.

Учреждение образования

«Гродненский государственный медицинский университет»,

г. Гродно, Республика Беларусь

Резюме. Обследовано 86 женщин с миомой матки и разным статусом фертильности: 1 подгруппа ($n=52$) с миомой матки и невынашиванием беременности, 2 подгруппа ($n=34$) с миомой матки и сохраненной фертильностью. Установлено, что у пациентов 1 подгруппы относительно более низкий уровень преовуляторного эстрадиола и более выраженный дефицитом прогестерона, чем у женщин 2 подгруппы (установлены значимые различия по четырем непараметрическим критериям, $p<0,05$). Корреляционный анализ уровней прогестерона и эстрадиола показал значительную отрицательную корреляцию между уровнями прогестерона ($r=0,6$) и эстрадиола ($r=0,9$) на 20–21 день менструального цикла в 1 подгруппе пациентов. Полученные данные могут быть использованы для подбора персонифицированной схемы прегравидарной подготовки у женщин с миомой матки.

Ключевые слова: миома матки, женщины, эстрадиол, прогестерон, тиреотропный гормон, пролактин, лютеинизирующий гормон, фолликулостимулирующий гормон.

Введение. Миома матки – наиболее распространенное доброкачественное новообразование органов малого таза, характеризующееся образованием одного или нескольких узлов в толще миометрия. Как правило, это состояние зависит от гормонального фона. По данным литературы, частота встречаемости миомы матки составляет 20–40 %, заболевание диагностируется преимущественно у женщин в возрасте 35–55 лет, однако имеется тенденция к омоложению данного заболевания

и нередкими являются случаи наличия миомы матки у женщин 18–25 лет, в большинстве случаев не реализовавших свою репродуктивную функцию [1, 2]. В последнее время отмечается рост выявления миомы, и специалисты связывают этот факт с более поздними первыми беременностями и родами. Во многих случаях миомы матки являются моноклональными и растут из одной клетки или одного пула клеток [3, 4].

Помимо этого, миома матки как доброкачественная опухоль характеризуется пролиферацией гладкомышечных клеток матки с избыточным отложением внеклеточного матрикса (белков), включая коллаген. Имеющиеся в организме женщины эстрадиол и прогестерон побуждают зрелые клетки миомы выделять митогенный стимул для соседних незрелых клеток, тем самым обеспечивая миомы недифференцированными клетками, способными поддерживать рост опухоли. В свою очередь эстроген увеличивает наличие рецепторов прогестерона в клетках миксомы. Действие прогестерона необходимо для полноценного развития и пролиферации клеток миомы [5].

Половые гормоны имеют решающее значение для развития и поддержания миом, но в процесс также вовлечен ряд аутокринных и паракринных факторов. Следует отметить, что в структуре женского бесплодия частота этого состояния колеблется от 30 до 51 % [1]. В случае сочетания с наружным генитальным эндометриозом миома матки является причиной бесплодия в 44 % случаев, а в сочетании с трубно-перитонеальным фактором – 36 %. В то же время у 1–20 % женщин миома матки встречается как единственная патология бесплодия [6].

Поскольку наиболее радикальным методом лечения является хирургическое вмешательство, основанное на удалении пораженного органа, проблема носит не только медицинский, но и социально-экономический и психосоматический характер. Несмотря на то, что операция является основным методом лечения миомы, во многих случаях женщинам репродуктивного возраста показано консервативное лечение селективными модуляторами прогестероновых рецепторов. Кроме того, во многих случаях применяется так называемое комбинированное консервативное лечение, которое включает химическую миомэктомию с последующим минимальным хирургическим вмешательством. Такой подход позволяет обеспечить сохранение репродуктивной функции женщины [7, 8]. Клинические наблюдения показывают, что при таком подходе можно ожидать второй или третьей беременности, а прогноз оптимистичен, особенно для пациенток, которым была удалена одна миома [4, 6].

Это заболевание связывают со многими нарушениями гормонального статуса, так как рост клеток миомы контролируется стероидными гормонами и их метаболитами [1, 4, 6]. Однако в настоящее время убедительных данных об особенностях гормонального гомеостаза у женщин с миомой матки, особенно при нарушениях репродуктивной функции, нет.

Цель исследования: провести анализ особенностей гормонального гомеостаза у женщин репродуктивного возраста с миомой матки.

Материал и методы. Обследовано 116 женщин репродуктивного возраста, которым на базе УЗ «Гродненский областной клинический перинатальный центр» была выполнена миомэктомия в 2020–2022 годах. В основную группу вошло 86 женщин с миомой матки (средний возраст $31,62 \pm 1,34$ года), которые были разделены на две подгруппы: 1 подгруппа – пациентки с миомой матки и невынашиванием беременности ($n=44$, средний возраст $30,86 \pm 1,12$ года); 2 подгруппа – женщины с миомой матки и сохраненной фертильностью ($n=19$, средний возраст $32,21 \pm 1,83$ года). Контрольную группу составили 30 практически здоровых женщин (средний возраст $32,19 \pm 0,59$ года).

Женщины 1 и 2 подгрупп сопоставимы по локализации миоматозных узлов и размеру доминирующего миоматозного узла.

Критерии включения пациентов в исследование: наличие миомы матки субсерозной, интерстициальной и субсерозно-интерстициальной локализации.

Критерии исключения пациентов из исследования: подслизистая локализация миоматозного узла и его расположение в области угла или перешейка маточной трубы, хронические экстрагенитальные заболевания в стадии декомпенсации, острые или хронические инфекционные и воспалительные заболевания в стадии обострения, эндометриоз.

Период наблюдения за пациентами с диагнозом миома матки и невынашивание беременности составлял от 2 до 5 лет, в среднем 3,2 года; продолжительность наблюдения за женщинами 2 подгруппы – от 1 до 3 лет, в среднем 2,3 года.

Всем женщинам проводились комплексные клинические и лабораторные исследования, включая доплерографию. Всем пациентам была проведена гистероскопия для исключения злокачественной опухоли эндометрия, гистологические исследования образцов слизистой оболочки матки. Женщинам обеих подгрупп была выполнена лапаротомная миомэктомия.

Гормональный статус оценивался у всех женщин с учетом фаз менструального цикла (12–14 или 20–21 день менструального цикла). Кровь брали из локтевой вены в пробирку «Vacutaner-system» в 8.00 утра, натощак. Количественное определение уровня фолликулостимулирующего гормона (ФСГ), лютеинизирующего гормона (ЛГ), прогестерона, пролактина и тиреотропного гормона (ТТГ) в сыворотке крови человека проводилось с помощью стандартных наборов для иммуноферментного анализа (ИФА IMAXYZ). Количественное определение уровня эстрадиола в сыворотке крови человека проводили с помощью набора для иммуноферментного анализа E2 (Estradiol) ELISA Kit cat. №EU0390. Количественное определение уровня гормонов в образцах крови с построением калибровочной кривой проводилось на иммуноферментном анализаторе «SUNRISE TECAN» при длине волны 450 нм.

Статистический анализ полученных данных проводился с использованием пакета прикладных программ STATISTICA 10.0. Различия между сравниваемыми сериями считались значимыми при доверительном уровне 95 % ($p < 0,05$). Результаты представлены как среднее значение «М» и ошибка среднего арифметического «m» в виде ($M \pm m$) и Me (25 %; 75 %) (где Me – медиана (25 %; 75 %) – верхний и нижний квартили).

Результаты и обсуждение. Проведенный анализ данных анамнеза не выявил статистически значимых различий по возрастным и антропометрическим параметрам.

Особенности акушерско-гинекологического анамнеза обследованных пациентов представлены в таблице 1.

Учитывая данные таблицы 1 нами не установлено статистически значимых различий между группами обследованных пациентов по таким показателям, как количество родов, самопроизвольных выкидышей и аборт ($p > 0,05$). Нами выявлена закономерная статистически значимая разница между 1 подгруппой и 2 подгруппой и контрольной группой по такому показателю в таблице, как количество родов. В 1 подгруппе обследованных женщин гестационный процесс не имел положительных исходов, а был завершён самопроизвольным выкидышем, неразвивающейся беременностью или абортом в ходу. Среди пациенток 2 подгруппы имело место два случая прерывание беременности по медико-генетическим показаниям.

В структуре гинекологических заболеваний преобладающими являлись воспалительные заболевания матки и придатков (хронический сальпингоофорит и хронический эндометрит). Так, данные заболевания встречались у 26,92 % женщин в 1 подгруппе, 26,47 % пациентов 2 подгруппы и 26,67 % женщин группы контроля. Более половины всех обследованных женщин (74,14 %) имели недостаточность яичников с преобладающей частотой встречаемости в 36,54 % случаях в 1 подгруппе. У 44,83 % женщин – привычное невынашивание беременности, у 17,49 % пациентов – вторичное бесплодие и у 18,97 % обследованных – спорадический выкидыш.

Что касается перенесенных заболеваний, то наиболее распространенными были хронический тонзиллит (46,55 %), вегетативно-сосудистая дистония (14,66 %),

заболевания желудочно-кишечного тракта (28,45 %) и хронические заболевания верхних дыхательных путей (18,10 %) ($p>0,05$). Соматические заболевания отрицали 53,45 % женщин.

Таблица 1 – Акушерско-гинекологический анамнез обследованных женщин

Показатели	Основная группа (n=86)		Контрольная группа (n=30)
	1 подгруппа (n=52)	2 подгруппа (n=34)	
Беременность, количество	8,03±2,07*	3,01±2,17	4,27±1,34
Роды, количество	2,04±0,92	3,05±1,39	3,84±1,82
Самопроизвольный выкидыш, количество	7,6±2,86	1,26±0,92	1,52±0,34
Аборты, количество	3,78±1,23	3,19±1,81	3,67±1,36

«*» – $p<0,05$

По данным УЗИ размер матки на момент начала лечения в среднем соответствовал 7–9 неделям беременности. Следует отметить, что в большинстве случаев имело место преимущественное межмышечное расположение миоматозных узлов (75,58 % случаев), у меньшего количества обследованных узлы имели субсерозную (46,51 %) и субсерозно-интрамуральную (27,91 %) локализацию. Гистероскопия произведена 7 пациентам по показанию «полип эндометрия».

Уровни ТТГ, ЛГ, ФСГ и пролактин у всех обследованных женщин находились в пределах референтных значений и не имели статистически значимых различий между группами обследованных пациентов. Так, в 1 подгруппе уровень пролактина составил 276,32±32,44 мкМЕ/мл, во 2 подгруппе – 268,61±41,18 мкМЕ/мл, в контрольной группе – 270,12±38,92 мкМЕ/мл ($p>0,05$). Что касается содержания ТТГ в сыворотке крови обследованных женщин, то его уровень в 1 подгруппе был на уровне 2,3±0,4 мкМЕ/мл, во 2 подгруппе 2,1±0,5 мкМЕ/мл и 2,1±0,6 мкМЕ/мл в контрольной группе ($p>0,05$).

Следует отметить, что содержание в сыворотке крови ЛГ у женщин 1 подгруппы было выше среднего уровня (13,1±2,9 МЕ/л), нормальный уровень ФСГ (3,9±1,4 МЕ/л) и относительный дефицит прогестерона (8,9±2,5 нмоль/мл, а уровень эстрадиола 502,7±18,4 нмоль/мл). Результаты методов функциональной диагностики выявили недостаточность лютеиновой фазы менструального цикла в 92,31 % случаев у обследованных 1 подгруппы. Этой подгруппе женщин рекомендована индивидуальная схема прегравидарной подготовки [9].

Основными особенностями гипогонадарно-яичникового статуса у женщин с миомой матки являются относительная гиперэстрогения и гипопрогестерония, однако пациентки с миомой матки и невынашиванием беременности отличались относительно более низким уровнем преовуляторного эстрадиола и более выраженным дефицитом прогестерона, чем у женщин с миомой матки и сохраненной фертильностью (установлены значимые различия по четырем непараметрическим критериям, $p<0,05$).

Корреляционный анализ уровней прогестерона и эстрадиола показал значительную отрицательную корреляцию между уровнями прогестерона ($r=0,6$) и эстрадиола ($r=0,9$) на 20–21 день менструального цикла в подгруппе женщин с миомой матки и невынашиванием беременности. У пациентов 2 подгруппы с миомой матки и сохраненной фертильностью такой взаимосвязи не выявлено.

Заключение. Таким образом, наиболее выраженные изменения в гормональном гомеостазе выявлены у женщин с миомой матки и невынашиванием беременности. Установлены у данной категории пациентов изменения в содержании эстрадиола и прогестерона, которые коррелируют с нарушением лютеиновой фазы менструального цикла. Полученные данные могут быть использованы для подбора индивидуальных схем прегравидарной подготовки у женщин с миомой матки.

Литература

1. Leppert, P.C. A new hypothesis about the origin of uterine fibroids based on gene expression profiling with microarrays / P.C. Leppert, W.H. Catherino, J.H. Segars // *Am J Obstet Gynecol.* – 2006. – Vol. 195. – P. 415–20.
2. Дели, А.Д. Миома матки гигантских размеров / А.Д. Дели // *Гинекология.* – 2016. – №16. – С. 41–48.
3. Кириленко, В. П. Миома матки: пересмотр радикальных подходов и переход к стратегии органосохраняющих операций / В. П. Кириленко, Е. Н. Грудницкая, С. Л. Воскресенский // *Медицинские новости.* – 2022. – №6. – С. 27–32.
4. Recurrent chromosomal aberrations in intravenous leiomyomatosis of the uterus: high-resolution array comparative genomic hybridization study / N. Buza [et al.] // *Hum Pathol.* – 2014. – Vol. 45. – P. 1885–92.
5. 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.
6. Donnez, J. What are the implications of myomas on fertility? A need for a debate? / J. Donnez, P. Jadoul // *Hum Reprod.* – 2002. – №17. – P. 1424–30.
7. Медведев, М.В. Улипристала ацетат в лечении миомы матки: тенденции 2019 / М.В. Медведев, Д.А. Покровенко // *Актуальные проблемы гинекологии.* – 2020. – №3. – С. 4–11.
8. Климов, В.А. Тактика введения больных с миомой матки / В.А. Климов // *Справочник врача общей практики.* – 2022. – №6. – С. 32–36. – DOI 10.33920/med-10-2206-04.
9. Метода лечения эндометриоза и миомы матки у женщин, планирующих беременность / Л.В. Гутикова [и др.] // инструкция по применению утв. МЗ РБ №062-0522 от 11.24.2022. – Гродно, 2022. – 6с.

FEATURES OF HORMONAL HOMEOSTASIS IN WOMEN WITH UTERINE FIBROIDS AND DIFFERENT REPRODUCTIVE STATUS

Kukharchyk Y.V., Gutikova L.V., Shulika V.R.

*Grodno State Medical University,
Grodno, Republic of Belarus*

86 women with uterine fibroids and different fertility status were examined: 1 subgroup (n=52) with uterine fibroids and miscarriage, 2 subgroup (n=34) with uterine fibroids and preserved fertility. It was found that patients of subgroup 1 had a relatively lower level of preovulatory estradiol and more pronounced progesterone deficiency than women of subgroup 2 (significant differences were established according to four non-parametric criteria, $p<0,05$). Correlation analysis of the levels of progesterone and estradiol showed a significant negative correlation between the levels of progesterone ($r=0,6$) and estradiol ($r=0,9$) on days 20–21 of the menstrual cycle in 1 subgroup of patients. The data obtained can be used to select a personalized scheme for preconception preparation in women with uterine fibroids.

Keywords: uterine fibroids, women, estradiol, progesterone, thyroid-stimulating hormone, prolactin, luteinizing hormone, follicle-stimulating hormone.

Поступила 17.08.2024

**ИСТОРИЯ ПАТЕНТОВАНИЯ ИЗОБРЕТЕНИЙ
В ГУ «РЕСПУБЛИКАНСКИЙ НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЦЕНТР
«МАТЬ И ДИТЯ» И ИНСТРУМЕНТЫ СОВРЕМЕННОГО ПАТЕНТНОГО
ПРАВА В ЗДРАВООХРАНЕНИИ РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ
(ОБЗОРНАЯ СТАТЬЯ)**

Макушина Н.В.

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

Резюме. В статье представлены факты из истории патентной деятельности Республиканского научно-практического центра «Мать и дитя», участия в изобретательской работе многих известных его научных сотрудников, врачей, трудившихся в конце XX в., а также в начале XXI в. Приведены сведения о полученных авторских свидетельствах и патентах, отражающие основные направления научной и клинической работы за последние 25 лет в соответствии с актуальными проблемами демографической безопасности. Также рассматриваются инструменты современного патентного права и их роль в практической медицине.

Ключевые слова: Государственное учреждение «Республиканский научно-практический центр «Мать и дитя», изобретение, авторское свидетельство, приоритет, патент, патентование.

Введение. В современном экономическом пространстве происходит формирование и развитие экономики знаний, в которой главенствующее значение приобретает интеллектуальная собственность (ИС). Она уже не рассматривается исключительно с правовой и технической точки зрения как предмет, интересующий лишь специалистов и экспертов в этой области, а становится действенным инструментом для решения глобальных проблем, стоящих перед обществом [1].

Но интеллектуальную собственность ученых, которые занимаются исследованиями во всех областях медицинских знаний, нельзя рассматривать наряду с изобретениями в сфере остальных наук, так как здесь чаще всего речь не идет о коммерциализации и экономическом эффекте.

Цель работы: сделать краткий обзор изобретений, запатентованных Белорусским научно-исследовательским институтом охраны материнства и детства Министерства здравоохранения Республики Беларусь и Государственным учреждением «Республиканский научно-практический центр «Мать и дитя» Министерства здравоохранения Республики Беларусь (далее – Центр); рассмотреть особенности патентного права применительно к изобретениям в области медицины.

Материалы и методы. В обзоре использованы данные патентной документации Центра за последние 30 лет, а также статьи специалистов нашей страны и ближнего зарубежья, которые освещают вопросы патентования в здравоохранении.

Результаты и их обсуждение. Центр был создан в ноябре 2004 года. Базой для него стали лечебно-профилактическое учреждение «Республиканская клиническая больница», Белорусский научно-исследовательский институт охраны материнства и детства Министерства здравоохранения Республики Беларусь и Научно-исследовательский институт наследственных и врожденных заболеваний Министерства здравоохранения Республики Беларусь.

Центр в качестве актива получил лучшие наработки трех учреждений, где трудились несколько поколений талантливых врачей и ученых [2].

Становление научной и организационно-методической работы института охраны материнства и детства проходило при деятельном участии выдающихся представителей белорусской медицинской школы академика АН БССР В.А. Леонова, профессоров М.Л. Выдрина, Г.А. Кроля, Г.Л. Дозорцевой, Е.Е. Кацмана, А.С. Левина, Р.Э. Мазо, В.К. Зубовича, Л.Т. Ломако, Г.А. Шишко, О.Н. Харкевич, докторов наук В.М. Шостко, Г.И. Веренич. До Великой Отечественной войны сотрудниками института были защищены 5 диссертационных работ. Научная и организационно-методическая деятельность коллектива института способствовала повышению качества медицинского обслуживания населения, уменьшению заболеваемости и детской смертности в республике, которая к 1940 г. снизилась на 30 % по сравнению с 1913 г. [3].

Ученые стремились получить правовую охрану своих изобретений на протяжении всей истории Центра. Специалисты Белорусского научно-исследовательского института охраны материнства и детства в конце прошлого века получали авторские свидетельства на свои изобретения.

Авторским свидетельством на изобретение являлся документ, подтверждающий права автора на изобретение в СССР. В современной правовой плоскости его заменил патент на изобретение.

Авторское свидетельство, однако, не являлось точной копией патента на изобретение, у этих документов было различное правовое содержание.

Авторское свидетельство только лишь признавало конкретного человека автором изобретения. Но у изобретателя не возникало исключительных прав, а значит, он не мог в полной мере распоряжаться своим изобретением. Авторское свидетельство могло дать право изобретателю получать от государства денежное вознаграждение за возможность использования его изобретения в обороне и других сферах деятельности государства [9].

Закон Союза Советских Социалистических Республик №2213-1 от 13 мая 1991 года был принят в условиях быстроменяющейся политической и экономической, а следовательно, и правовой основы государства. Законодатель отказался от использования в правовой терминологии понятия авторского свидетельства и ввел другое понятие – «патент». Кроме этого, статья 5 Закона 2213-1 уже использует понятие исключительного права, а в самом законе в целом видны прообразные черты современного патентного законодательства.

Через два года – 25 июня 1993 г. вышел Приказ Роспатента, определивший юридическую судьбу авторского свидетельства. Согласно вышеуказанному Приказу, у изобретателей появилась возможность заменить принадлежащие им авторские свидетельства, действовавшие на момент издания Приказа (то есть по которым не истек двадцатилетний срок), на соответствующие патенты с указанием правообладателя. Для того, чтобы иметь возможность обменять имеющееся авторское свидетельство на новый правоустанавливающий документ (патент), необходимо было представить заявление об обмене, при этом действие старых документов (авторских свидетельств) утрачивало юридическую силу.

Одно из первых авторских свидетельств на изобретение – «Способ диагностики неврологических осложнений у новорожденных детей» (автор Качан В.А.) – было получено в 1992 г.

На рисунке показано, как он выглядел. И что интересно, дата приоритета – 1988 год. То есть понятие даты приоритета существовало ещё в прошлом веке и признавалось оно не только за патентом, но и за авторским свидетельством.



Рисунок – Авторское свидетельство

В апреле 1992 г. было создано Государственное патентное ведомство при Совете Министров Республики Беларусь, которое стало основой для формирования многофункциональной и сбалансированной инфраструктуры, способствовало поощрению изобретательской активности и непрерывному укреплению интеллектуального потенциала в Республике Беларусь.

Чуть позже, в начале 2000-х годов, Белорусский научно-исследовательский институт охраны материнства стал правообладателем ряда патентов на уникальные изобретения, которые представляли огромную значимость в сохранении репродуктивного здоровья нашей страны, а также в педиатрии и неонатологии. Среди них патенты на следующие изобретения:

«Способ оценки адаптационных возможностей организма новорожденного ребенка» (2002 г. Калюжин В.Г., Горячко А.Н., Гнедько Т.В., Воскресенская Т.В., Дерюгина О.А., Платонова О.А., Адасько В.И.);

«Способ определения липидного спектра в биологическом материале» (2003 г. Данильчик В.С., Шишко Г.А., Шарихина Т.В.);

«Способ лечения дисбактериоза кишечника у новорожденных и грудных детей» (Шишко Г.А., Корнилова Т.И., Вязова Л.И.);

«Способ получения лейкоцитарной массы» (2004 г. Милько-Черноморец Ю.В., Довбан С.Р., Шилко А.Н.).

С 2004 г. специалисты Республиканского научно-практического центра «Мать и дитя» продолжали получать охрану своих изобретений в национальном патентном ведомстве. Вот некоторые из них:

«Способ лечения гестоза беременных женщин» (2006 г. Сидоренко В.Н., Пискунова И.П., Комар С.Н., Шилко А.Н.);

«Способ контроля эффективности лечения нарушения кровообращения в сетчатке и зрительном нерве» (2008 г., Кардаш О.Н., Зубовская Е.Т.);

«Способ выявления дыхательных нарушений у больного туберкулезом легких» (2009 г., Горбач Л.А.);

«Способ оценки эффективности реабилитации ребенка с двигательными нарушениями» (2011 г. Вильчук К.У., Девялтовская М.Г., Яковлев А.Н., Платонов А.В.);

«Способ прогнозирования риска развития тромбозомболического осложнения у беременной женщины с варикозной болезнью» (2012 г. Вильчук К.У., Харкевич О.Н., Курлович И.В., Зубовская Е.Т., Сергейчик Н.Л.).

Законодательство Беларуси, в отличие от многих зарубежных стран, не запрещает патентную охрану решений, относящихся к способам лечения. Как представляется, этот вопрос лежит не только в этической, но и правовой плоскости, поскольку связан с возможностью отдельных субъектов получать монопольное право на проведение определенного рода операций или применение определенных методов лечения, не допуская их применения другими учреждениями здравоохранения, что можно рассматривать как необоснованное противопоставление интересов патентообладателя интересам общества в целом. При этом следует отметить, что Соглашение ТРИПС в ст. 27(3)(а) прямо предусматривает право государств исключать из числа патентоспособных диагностические, терапевтические и хирургические методы лечения людей или животных [4].

С тех пор, как с 2018 года в нашей стране не патентуются способы лечения, подача заявок учеными Центра сократилась в разы. Пошлина за подачу евразийской заявки значительно превышала выплаты в нашей стране.

Право на изобретение, полезную модель, промышленный образец охраняется государством и удостоверяется патентом. Патент на изобретение, полезную модель, промышленный образец удостоверяет авторство, приоритет изобретения, полезной модели, промышленного образца и исключительное право на их использование [5].

Исключительное право предусматривает использование объекта интеллектуальной собственности и распоряжение им в установленных законом пределах. Правообладатель имеет право по своему выбору разрешать иным лицам использовать объект или запрещать его использование. То есть получить патент – это не значит категорически запретить пользоваться изобретением. Как и происходит в нашей стране, даже запатентованные способы лечения никто не запрещает использовать, а наоборот стараются внедрить их во многих учреждениях здравоохранения.

Таким образом, в нашей стране не патентуются способы лечения, но исследователи прекрасно знают, что с целью патентования методов оказания медицинской помощи белорусские заявители могут обратиться в Евразийское патентное ведомство за выдачей евразийского патента на изобретение. В настоящее время такой патент действует на территории 8 государств-участников Евразийской патентной конвенции, в том числе и на территории Республики Беларусь. Но зачастую проблема состоит в том, что процедура подачи евразийской заявки слишком затянута по времени. Авторы патентов за время рассмотрения могут успеть издать несколько статей или даже защитить диссертацию, а патент так и не будет получен. Это главный аргумент, который заставляет ученых, точнее даже сказать, не заставляет их оформить свои изобретения в виде патента. Но в таких случаях нельзя забывать о дате приоритета. То есть с тех пор, как заявка на изобретение принята национальным ведомством (в случае, если заявка подается напрямую, то евразийским патентным ведомством), право изобретателя уже обозначено и узаконено. После подачи заявки можно смело публиковать статьи по этой теме. Но совсем другая ситуация вырисовывается, если автор выполнит эти действия в обратной последовательности. После того, как автор опубликует статью, то времени на подачу заявки остается не так много, 6 месяцев. По истечении льготного периода при проведении экспертизы статья изобретателя будет основанием для отказа в выдаче патента на его же изобретение.

Получение патента изобретателем знаменует собой одну из главных форм признания его исследовательской, изобретательской деятельности [6].

Патентный портфель организации – наряду с авторскими правами и коммерческой тайной – составляет важнейшую часть ее интеллектуальной собственности. Однако для того, чтобы в должной мере воспользоваться патентным портфелем, необходимо эффективное управление этим корпоративным достоянием, предполагающее способность разбираться в его содержимом, адаптировать его к нуждам организации и вскрывать возможности его коммерциализации. [7]

Но именно возможности коммерциализации в медицине ограничены. Одна из главных задач Центра – улучшение демографических показателей, разработка и реализация основных научных направлений по сохранению и укреплению здоровья женщин и детей. И в этом случае экономический эффект не так очевиден, как в промышленных отраслях.

Основным условием успешного инновационного развития отрасли здравоохранения в настоящее время является совершенствование механизма продвижения результатов научных исследований в практику здравоохранения, а важнейшей составляющей научной и научно-практической работы ученого – внедренческая деятельность. В связи с этим внедрение результатов научных исследований и разработок в практическое здравоохранения становится главным критерием эффективности медицинской науки [8].

Заключение. Получение правовой охраны изобретения, безусловно, важно для автора, и в медицине в том числе. Признание научных разработок интеллектуальной собственностью Центра даёт стимул для дальнейшей работы. Но в здравоохранении Республики Беларусь на первый план выходят другие ценности. И экономический эффект теряет свою значимость, когда речь идет о сохранении репродуктивного здоровья, снижении репродуктивных потерь и, наконец, о спасении жизни беременных женщин и новорожденных.

Литература

1. Рябоволов, В. Интеллектуальная собственность как инструмент устойчивого роста / В. Рябоволов // Наука и инновации. – 2022. – №1(227). – С. 62–66. – EDN FABUES.
2. Научно-популярное издание Республиканский научно-практический центр «Мать и дитя» Министерства здравоохранения Республики Беларусь. – Минск: «Колорград», 2023.
3. Шишко, Г.А. Научно-исследовательскому институту охраны материнства и детства 90 лет / Г.А. Шишко, К.У. Вильчук, С.А. Васильев // Репродуктивное здоровье. Восточная Европа. – 2021. – Т. 11. – №5. – С. 545–556. – DOI 10.34883/PI.2021.11.5.001. – EDN NTIDZM.
4. Лосев, С.С. Актуальные проблемы развития патентного права Республики Беларусь / С.С. Лосев // Вестник Института законодательства и правовой информации Республики Казахстан. – 2016. – №4 (45). – URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/aktualnye-problemy-razvitiya-patentnogo-prava-respubliki-belarus>.
5. Закон Республики Беларусь 16 декабря 2002 г. №160-З «О патентах на изобретения, полезные модели, промышленные образцы».
6. Катыхова, И.М. История патентной деятельности центра / И.М. Катыхова, Т.В. Журавкина // Арбатские чтения: Сборник научных трудов. – Вып. 5. – Москва: Издательство «Знание-М», 2021. – С. 107–123. – DOI 10.38006/00187-092-0.2021.107.123. – EDN AUDNQU.
7. Халапсина, Т.И. Инновации в медицине и общественное здравоохранение / Т.И. Халапсина // Проблемы здоровья и экологии. – 2018. – №1 (55). – С. 75–78.
8. Сачек, М.М. Система внедрения новых медицинских технологий в практическое здравоохранение республики Беларусь и направления ее совершенствования / М.М. Сачек [и др.] // Вопросы организации и информатизации здравоохранения. – 2016. – №4. – С. 3–16.
9. Курбанов, Р.А. История становления и развития права промышленной собственности / Р.А. Курбанов, О.В. Шведкова, А.М. Белялова // Экономика. Право. Общество. – 2015. – №4 (4). – С. 13–23. – EDN ТВНСQU.

HISTORY OF PATENTING INVENTIONS IN THE REPUBLICAN SCIENTIFIC AND PRACTICAL CENTER «MOTHER AND CHILD» AND TOOLS OF MODERN PATENT LAW IN HEALTHCARE OF THE REPUBLIC OF BELARUS (LITERATURE REVIEW)

Makushina N.V.

*Republican Scientific and Practical Center «Mother and Child»
Minsk, Republic of Belarus*

The article talks about the history of patent activity of the Republican Scientific and Practical Center «Mother and Child», about the participation in the inventive work of many of his famous scientific collaborators and doctors who worked at the end of the twentieth century. Information about the obtained copyright certificates and patents is provided, reflecting the main directions of scientific and clinical work over the years in accordance with current problems of demographic safety.

Keywords: invention, utility model, method, copyright certificate, priority, patent, patenting.

Поступила 30.09.2024

УДК 618.414.1

<https://doi.org/10.63030/2307-4795/2024.17.A.17>

КЛИНИЧЕСКИЕ МИФЫ С НИЖНИМ СЕГМЕНТОМ

Малевич Ю.К.

г. Минск, Республика Беларусь

Резюме. Многие клинические представления о нижнем сегменте (НС) оказались ошибочными. НС – не анатомическое, не функциональное образование, а клинический термин. Границы НС, взаимосвязь контракционного кольца со степенью раскрытия шейки матки, патогенез миграции плаценты, гематометры в раннем послеродовом периоде после родов через естественные родовые пути, профилактическое введение спазмолитиков и давление на НС во втором периоде родов, образование «трещин» НС требуют пересмотра в теоретическом контексте и в плане оказания медицинской помощи.

Ключевые слова: нижний сегмент, границы, гиперантефлексия, «трещины».

Введение. Термин (НС) появился в середине 19 века и ассоциировался, в первую очередь, с угрожающим разрывом матки. Следующий всплеск интереса к НС относится к концу 19–20 века, когда стали разрабатываться новые методики кесарева сечения (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. В дальнейшем, 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. У специалистов различного профиля – клиницистов, физиологов, морфологов, теоретиков акушерства и просто «заимствователей» – оказался различный взгляд на НС и его функции, многие из которых не только оказались ошибочными, но и в учебниках, и руководствах навязывались практическим врачам.

Цель работы. Расширить и пересмотреть трафаретные представления о НС.

Материал и методы. 40-летний опыт в ведущих учреждениях, анализ современной литературы, итоги клинико-анатомических конференций, форумов различных масштабов и уровня.

Результаты и их обсуждение. *Контракционное кольцо* – как утверждается в большинстве учебников и руководств [3], образование, делящее матку на два сегмента, верхний и нижний, термин, введенный в практическую литературу Бандлем и ассоциирующийся со специфической формой матки во время угрожающего разрыва матки (песочные часы), не имеет никакого подтверждения. На протяжении нескольких столетий нет ни одного фотодокумента, подтверждающего этот симптом, который ошибочно принимали за переполненный мочевой пузырь, преждевременную отслойку плаценты, расположенную на передней стенке матки, или отек интерстициального миоматозного узла, что мы неоднократно наблюдали в практике. По мнению Савицкого А.Г. [5], «до начала родов матка представлена двумя морфофункциональными отделами – плодовместилищем, оболочку которого составляют оболочки тела матки и её нижнего сегмента, и запирающего сегмента, представленного шейкой матки. С началом родов с помощью контракционного кольца плодовместилище делится на два самостоятельно функционирующих отдела – тело матки и её нижний сегмент. Оболочка тела матки и её нижнего сегмента представлена в основном гладкомышечной тканью, в шейке матки организованная гладкомышечная система полностью отсутствует. Таким образом, в начале родов в матке начинают функционировать три самостоятельных функциональных отдела – тело матки, нижний сегмент и шейка матки. Савицкий А.Г. высказывает мнение, что контракционное кольцо – некий отдельный функциональный механизм, образующийся в родах после формирования активных точек на волокнах миометрия. Однако никаких ни морфологических, ни электронно-микроскопических либо гистохимических подтверждений этой гипотезе не получено.

Перешеек – термин введен гистологом Ашоффом, на основании изучения слизистой оболочки матки и цервикального канала. Согласно его наблюдениям, в перешейке клетки слизистой оболочки имеют признаки как слизистой матки (вплоть до десквамации некоторых участков), так и классической слизистой цервикального канала у наружного зева. По мнению Ашоффа, перешеек – часть шейки матки от внутреннего зева (Мюллер) до гистологического зева по направлению к наружному зеву, а не как, без всяких оснований, трактуется во многих современных учебниках и руководствах, перешеек – выше внутреннего зева, из которого и «формируется, образовывается, разворачивается» (это все синонимы) НС. Наличие «гистологического зева» шейки матки в связи с особенностями гистологии слизистой цервикального канала в настоящее время не получило никакого ни морфологического, ни клинического подтверждения, а утверждение, что гистологический зев – нижняя граница формирующегося в родах НС, очевидно, несостоятельно.

Термин «сегмент» (синонимы – часть, участок) с технической точки зрения – часть шара, отсекаемая от него некой плоскостью, с анатомической – часть органа, обычно отделенная от других частей границей (чаще всего сегменты отделены друг от друга соединительной тканью). Например, сегменты легких, печени, грудины.

В акушерстве известны малый и большой сегменты головки плода (основанные на условной плоскости, проведенной по соответствующему диаметру).

- Поскольку четких границ нижнего сегмента, как анатомического образования, и никаких особенных функций, как функционального образования, в настоящее время нет, становится очевидным, что НС это не анатомическое и не функциональное образование, а как мы отмечали в более ранних публикациях более правильно говорить о *клиническом нижнем сегменте*. НС в современном акушерстве – абстрактен, и он конкретизируется в зависимости от экстренной клинической ситуации, связанной с кровотечениями или необходимостью оказанием неотложной помощи [1].

- Под НС понимают, и эта точка 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 матку, наложение клемм по Бакшееву, выворотах матки, отрывов ее от сводов – НС – *это надвлагалищная часть шейки матки*; При КС, неполных разрывах матки, гематомах, гипотонических кровотечениях, контракционных швах – НС – *нижние участки матки*. Таким образом, бессмысленно, просто невозможно рассуждать о НС без конкретной клинической ситуации.

Известно, что раскрытие шейки матки, ее величина и динамика являются первостепенным объективным критерием для прогноза родов, эффективности лечебных мероприятий, применения обезболивания, родостимуляции, акушерских манипуляций (амниотомия) и т.д. В связи с этим практическое акушерство, кроме влагалищного исследования, самого объективного метода определения степени раскрытия шейки матки, которое нельзя делать бесчисленное количество раз, пыталось изыскать и применять другие методы и способы косвенного определения степени раскрытия шейки матки. К ним относятся способ Роговина – уменьшение расстояния от дна матки до мечевидного отростка в результате контракции и дистракции, и признак Шатца–Унтергергера–Занченко – корреляция степени раскрытия шейки матки с высокой контракционного кольца по отношению к лону в поперечных пальцах. Поскольку нет морфологических признаков контракционного кольца, то и говорить о какой-то связи его расположения и *степенью раскрытия шейки матки* в родах не научно.

Установлено, что нижние отделы матки более тонкие по сравнению с телом и дном матки, а передняя и задняя поверхности неоднородны. В раннем послеродовом периоде сокращение матки в области тела и дна клинически проявляется в виде ассиметричных участков каменной плотности из-за разной толщины мышечного слоя. Очевидно, такого не наблюдается в нижних отделах матки. Такая физиологическая особенность матки на фоне дряблости передней брюшной стенки, особенно у повторнородящих, а также преобладание связок сзади и по бокам, может привести к перегибу матки в раннем послеродовом периоде по типу *гиперантефлексии*. Клинически это проявляется задержкой выделения из плацентарной площадки на фоне хорошего тонуса матки. При этом ставится диагноз *гематометра*, ошибочно за счет спазма в области НС, также ошибочно проводится лечение путем кюретажа и введения спазмолитиков. Такие манипуляции не только нецелесообразны, но и опасны, особенно после КС. «*Гиперантефлексия послеродовой матки*» легко диагностируется путем пальпации дна матки не в области пупка, а над лоном, как бы нависшего над ним. УЗИ легко визуализирует образовавшийся угол между дном и нижними отделами матки, образуя почти дубликатуру. Восстановление оттока лохий при возникшей гиперантефлексии послеродовой матки производится очень просто путем бережного подталкиванием дна матки вверх, в сторону пупка ручными приемами, проводимыми на кушетке, с приподнятым тазовым концом и опорожненным мочевым пузырем, с последующим укреплении брюшной стенки простыней. При поздней диагностике

и образовании больших пристеночных сгустков необходимо в малой операционной захватить раздельно обе губы шейки матки окончательными щипцами, максимально низвести шейку во вход во влагалище, через брюшную стенку оттеснить дно матки в сторону пупка и удалить сгустки крови при помощи большого тугого тампона, введенного в полость матки бережными движениями, напоминающими кюретаж. Применение кюретки или вакуум-аспиратора противопоказано. После манипуляций следует произвести бинтование передней брюшной стенки.

Утверждения о возможном спазме в области НС и введение спазмолитиков с профилактической целью во втором периоде родов – при ведении родов при тазовых предлежаниях или для профилактики ущемления плаценты – не имеют ни морфологических, ни клинических подтверждений и, наоборот, могут негативно отразиться на родовой деятельности, приведя к ее ослаблению или дискоординации в самый ответственный момент изгнания плода [2] и, как следствие, применение чрезмерных тракций при оказании пособия по Цовьянову и, как следствие, возникновения запрокидывания головки и ручек плода, и соответственно физическим воздействиям на нижние отделы матки при головных предлежаниях.

В настоящее время установлено, что кровоснабжение нижних отделов матки гораздо меньше по сравнению с вышележащими и для удовлетворения возрастающих потребностей плода плацента растет и мигрирует из области менее обеспеченных кровотоком в более васкуляризованные. В связи с этим суждение о том, что *миграция плаценты происходит за счет разворачивания НС, не верно*. Кроме того, восприятие за истину механизма миграции плаценты за счет некоего формирования НС, начиная с середины беременности, не только вводит в глубокое заблуждение практических врачей о клиническом понимании значимости НС, его роли в современном акушерстве, но и отвлекает внимание от настоящих причин возникновения предлежания плаценты, делающих непригодными стандартные места в матке для nidации плодного яйца (дистрофические, воспалительные процессы, опухоли и др.), их выявления и по возможности устранения, и всесторонней оценки по мере дальнейшего наблюдения и ведения беременности, выбора времени и способа родоразрешения.

«Бережное давление» медперсоналом с благими целями на область напряженных нижних отделов матки во 2 периоде родов в период изгнания с целью предотвращения обратного движения головки при головных вставлениях и ее преждевременного разгибания – при ягодичных – может привести к единичным или множественным трещинам (неполный разрыв, надрыв) растянутых и напряженных тканей нижнего сегмента (эффект «мелкотреснувшей вазы») из-за преобладания в нем коллагеново-соединительнотканых элементов над мышечными клетками. Это обусловлено вмешательством силы, прилагаемой извне в гармонию разнонаправленности и противодействия тканей нижнего сегмента матки и родового канала продвигающейся головкой и сокращающимся телом матки, что приводит к непредсказуемым деформациям стенки матки на относительно небольших участках, приводящих в итоге к трещинам. Данный вид травмы матки, в частности, упоминался в выступлении на одном из форумов «Мать и дитя» Радзинским В.Е. и диагностировался его коллегами при помощи гистероскопии. Кроме того, можно предположить, что эффект наложения так называемых «стягивающих» (п-образных) швов на нижний сегмент при маточных кровотечениях обусловлен не рефлекторным воздействием (как при шве по Лосицкой), а объясняется механическим захватом в швы большого объема тканей нижнего сегмента вместе с трещинами. В связи с этим уместно одно из видоизмененных выражений классического акушерства: «не только руки, но и мысли прочь от нижнего сегмента во втором периоде родов» [4].

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.
5. Савицкий, А.Г. Биомеханика физиологической родовой схватки / А.Г. Савицкий // Научное обозрение. Медицинские науки. – 2021. – №6. – С. 41–53.

CLINICAL MYTHS WITH THE LOWER SEGMENT

Y.Malevich

Minsk, Republic of Belarus

Many ideas about the lower segment (NS) turned out to be erroneous. The boundaries of the NS, the relationship of the contractile ring with the degree of cervical dilation, the pathogenesis of placental migration, hematometer in the early postpartum period after childbirth through the natural birth canal, preventive administration of antispasmodics and pressure on the NS in the second period of labor, the formation of "cracks" of the NS require revision in the theoretical context and in terms of medical care.

Keywords. Lower segment, border, giperantefleksiya, «cracks».

Поступила 16.09.2024

УДК 618.17:615.83-78

<https://doi.org/10.63030/2307-4795/2024.17.A.18>

ИСПОЛЬЗОВАНИЕ АППАРАТА АУДИОВИЗУАЛЬНОЙ СТИМУЛЯЦИИ «AVS-TM» У ПАЦИЕНТОВ С РЕПРОДУКТИВНЫМИ НАРУШЕНИЯМИ

Мардас А.В., Устинович О.Б., Юдина Н.Н.

*Учреждение здравоохранения
«Городской клинический родильный дом №2»,
г. Минск, Республика Беларусь*

Резюме. Использование новых методов профилактики и лечения репродуктивных нарушений увеличивается с каждым годом. Нами было выявлено снижение показателей депрессивных состояний и тревожности при клиническом применении аудиовизуального воздействия. Исследование, с применением аудиовизуальной стимуляции, проведенное на выборке 75 женщин на базе УЗ «Родильный дом №2», показывает непосредственную связь психологического фактора в лечении репродуктивных нарушений у женщин в возрасте от 29 до 42 лет. Это в свою очередь расширяет возможности коррекции психоэмоционального статуса пациентов с первичным, вторичным бесплодием и способствует повышению результативности проводимого лечения пациентов с репродуктивными нарушениями.

Ключевые слова: аудиовизуальная стимуляция, психологические факторы, репродуктивные нарушения, вспомогательные технологии, эмоциональные расстройства.

Введение. Бесплодие – это заболевание мужской или женской репродуктивной системы, определяемое как отсутствие беременности в течение года и более, несмотря на наличие регулярной половой жизни без предохранения от беременности. Оно может стать причиной значительного стресса, стигматизации и финансовых трудностей и оказывать негативное влияние на психическое и психосоциальное благополучие (ВОЗ, анализ всех исследований по этой теме, опубликованных за период с 1990 по 2021 г). По данным нового доклада, опубликованного Всемирной организацией здравоохранения (ВОЗ), с проблемой бесплодия в течение жизни сталкивается очень большое число людей. Бесплодием страдает около 17,5 % взрослого населения, то есть примерно каждый шестой человек в мире, что свидетельствует о настоятельной необходимости расширения доступа всех нуждающихся к недорогостоящим и высококачественным методам лечения бесплодия. Следует отметить, что новые данные свидетельствуют об отсутствии существенных различий в показателях распространенности бесплодия между разными регионами мира. В странах с высоким, средним и низким уровнем дохода показатели сопоставимы, и это означает, что бесплодие представляет собой серьезную проблему здравоохранения для всех стран и всех регионов.

Аппарат «AVS-TM» применяется для лечения соматоформных, невротических и связанных со стрессом расстройств, а также для профилактического воздействия при психосоциальных и эмоциональных нагрузках, повышения внимания, нормализации сна и работоспособности в условиях лечебно-профилактических учреждений широкого профиля.

Пациенты с репродуктивными нарушениямиотягощены самим фактом переживания бесплодия, невынашивания беременности и имеют длительную историю лечения и неудач [1]. Стыд и чувство вины неизбежны в состоянии бесплодия и невынашивания. К психологическим причинам, приводящим к репродуктивным нарушениям, можно отнести заниженную самооценку, неуверенность в себе, состояние хронической фрустрации. Депрессия, тревога и страх являются же следствием [2]. До 60 % женщин с репродуктивными нарушениями имеют тревожное расстройство. Психологическими последствиями бесплодия и невынашивания беременности являются изменения психоэмоционального состояния женщин [3]. К примеру, при каждой следующей попытке забеременеть в протоколе ЭКО, напряжение усиливается, снижается надежда на успех, падает самооценка, формируется убеждение в том, что невозможно повлиять на ситуацию (синдром выученной беспомощности), снижается доверие к методу лечения и врачам.

Механизмы, ответственные за бесплодие, вызванное стрессом, до конца не изучены. Биологическая взаимосвязь между стрессом и бесплодием обусловлена действием гормонов стресса на уровне коры головного мозга, гипоталамуса, гипофиза и гениталий [5]. Гормоны стресса, такие как катехоламины – адреналин, норадреналин и допамин, и системы гипоталамус–гипофиз–кора надпочечников взаимодействуют с латинизирующим и фолликулостимулирующим гормонами и вмешиваются в процесс овуляции [6]. Стресс усиливает деятельность симпатической нервной системы и мозгового слоя надпочечников, что приводит к повышению уровня адреналина и норадреналина [7].

Современные методы анализа электрической активности мозга позволили установить, что в состоянии бодрствования в мозге присутствуют частоты всех диапазонов, причем чем эффективнее работа мозга, тем большая сохранность колебаний наблюдается во всех диапазонах в симметричных зонах обоих полушарий мозга. Стимуляция левого визуального поля обоих глаз и левого уха вызывает активность правого полушария мозга, а стимуляция правого визуального поля обоих глаз и правого уха вызывает активности левого полушария мозга. Целенаправленное

формирование уровня мозговой активности (активации либо торможения) позволяет использовать аудиовизуальную стимуляцию как в качестве профилактического средства, обеспечивающего повышение адаптационного резерва при эмоциональных и психосоциальных нагрузках у здоровых лиц, так и в качестве лечебной методики в комплексной терапии и реабилитации психических и поведенческих расстройств.

Принципы аудиовизуальной стимуляции

Альфа-волны доминируют в мозге при состоянии расслабления. На ЭЭГ здорового, не находящегося под воздействием стресса, человека альфа-волн всегда много. Недостаток их может быть признаком стресса, неспособности к полноценному отдыху. Люди, пережившие в детстве события, связанные с сильными душевными травмами, имеют подавленную альфа-активность мозга (эффект вытеснения). Аналогичную картину можно наблюдать у людей, страдающих посттравматическим стрессовым расстройством.

Бета-волны связаны с бодрствованием, сосредоточенностью, познанием и в случае их избытка – с беспокойством, страхом и паникой. Недостаток бета-волн связан с депрессией, плохим избирательным вниманием и проблемами с запоминанием информации. Стимуляция мозга в бета-диапазоне позволяет избавиться от депрессивных состояний, повысить уровень осознанности, внимания и кратковременной памяти.

Дельта-волны начинают доминировать, когда человек погружается в сон либо находится в бессознательном состоянии. Имеются данные, что оно может ассоциироваться с глубоким трансовым состоянием. В этом состоянии мозг выделяет наибольшие количества гормона роста, а в организме наиболее интенсивно идут процессы самовосстановления. Также было установлено, что как только человек проявляет действительную заинтересованность в чем-либо, то мощность электрической активности в дельта диапазоне значительно возрастает (наряду с бета-активностью). Стимуляция мозга в дельта диапазоне позволяют, с одной стороны, избавиться от бессонницы, с другой – обеспечить глубокий отдых и ускорить адаптацию.

Тета-волны появляются, когда спокойное, умиротворенное бодрствование переходит в сонливость. Тета-состояние открывает доступ к содержимому бессознательного, творческим идеям. В тета-состояниях человеческий мозг продуцирует больше бета-эндорфинов.

Целью работы является изучить клиническую эффективность применения аудиовизуальной стимуляции с помощью аппарата «AVS-TM» у пациентов в комплексной реабилитации с репродуктивными проблемами.

Материалы и методы. В исследование вошли 75 женщин с первичным, вторичным бесплодием в возрасте от 29 до 42 лет, средний возраст составил $37 \pm 1,62$ года. Всего проведено 230 процедур.

В первую, основную, группу вошли 45 пациентов с первичным, вторичным бесплодием, возраст составил $35 \pm 2,45$ лет, у которых проводилась психологическая коррекция с включением аудиовизуальной стимуляции вместе с использованием психокоррекционных методов (АРТ-терапии, когнитивно-поведенческой терапии, телесно-ориентированной терапии, гештальт-терапии, краткосрочной и семейной терапии).

Во вторую, контрольную группу, вошли 30 пациентов с первичным, вторичным бесплодием, возраст составил $36 \pm 1,7$ лет, которым проводились сеансы психокоррекции без использования аудиовизуальной стимуляции.

Аудиовизуальная стимуляция осуществлялась с помощью аппарата «AVS-TM», производитель «Технология и Медицина 2030» г. Минск. Курс лечения включает от 10 до 15 процедур, длительность одной процедуры составляла от 25 до 45 минут. Режим работы аппарата устанавливается на программу «Релаксация», согласно которой

воздействие волн осуществляется на основных альфа частотах с возвратом в бета диапазон. Либо, для быстрого расслабления, при нехватке времени, стимуляция на частотах 12 и 8 Гц с возвратом к 15 Гц. Стимуляция производится поочередно для правого/левого глаза.

Для статистической обработки данных использовали программу «Statistica-10». Степень различий количественных показателей в группах до и после лечения оценивали по критерию Вилкоксона, достоверность различий между группами после лечения произведена по критерию Манна–Уитни (p). Психологическая диагностика эмоционального состояния у пациентов с первичным, вторичным бесплодием проводилась с использованием Госпитальной шкалы тревоги и депрессии (HADS), опросника Спилбергера-Ханина [3]. А также авторской программы анкетного исследования эмоционального состояния пациента. Все исследования проводились до и после лечения.

Результаты. При оценке результатов были получены следующие данные (рисунок):

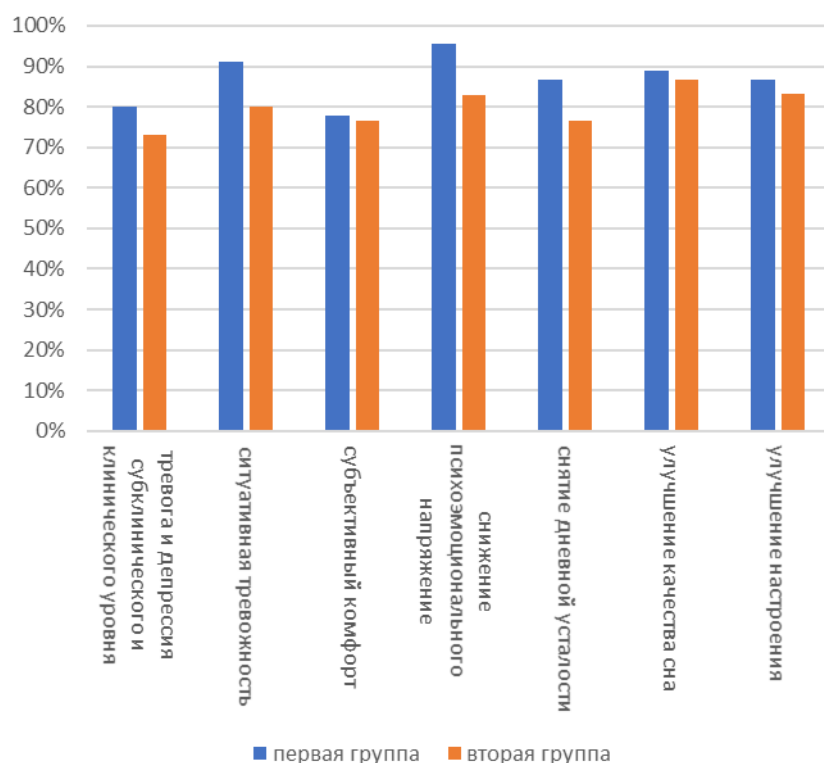


Рисунок – Результаты использования аппарата аудиовизуальной стимуляции «AVS-TM»

- Высокие и низкие показатели ситуативной тревожности по результатам опросника Спилбергера–Ханина были выявлены соответственно у 41 (91 %) пациентов первой группы и у 24 (80 %) пациентов второй группы;
- Депрессия и тревога субклинического и клинического уровня по школе HADS отмечалось у 36 (80 %) пациентов первой группы и у 22 (73 %) пациентов второй группы;
- Снижение психоэмоционального напряжения после проводимого лечения отмечалось у 43 (95,5 %) пациентов первой группы и у 25 (83 %) пациентов второй группы;

- Низкие показатели субъективного комфорта наблюдались у 35 (77,8 %) пациентов первой группы и у 23 (76,6 %) пациентов второй группы, что соответствует эмоциональным нарушениям у пациентов с бесплодием;

- Улучшение качества сна наблюдалось у 40 (88,8 %) пациентов первой группы и у 26 (86,6 %) пациентов второй группы;

- Снятие дневной усталости отмечали 39 (86,6 %) пациентов первой группы и у 23 (76,6 %) пациентов второй группы;

- Улучшение настроения субъективно отмечали у себя 39 (86,6 %) пациентов первой группы и 25 (83,3 %) пациентов второй группы.

Оценка эмоционального состояния в группах после лечения показала улучшение показателей и в основной группе, и в контрольной, но в разной степени выраженности.

Оценка динамики показателей ситуативной и личностной тревожности с помощью опросника Спилбергера-Ханина выявила значимое снижение медиан у пациентов первой группы ($p < 0,001$).

На фоне проводимого лечения наблюдается снижение значения медиан по шкале тревоги HADS ($p < 0,005$), более значимое снижение в первой группе.

Значимое изменение индекса субъективного комфорта было выявлено у пациентов первой группы ($p < 0,001$).

Заключение. У первой группы пациентов отмечается снижение показателей депрессивных состояний и тревожности при клиническом применении аудиовизуального воздействия. Это в свою очередь расширяет возможности коррекции психоэмоционального статуса пациентов с первичным, вторичным бесплодием.

Таким образом, пациенты с первичным, вторичным бесплодием находятся под воздействие стрессовой ситуации высокой интенсивности, переживают тревогу высокого уровня и испытывают сильное психоэмоциональное напряжение, ввиду поиска стратегии выхода из состояния бесплодия.

Сочетание аудиовизуальной стимуляции и методов психокоррекции повышает толерантность к психологическим нагрузкам и способность справиться со стрессом перед предстоящим экстракорпоральным оплодотворением. Также следует отметить, что данное сочетание позволило снизить тревожность, улучшить настроение, снизить психоэмоциональное напряжение, улучшить качество сна.

Таким образом, использование аппарата аудиовизуальной стимуляции способствует повышению результативности проводимого лечения пациентов с репродуктивными нарушениями.

Литература

1. Добряков, И.В. Страхи и фобии беременных женщин / И.В. Добряков // Материнство. Психолого-социальные аспекты (норма и девиация): Материалы Всероссийской научно-практической конференции, Иваново – Плещ, 6–9 сентября 2002 г. – Иваново: Ивановский государственный университет, 2002.
2. Добряков, И.В. Перинатальная семейная психотерапия / И.В. Добряков // Системная семейная психотерапия / Под ред. Э. Г. Эйдемиллера. – СПб.: Питер, 2002.
3. Ассанович, М.А. Клинико-психологические методики оценки тревоги, депрессии, невротических состояний: практикум для студентов медико-психологического факультета и врачей / М.А. Ассанович. – Гродно: ГрГМУ, 2013. – 120 с.
4. Филиппова, Г.Г. Нарушения репродуктивной функции и их связь с нарушениями в формировании материнской сферы / Г.Г. Филиппова // Журнал практического психолога. – М., 2003. – С. 83–109.
5. Halbreich, U. Hormonal Modulation of Brain and Behavior / U. Halbreich. – Washington: Am. Psychiatric Press, 1997.
6. Luteinizing hormone pulse characteristics in depressed women / W.H. Meller [et al.] // Am. J. Psychiatry. – 1997. – Vol. 154. – P. 1454–1455.
7. Jensvold, M.F., Halbreich, U., Hamilton, J.A. Psychopharmacology and Women: Sex, Gender, and Hormones / M.F. Jensvold [et al.]. – Washington: Am. Psychiatric Press, 1996.

USE OF AN AUDIOVISUAL STIMULATION DEVICE «AVS-TM» IN PATIENTS WITH REPRODUCTIVE DISORDERS

Mardas A.V., Ustinovich O.B., Yudina N.N.

*City clinical maternity hospital №2,
Minsk, Republic of Belarus*

The relevance of the topic of introducing new methods of prevention and treatment of reproductive disorders is grows every year. The study conducted on a sample of 75 women at the «City clinical maternity hospital №2» shows a direct connection of the psychological factor in the treatment of reproductive disorders in women aged 29 to 42 years. We have found a decrease in the rates of depression and anxiety with the clinical use of audiovisual influence. This, in turn, expands the possibilities for psycho-emotional status correction patients with primary and secondary infertility and helps to increase the effectiveness of treatment for patients with reproductive disorders.

Keywords: audiovisual stimulation, psychological factors, reproductive disorders, auxiliary technologies, emotional disorders.

Поступила 30.08.2024

УДК 618.14/.15-007.21:618.14-006.36

<https://doi.org/10.63030/2307-4795/2024.17.A.19>

МНОЖЕСТВЕННАЯ МИОМА В СОЧЕТАНИИ С СИНДРОМОМ МАЙЕРА–РОКИТАНСКОГО–КЮСТЕРА–ХАУЗЕРА: КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

Марковская Т.В., Ершова Л. И., Скрыпник М.И., Карпович Е.Г.

*Государственное учреждения
«Республиканский центр медицинской реабилитации и бальнеолечения»,
г. Минск, Республика Беларусь*

Резюме. Синдром Майера–Рокитанского–Кюстера–Хаузера (МРКХ) характеризуется врожденной аплазией матки и верхних двух третей влагалища, имеет женский кариотип 46 XX и частоту встречаемости 1 на 5000 новорожденных девочек. В настоящей статье представлен редкий случай сочетания синдрома МРКХ с самой распространенной гинекологической патологией миомой матки. Отсроченная диагностика образования в малом тазу у пациентки с пороком развития внутренних половых органов привели к росту опухоли и расширению хирургического доступа на этапе оперативного лечения.

Ключевые слова: синдром Майера–Рокитанского–Кюстера–Хаузера, миома матки, аплазия матки и влагалища.

Введение. Среди пороков развития половых органов у женщин, ассоциированных с первичной аменореей без задержки развития вторичных половых признаков, особый интерес представляет синдром МРКХ. Выделяют два варианта синдрома МРКХ: тип I, при котором наблюдается изолированная аплазия матки и влагалища, и тип II, при котором имеют место сочетание пороков развития половой, мочевой и костной систем (MURCS (Mullerian Renal Cervico-thoracic Somite anomalies)) [1]. Во всех случаях при

аплазии матки и влагалища, независимо от степени развития рудиментов матки, имеются маточные трубы и яичники нормальных размеров [2]. При этом в яичниках происходит нормальный фолликулогенез, овуляция и образование желтых тел. Кроме отсутствия менструации и редких овуляторных болей женщину может больше ничего не беспокоить. Также у 40 % пациенток имеются пороки развития мочевыделительной системы: аплазия почки, подковообразная почка, удвоение мочеточников [3]. При синдроме МРКХ отмечается женский фенотип с нормальным развитием молочных желез [4]. Считают, что синдром наследуется по аутосомно-рецессивному типу, но ответственный ген до сих пор не идентифицирован [1].

Миома матки является доброкачественной, моноклональной, капсулированной опухолью, происходящей из гладкомышечных клеток тела и шейки матки. У женщин репродуктивного возраста частота данной патологии может достигать 30–35 %. Миома матки является одной из главных причин экстирпации репродуктивного органа у женщин во многих странах мира. Эта доброкачественная опухоль матки имеет ряд определений: миома, фиброма, фибромиома, а также лейомиома [5].

Цель работы: ознакомить акушеров-гинекологов, гинекологов-эндокринологов, онкологов с реальной возможностью возникновения и прогрессирования множественной миомы у пациенток с МРКХ-синдромом.

Материалы и методы. В основу нашей работы положены материалы изучения литературных данных, а также проанализированный частный случай развития множественной миомы у пациентки с синдромом МРКХ. В настоящей публикации мы представили уникальный случай диагностированного нами образования в малом тазу у молодой женщины с аплазией матки и верхней трети влагалища в анамнезе, которая обратилась к нам в ГУ «Республиканский центр медицинской реабилитации и бальнеолечения». Публикация клинического случая осуществлена с информированного согласия пациентки. В подготовку настоящей статьи авторы сделали эквивалентный вклад и заявили об отсутствии конфликта интересов.

Результаты и их обсуждение. Кроме классических проявлений синдрома МРКХ в литературных источниках имеются данные о сочетании его с другими редкими синдромами, что значительно усложняет диагностику и лечение данных пациентов. Так, были описаны отдельные случаи МРКХ с транспозицией внутренних органов, аномалией Денди–Уокера (порок развития головного мозга, для которого характерна триада симптомов – гипотрофия или аплазия червя мозжечка и/или полушарий мозжечка, кисты задней черепной ямки, гидроцефалия разной степени), синдромом Меккеля–Грубера (летальное аутосомно-рецессивное заболевание нервной системы, характеризующееся триадой симптомов: затылочное энцефалоцеле, поликистоз почек и постакиальная полидактилия), синдромом Барде–Бидля (редкое аутосомно-рецессивное заболевание из группы цилиопатий, имеющее полиморфные клинические симптомы, включая дистрофию сетчатки, ожирение, полидактилию, задержку психического развития, гипогонадизм, дисфункцию почек), синдромом Корнелии де Ланге (наследственное заболевание, проявляющееся умственной отсталостью и множественными аномалиями развития), синдромом Холт–Орама (наследственное генетическое заболевание, поражающее развитие верхних конечностей и сердца) или синдромом Маккьюсика–Кауфмана (аутосомно-рецессивное заболевание, характеризующееся полидактилией, врожденными пороками сердца и гидрометрокольпосом), а также с трихоринофалангеальным синдромом, для которого характерны тяжелые черепно-лицевые и скелетные аномалии [1].

В доступных литературных источниках описаны случаи сочетания синдрома МРКХ с пороками развития слухового нерва, сердца (тетрада Фалло), а также взаимосвязь МРКХ-синдрома и шизофрении параноидного типа [2].

Синдром МРКХ сочетается и с другими гинекологическими заболеваниями: миомой матки, опухолевидными образованиями яичников, а также с эндометриозом. Согласно данным Л.В. Адамян и др., частота МРКХ-синдрома в сочетании с эндометриозом составляет 33–56 %. Так, авторы данной публикации отмечают, что при МРКХ-синдроме возможны различные анатомо-морфологические варианты и считают, что синдром МРКХ относится к I классу классификации пороков развития матки и влагалища, предложенной Л.В. Адамян и соавторами (2014). Данная классификация разработана на основании их собственных наблюдений с использованием хирургических методов лечения у 2023 пациенток с аномалиями матки и влагалищ за период 1992–2015 гг. Согласно данной классификации I класс представлен аплазией матки и влагалища с вариантами наличия маточных рудиментов в виде тяжей и валиков, а также функционирующих маточных рудиментов [2]. Так, в соответствии с данными Л.В. Адамян и соавторов, у пациентов с синдромом МРКХ в 20 % случаев определяется внутренний эндометриоз маточных рудиментов, независимо от наличия в них функционирующего эндометрия [2].

Клинический случай. Пациентка А., 34 года, обратилась к нам на консультативный прием в ГУ «Республиканский центр медицинской реабилитации и бальнеотерапии». Молодая женщина жалоб не предъявляла. Из анамнеза известно, что в 2018 году проведено цитогенетическое обследование с консультацией генетика и ультразвуковым исследованием органов малого таза (УЗИ ОМТ) по поводу первичной аменореи. Согласно УЗИ ОМТ выявлены аплазия матки, шейки и верхней трети влагалища при наличии обоих яичников. Цитогенетическое обследование подтвердило женский кариотип 46 XX, установлен диагноз синдром МРКХ. В 2019 году пациентке выполнялось УЗИ ОМТ, в результате которого было диагностировано образование малого таза и предположительно тератома правого яичника при аплазии матки, шейки и верхней трети влагалища. Также в 2019 году на этапе предоперационной подготовки были выполнены функциональная колоноскопия и фиброгастродуоденоскопия. Со стороны толстого кишечника патологии не выявлено, диагностирована эритематозная гастропатия 0–1 степени. Далее пациентка обратилась уже к нам только спустя 4 года 17 октября 2023 года.

Из анамнеза жизни перенесла гепатит А в детстве и псориаз, операций не было, не курит, онкологический и аллергологический анамнезы неотягощены. Из анамнеза заболевания первичная аменорея с уточненным диагнозом – синдром МРКХ. Объективные данные: рост 160 см, вес 71 кг, ИМТ 27,73 кг/м², АД 110/70 мм. рт. ст. на обеих руках. Состояние удовлетворительное, конституция нормостеническая, телосложение женское, кожа и видимые слизистые розовые, молочные железы симметричные, сформированы, кожа, соски и ареолы чистые, мягкие, безболезненные, отделяемого из сосков нет.

Локальный статус: наружные половые органы развиты правильно, оволосение по женскому типу, большие и малые половые губы, клитор правильного строения, уретра при пальпации безболезненная, слизистая вульвы розовая, половая щель сомкнута, выводные протоки больших желез преддверия влагалища и парауретральные ходы чистые. При осмотре в зеркалах: влагалище укорочено до 1/3 с опущением передней стенки 1 степени, шейка матки отсутствует, слизистая влагалища розовая, бели молочные. При влагалищном осмотре: влагалище – слепой мешок, матка отсутствует, в малом тазу по средней линии пальпируется объемное образование до 9 см в диаметре плотной бугристой консистенции безболезненное, не связанное с влагалищем, в области левых придатков пальпируется плотное по структуре образование до 4 см в диаметре, область придатков справа без особенностей, пальпация безболезненная. При ректальном осмотре ампула прямой кишки на расстоянии 8 см свободна, стенки гладкие.

При УЗИ ОМТ нами обнаружено: матка и шейка не дифференцируются, правый яичник четко не визуализируется, в области правых придатков визуализируется правая почка, левый яичник 22 мм×16 мм×18 мм, объем 3,3 сантиметра кубических, контуры четкие, ровные, мелкофолликулярный, в области левых придатков визуализируется гипоехогенное неоднородное по структуре образование 53×29 мм, при ЦДК индекс васкуляризации (ИБ) 4. В малом тазу по средней линии визуализируется гипоехогенное образование 85×51 мм, дольчатой структуры, неоднородное, с неровным наружным контуром, при ЦДК ИБ 4. Заключение: Объемное образование малого таза. Опухоль правого яичника? Дистопия правой почки. ORADS4.

Учитывая анамнез, данные предшествующих обследований, данные локального статуса и УЗИ нами поставлен диагноз: Объемное образование малого таза. Опухоль правого яичника? Синдром Майера–Рокитанского–Кюстера–Хаузера. Опущение передней стенки влагалища 1 степени. Дистопия правой почки. С целью уточнения диагноза и предоперационной подготовки нами были даны следующие рекомендации: обследование желудочно-кишечного тракта (УЗИ ОБП, ФГДС, ФКС), магнитно-резонансная томография (МРТ) органов малого таза с контрастированием, обследование на онкомаркеры (CA 125, HE -4, CA 72-4, СЕА, АФП).

В результате МРТ от 13.03.2023 диагностировано множественное узловое образование матки в виде конгломерата общим размером с 4,6×5,7×5,3 см до 7,4×9,7×13 см. Образования неоднородной структуры, с узловыми контурами, с гипоинтенсивными включениями на T2-ВИ, с гетерогенным накоплением контрастного вещества, с центральными дефектами контрастирования (преимущественно в наибольшем узле размерами 6,5×7,4 см), с ограничением диффузии. Конгломерат плотно прилежит к левому яичнику, размеры последнего 2,6×1,8 см, к левому мочеточнику, деформирует и смещает вправо мочевой пузырь. Стенки мочевого пузыря не утолщены. Правый яичник размерами 1,9×2,9 см. В правой подвздошной области визуализируется почка размерами 9,2×6,8×5,0 см. Стенки прямой кишки не изменены. Пресакральная и мезоректальная клетчатка не изменены. Костно-деструктивные изменения не выявлены. Заключение: Образование матки. Злокачественный характер изменений не исключен.

Учитывая анамнез, данные УЗИ ОМТ, МРТ пациентка была госпитализирована в ГУ «Республиканский научно-практический центр онкологии и медицинской радиологии им. Н.Н. Александрова», где ей было проведено полное клинико-лабораторное обследование. При компьютерной томографии ОГК и ОБП патологии и убедительных данных в пользу mts не получено. Лабораторные показатели крови и мочи в пределах возрастной нормы. 11 апреля 2024 была выполнена срединная лапаротомия с обхождением пупка, гистерэктомия с левосторонней аднексэктомией, правосторонней тубэктомией. Предварительный диагноз после оперативного лечения при направлении на патоморфологическое исследование: Множественная миома матки. Suspici SA матки. Синдром МРКХ. Результаты гистологического исследования были следующие: шейка матки – 4 лейомиомы, экзоцервикс и эндоцервикс не обнаружены в связи с резкой атрофией шейки матки. Левая маточная труба нормального строения, в левом яичнике атретичные фолликулы. Правая маточная труба нормального строения. 8 лейомиом тела матки, полость матки и эндометрий не обнаружены вследствие облитерации.

Послеоперационный период протекал без особенностей, пациентка А. была выписана на 10-е сутки с заключительным диагнозом: Множественная миома матки. Синдром МРКХ. Состояние после гистерэктомии с левосторонней аднексэктомией, правосторонней тубэктомией 11 04 2024. Эритематозная гастропатия. ВАМП: тазовая дистопия правой почки. Киста левой почки.

К нам пациентка А. вернулась 24 мая 2024 года для УЗИ ОМТ. В настоящее время женщина жалоб не предъявляет и ведет обычный образ жизни. При УЗИ ОМТ нами

получено: матка, шейка, левые придатки отсутствуют. Правый яичник у верхнего полюса правой почки 26×17×21 мм объемом 4,83 см. куб., контуры четкие, ровные, эхоструктура фолликулярная. Свободной жидкости в малом тазу нет. В области правых придатков визуализируется правая почка. Заключение: Объемных образований в малом тазу не выявлено. ORADS 1. Дистопия правой почки. Рекомендовано: наблюдение уролога, акушера-гинеколога, УЗИ ОМТ контроль через 6 месяцев.

Таким образом мы пришли к выводу, что у нашей пациентки синдром МРКХ характеризовался наличием рудиментов матки и шейки с функционирующими рецепторами, что привело к росту множественной миомы под воздействием половых гормонов, вырабатываемых полноценными яичниками.

Заключение. Описанный нами клинический случай представляет общий интерес для ряда смежных специалистов, которые встречаются с пациентами на этапе первичной диагностики при первичной аменорее. При анализе вышеизложенного материала мы пришли к заключению, что синдром МРКХ является многофакторным заболеванием, причинами которого могут быть различные генетические полиморфизмы, наследственность, а также гормональные воздействия на эстрогеновые и прогестероновые рецепторы. Точная диагностика врожденных пороков и аномалий развития половой системы должна включать не только цитогенетическое и ультразвуковое исследование, но и в обязательном порядке МРТ – диагностику, которая позволяет оценить размеры и внутреннюю структуру маточных рудиментов, уточнить наличие или отсутствие функционирующего эндометрия, а также определить морфологические варианты пороков смежных органов. Мультидисциплинарный подход и своевременное обнаружение сочетания аномалий половых органов у девочек позволит не только установить диагноз, но и предвидеть варианты развития другой гинекологической патологии.

Литература

1. Батырова, З.К. Редкий случай сочетания трихоринофалангеального синдрома и синдрома Майера-Рокитанского-Кюстера-Хаузера / З.К. Батырова [и др.] //Вестник РГМУ. – 2023. – №3. – С. 17–22.
2. Адамян, Л.В. Аплазия матки и влагалища (синдром Майера-Рокитанского-Кюстера-Хаузера) в сочетании с эндометриозом: нерешенные аспекты этиологии и патогенеза (обзор литературы) / Л.В. Адамян [и др.] // Проблемы репродукции. – 2016. – Т. 22(3). – С. 8–14.
3. Гинекологическая эндокринология. Клинические лекции /И.Б. Манухин [и др.]. – 4 изд., перераб. и доп. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2019. – 304 с.: ил. – (Серия «Библиотека врача-специалиста»).
4. Диагностика и лечение пациентов с эндокринными заболеваниями гипофиза, надпочечников, гонад (взрослое население): клинический протокол: утв. постановлением М-ва здравоохранения Респ. Беларусь от 21.06.2021 №85.
5. Гинекология: национальное руководство под ред. Г.М. Савельевой [и др.]. – 2-е изд., перераб. и доп. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2019. – 1008 с.

MULTIPLE FIBROID IN COMBINATION WITH SYNDROME MAYER–ROKITANSKY–KÜSTER–HAUSER: CLINICAL CASE

Markovskaya T.V., Ershova L.I., Skrypnik M.I., Karpovich E.G.

*State Institution «Republican Center for Medical Rehabilitation and Balneotherapy»,
Minsk, Republic of Belarus*

Mayer–Rokitansky–Küster–Hauser syndrome (MRKH) is characterized by congenital aplasia of the uterus and upper two-thirds of the vagina, has a female karyotype of 46 XX and an incidence of 1 in 5000 newborn girls. This article presents a rare case of a combination of MRKH syndrome with the most common gynecological pathology, uterine fibroids. Delayed

diagnosis of a mass in the pelvis in a patient with a malformation of the internal genital organs led to tumor growth and expansion of surgical access at the stage of surgical treatment.

Keywords: Mayer-Rokitansky-Küster-Hauser syndrome, uterine fibroids, aplasia of the uterus and vagina.

Поступила 12.09.2024

УДК 617.77-007.2-056.7:618

<https://doi.org/10.63030/2307-4795/2024.17.A.20>

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ ВРЕС-СИНДРОМА В ПРАКТИКЕ ВРАЧА-АКУШЕРА-ГИНЕКОЛОГА

Матач Е.А., Мурза Т.А.

Государственное учреждение

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

г. Минск, Республика Беларусь

Резюме. Синдром «Блефарофимоз-птоз-обратный эпикант» (blepharophimosis-ptosis-epicanthus inversus syndrome) – ВРЭС – заболевание, характеризующееся пороками развития век: птозом, блефарофимозом и наличием обратного эпиканта или телеканта. Встречаются варианты ВРЭС, сопровождающиеся синдромом преждевременного истощения яичников. Зачастую у пациенток с ПНЯ возникают сложности с наступлением беременности, а нередко – бесплодие, как следствие преждевременного снижения функции яичников. Для оценки овариального резерва таким пациенткам стоит рекомендовать измерение уровня ФСГ и АМГ независимо от УЗ-картины органов малого таза.

Ключевые слова: блефарофимоз-птоз-обратный эпикантус-синдром, генетический синдром, FOXL2, преждевременная недостаточность яичников.

Введение. Преждевременная недостаточность яичников (ПНЯ), согласно руководству Европейского общества репродукции человека и эмбриологии (англ. European Society of Human Reproduction and Embryology, ESHRE), представляет из себя симптомокомплекс, проявляющийся олиго/аменореей в течение 4 месяцев и уровнем фолликулостимулирующего гормона (ФСГ) свыше 25 МЕ/мл у женщин в возрасте до 40 лет. Распространенность в мире составляет 1,1–3,7 %, по данным различных авторов [1]. Из-за дефицита эстрогенов пациентки с ПНЯ сталкиваются с проблемами с наступлением беременности в репродуктивном периоде. В более позднем возрасте пациентки с ПНЯ сталкиваются с повышенным риском развития сердечно-сосудистых заболеваний, более высокой частотой переломов из-за снижения минеральной плотности костей, нарушением когнитивной функции, проблемами в сексуальной жизни, а также повышенным риском преждевременной смертности. Несмотря на современные диагностические возможности, более чем в 50 % случаев выявить причину ПНЯ не удастся. Среди установленных этиологических причин возникновения спонтанной ПНЯ выделяют:

- хромосомные и генетические аномалии,
- инфекционно-токсические агенты,
- факторы окружающей среды,
- аутоиммунную патологию,
- ятрогенную.

Генетический фактор развития ПНЯ удается установить порядка у 20–25 % пациенток. ПНЯ может быть изолированным (несиндромным) или являться частью генетического синдрома, например, как в ситуации BPES-синдромом. Это состояние, характеризующееся пороками развития век: птозом, блефарофимозом и наличием обратного эпиканта или телеканта. BPES у женщин может сопровождаться синдромом преждевременного истощения яичников и связанным с ним бесплодием (BPES тип 1), однако часть женщин с данным синдромом имеет нормальную фертильность (BPES тип 2).

Клинический случай. На прием обратилась пациентка Ж., 2005 г.р. с вопросом о дальнейшей тактике ведения, учитывая выставленный диагноз ПНЯ. При осмотре обратил на себя внешний вид пациентки: сужение глазной щели (блефарофимоз), широко расположенные глаза (телекант), нависшие верхние веки (птоз), восходящая складка кожи с внутренней стороны нижних век (обратный эпикант).

Из анамнеза: родилась доношенной 3200 г. Менархе в 14 лет, менструации нерегулярные, с задержками до 6 месяцев, на фоне приема дюфастона цикл 28 дней. Росла и развивалась согласно возрасту. Травмы, операции отрицает.

При обращении на руках результаты гормонального и инструментального обследования: АМГ 0,366 нг/мл, ФСГ 26,92 мМЕ/мл, ЛГ 15,24 мМЕ/мл; УЗИ органов малого таза заключение: мультифолликулярные яичники. Результаты общеклинических исследований без особенностей.

Наружные половые органы развиты правильно, по женскому типу. При гинекологическом осмотре в зеркалах и бимануально – без особенностей.

При проведении УЗИ органов малого таза в первый день цикла отмечено наличие в яичниках множественных антральных фолликулов от 2 до 7 мм, более 20 в каждом яичнике, наслаивающихся друг на друга, эндометрий линейный. Обращает на себя внимание несоответствие уровня АМГ ультразвуковой картине яичников (рисунок 1).

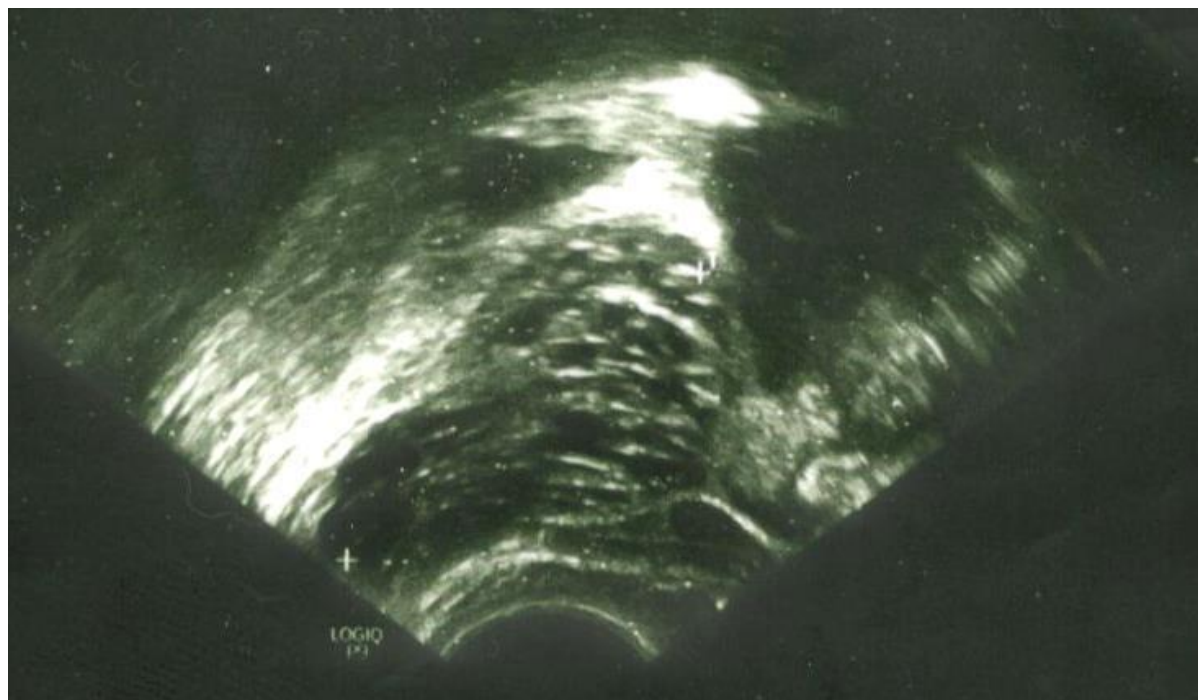


Рисунок 1 – Ультразвуковая картина яичника при BPES-синдроме

Пациентке рекомендовано: консультация генетиков, кариотипирование, определение количества CGG-повторов в гене FMR-1, определение АТ к стероидпродуцирующим клеткам надпочечников или 21-гидроксилазе, АТ-ТПО, ТТГ, липидограмма, гликированный гемоглобин, консультация репродуктолога, банкинг ооцитов.

Получены следующие результаты: Кариотип 46, XX. Один аллель с числом повторов GGG в гене FMR 1–31, результат интерпретирован как вариант нормы. Консультирована генетиком. ТТГ 1,497 мЕд/л, АТ-ТПО 5,78 мМЕ/мл (норма). HbA1c 5 %, липидограмма – норма.

После изучения данных литературы клинически был выставлен диагноз Блефарофимоз-птоз-обратный эпикантус-синдром (blepharophimosis-ptosis-epicanthus inversus syndrome – BPES). В пользу данного синдрома свидетельствуют специфический внешний вид пациентки и характерный внешний вид яичников при ультразвуковом исследовании в сочетании с низким АМГ.

BPES-синдром – это генетическое заболевание, которое встречается реже чем 1 случай на 50 000 родов. В половине случаев мутация носит спорадический характер (что похоже имело место у данной пациентки без семейной истории синдрома), у остальных 50 % – наследуется как аутосомно-доминантное состояние [2].

В литературе встречается упоминание о двух генетических вариантах BPES [3].

BPES I:

- встречается чаще,
- передается мужчиной,
- при передаче женщине помимо офтальмологических симптомов развивается ПНЯ с гипергонадотропным гипогонадизмом и, как следствие, первичная или вторичная аменорея и бесплодие.

BPES II:

- может передаваться и от мужчины, и от женщины,
- проявляется только комплексом офтальмологических и фациальных симптомов без ПНЯ у женщин.

Молекулярно-генетической основой синдрома является мутация гена *FOXL2*. У пациентов с BPES (с наличием или отсутствием преждевременного истощения яичников) встречаются различные варианты мутаций гена *FOXL2*. Однако, встречается как развитие BPES без мутации гена *FOXL2*, так и наличие пмутации гена *FOXL2* без развития BPES [4, 5, 6, 7, 8]. Таким образом, цитогенетическое исследование в диагностике и подтверждении BPES имеет весьма ограниченную ценность и не может быть рекомендовано для использования в рутинной клинической практике.

Заключение

Наличие или отсутствие мутации гена *FOXL2* у пациенток с диагностированным ПНЯ не влияет на дальнейшую тактику их наблюдения.

Пациенток, имеющих комплекс офтальмологических и фациальных симптомов, специфических для блефарофимоз-птоз-обратный эпикант-синдрома, следует относить к группе высокого риска по развитию ПНЯ. Им стоит рекомендовать оценку ФСГ и АМГ независимо от их репродуктивных планов в настоящее время, наличия или отсутствия проблем с менструальным циклом.

Иметь ввиду особенность УЗ-картины органов малого таза у пациенток с BPES-синдромом и ПНЯ, которая может вводить в заблуждение относительно овариального резерва: мультифолликулярная структура при УЗИ и сниженный реальный овариальный резерв.

При консультировании таких пациенток следует обращать их внимание на возможное развитие ПНЯ, необходимость своевременной реализации репродуктивных планов либо обращение к протоколам ВРТ для криоконсервации ооцитов/эмбрионов.

Аутосомно-доминантный путь передачи несет в себе риск передачи синдрома своему ребенку в 50 % случаев.

При развившейся ПНЯ требуется проведение заместительной гормональной терапии минимум до возраста естественной менопаузы.

Литература

1. ESHRE/Evidence-based GUIDELINE: Premature ovarian insufficiency 2024. – <https://www.eshre.eu/Guidelines-and-Legal/Guidelines/Management-of-premature-ovarian-insufficiency.aspx>.
2. Тихаева, К.Ю., Ткаченко, Л.В., Рогова, Л.Н. Блефарофимоз-птоз-эпикантус-синдром в практике врача-акушера-гинеколога клиники репродукции / К.Ю. Тихаева [и др.] // Проблемы репродукции. – 2021. – 27(1):67–70. – <https://doi.org/10.17116/repro20212701167>.
3. Zlotogora, J., Sagi, M., Cohen, T. The blepharophimosis, ptosis, and epicanthus inversus syndrome: delineation of two types / J. Zlotogora [et al.] // American Journal of Human Genetics. – 1983. – 35(5):1020–1027.
4. Shi, F., Ding, S., Zhao, S., Han, M., Zhuang, Y., Xu, T., Wu, X. A piggy- Bac insertion disrupts Foxl2 expression that mimics BPES syndrome in mice / F. Shi [et al.] // Human Molecular Genetics. – 2014. – 23(14):3792–3800. – <https://doi.org/10.1093/hmg/ddu092>.
5. Щагина, О.А., Демина, Н.А., Бессонова, Л.А., Бескоровайная, Т.С., Поляков, А.В. Мутации гена FOXL2 при синдроме «Блефарофимоз-птоз-обратный эпикант» / О.А. Щагина [и др.] // Медицинская генетика. – 2019. – 18(8):17–20. – <https://doi.org/10.25557/2073-7998.2019.08.17-20>.
6. Smith, A., Fraser, I.S., Shearman, R.P., Russell, P. Blepharophimosis plus ovarian failure: a likely candidate for a contiguous gene syndrome / A. Smith [et al.] // Journal of Medical Genetics. – 1989. – 26(7):434–438. – <https://doi.org/10.1136/jmg.26.7.434>.
7. Xue, M., Zheng, J., Zhou, Q., Hejtmancik, J.F., Wang, Y., Li, S.. Novel FOXL2 mutations in two Chinese families with blepharophimosis-ptosis-epicanthus inversus syndrome / M. Xue [et al.] // BMC Medical Genetics. – 2015. – 16:73. – <https://doi.org/10.1186/s12881-015-0217-7>.
8. Yang, Y., Yang, C., Zhu, Y., Chen, H., Zhao, R., He, X., Tao, L., Wang, P., Zhou, L., Zhao, L., Tu, M., Dong, Z., Chen, H., Xie, Z. Intragenic and extragenic disruptions of FOXL2 mapped by whole genome low-coverage sequencing in two BPES families with chromosome reciprocal translocation / Y. Yang [et al.] // Genomics. – 2014. – 104(3):170–176. – <https://doi.org/10.1016/j.ygeno.2014.07.010>.

A CLINICAL CASE OF BPES SYNDROME IN THE PRACTICE OF AN OBSTETRICIAN-GYNECOLOGIST

Matach E.A., Murza T.A.

*Republican Scientific and Practical Center «Mother and Child»,
Minsk, Republic of Belarus*

Blepharophimosis-ptosis-reverse epicanthus syndrome (BPES) is a disease characterized by malformations of the eyelids: ptosis, blepharophimosis and the presence of reverse epicanthus or telecanthus. BPES in women may be accompanied by the syndrome of premature ovarian insufficiency and related infertility. They should recommend an AMH assessment regardless of the ultrasound picture of the pelvic organs.

Keywords: Blepharophimosis, ptosis, epicanthus inversus syndrome, genetic syndrome, FOXL2, premature ovarian insufficiency.

ОСОБЕННОСТИ ЛЕЧЕНИЯ ТРОМБОЦИТОПЕНИИ У БЕРЕМЕННЫХ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

Мирончик М.И., Курлович И.В., Зубовская Е.Т.

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

Резюме. В статье представлен обзор литературы за последние 10 лет по вопросу лечения тромбоцитопении у беременных. Изложены актуальные методы терапии и основные принципы при выборе тактики ведения.

Ключевые слова: тромбоциты, тромбоцитопения, беременность.

Тромбоциты представляют собой безъядерные элементы крови, главной функцией которых является обеспечение полноценного гемостаза в кровяном русле организма человека. Одной из основных аномалий тромбоцитов является их количественная недостаточность – тромбоцитопения, которая определяется уровнем тромбоцитов в периферической крови менее $150 \times 10^9/\text{л}$ при норме $150 - 450 \times 10^9/\text{л}$ [1].

Тромбоцитопения – это состояние, обусловленное повышенным разрушением (чаще всего) или потреблением тромбоцитов, а также недостаточным их образованием. Тромбоцитопении могут быть наследственными (связанными с изменениями функциональных свойств тромбоцитов) и приобретенными – иммунными или как результат воздействия различных повреждающих факторов [1, 2].

Возможные причины тромбоцитопении во время беременности:

1. Гестационная тромбоцитопения (ГТ).
2. Иммунная тромбоцитопения / Идиопатическая (первичная) тромбоцитопеническая пурпура (ИТП).
3. Тромботическая микроангиопатия (ТМА):
 - ТМА, специфичная для беременности: преэклампсия (ПЭ), HELLP-синдром (Hemolysis Elevated Liver enzymes and Low Platelets), острая жировая дистрофия печени у беременных (AFLP).
 - ТМА, не связанная с беременностью: тромботическая тромбоцитопеническая пурпура (ТТП), атипичный гемолитико-уремический синдром (аГУС).
4. ДВС-синдром.
5. Наследственная тромбоцитопения (НТ).
6. Другие:
 - Синдромы недостаточности костного мозга: апластическая анемия, миелодиспластический синдром (МДС), миелопролиферативные новообразования (МПН), лейкоз/лимфома.
 - Пароксизмальная ночная гемоглобинурия (ПНГ).
 - Медикаментозная тромбоцитопения.
 - Болезнь Виллебранда II В типа.
 - Гепарин-индуцированная тромбоцитопения (ГИТ) [3, 4, 5].

Вероятные причины тромбоцитопении по триместрам беременности в зависимости от уровня тромбоцитов представлены в таблице 1 [3].

Тромбоцитопения у беременных развивается в 7–11 % случаев. Это вторая по распространенности гематологическая патология во время беременности после анемии [2, 3, 6].

Наиболее частой причиной снижения уровня тромбоцитов у беременных является гестационная тромбоцитопения (75 %), за ней следуют преэклампсия (20 %) и иммунная тромбоцитопения (от 1 до 4 %). Остальные причины, упомянутые ранее, редко вызывают тромбоцитопению во время беременности (до 1 %), но при этом они часто указывают на тяжелые состояния, которые вносят значительный вклад в материнскую заболеваемость и смертность [3].

В настоящее время в Республике Беларусь не существует единого алгоритма ведения беременных женщин с тромбоцитопенией и оказание медицинской помощи в ряде случаев осуществляется согласно клиническому протоколу «Диагностика и лечение пациентов с идиопатической тромбоцитопенической пурпурой», утвержденному постановлением Министерства здравоохранения Республики Беларусь от 01.06.2017 №53. Поэтому далее будет представлен спектр лечебных мероприятий у беременных с тромбоцитопенией в зависимости от этиологии заболевания, основанный на международных рекомендациях.

Таблица 1 – Причины тромбоцитопении по триместрам беременности в зависимости от уровня тромбоцитов

I триместр	– ИТП (наиболее часто); – НТ; – ТМА; – Другие.
II триместр	Количество тромбоцитов $>100 \times 10^9/\text{л}$: – ГТ; – ИТП; – ПЭ/ HELLP-синдром; – НТ/ Другие/ ТМА. Количество тромбоцитов $<100 \times 10^9/\text{л}$: – ИТП (наиболее часто); – НТ; – ПЭ/ HELLP-синдром; – Другие; – ГТ.
III триместр	Количество тромбоцитов $>100 \times 10^9/\text{л}$: – ГТ (наиболее часто); – ПЭ/ HELLP-синдром; – Другие/ ТМА/ ИТП/ НТ. Количество тромбоцитов $<50 \times 10^9/\text{л}$: – ПЭ/ HELLP-синдром (наиболее часто); – ИТП; – Другие; – ТМА; – ГТ/ НТ.

1. Гестационная тромбоцитопения.

Количество тромбоцитов у беременных редко бывает $<70 \times 10^9/\text{л}$ и данное состояние проходит самостоятельно через 4–8 недель после родов. Таким пациенткам не требуется проведения специфической терапии. В случаях, когда количество тромбоцитов $\leq 70 \times 10^9$, следует рассмотреть возможность проведения лечебных мероприятий как при тромбоцитопении иммунного генеза. Применение глюкокортикостероидов (ГКС) и внутривенных иммуноглобулинов (ВВИГ) не принесет пользы пациенткам с гестационной тромбоцитопенией, однако это может оказать положительный эффект, если гестационная тромбоцитопения сочетается

с иммунной тромбоцитопенией. Акушерские и перинатальные исходы благоприятные – у беременных не повышен риск развития кровотечения и у новорожденных от матерей с гестационной тромбоцитопенией никогда не развивается тромбоцитопения [2, 3].

2. Иммунная тромбоцитопения (ИТП).

Это наиболее распространенная причина снижения количества тромбоцитов $<50 \times 10^9/\text{л}$ в первом или втором триместре беременности. Хотя в большинстве случаев количество тромбоцитов составляет $>70 \times 10^9/\text{л}$, примерно в 20 % случаев может потребоваться проведение специфической терапии в плане подготовки к родоразрешению. Согласно рекомендациям Американского общества гематологов (ASH) и Международного консенсусного отчета (ICR) по ИТП (2019 год), количество тромбоцитов $20\text{--}30 \times 10^9/\text{л}$ без признаков геморрагического синдрома является безопасным для большинства беременных, а количество тромбоцитов $\geq 50 \times 10^9/\text{л}$ считается благоприятным для родов [2, 4, 6].

Глюкокортикостероиды и внутривенные иммуноглобулины являются первой линией терапии у беременных [3, 7].

В случае неэффективности терапии ГКС или наличии противопоказаний к их назначению (сахарный диабет, артериальная гипертензия, аритмии, активные инфекции и психические расстройства) назначают ВВИГ. ВВИГ относится к терапии скорой помощи, он обеспечивает более быстрое повышение количества тромбоцитов по сравнению с ГКС (в течение 24 часов) и продолжительность эффекта составляет 2–3 недели, поэтому его использование рекомендовано при необходимости быстро увеличить число тромбоцитов, например, при хирургических вмешательствах у беременных с ИТП. Возможно сочетанное применение ГКС и ВВИГ [3, 5].

Если говорить о побочных эффектах, то ВВИГ ассоциирован с неблагоприятными реакциями, включающими головные боли и гемолитическую анемию. А использование ГКС в I триместре беременности может привести к развитию гестационного диабета и врожденным мальформациям у плода (часто орофациальным) [7].

Курс лечения препаратами ГКС составляет 2–4 недели. Преднизолон принимают внутрь в дозе 1 мг на 1 кг массы тела. Допустимы изменения дозы от 0,5 до 2 мг/кг в зависимости от возраста, общего состояния и сопутствующих заболеваний. Увеличение продолжительности лечения ГКС не только не приведет к желаемому терапевтическому результату при его отсутствии после стандартного курса, но и увеличит риски побочных явлений. После купирования геморрагического синдрома и повышения количества тромбоцитов до уровня $>50 \times 10^9/\text{л}$ необходимо начать постепенное снижение дозы препарата по схеме: 1 таблетка в 3 дня (10 мг в неделю) при дозе выше 60 мг; по 1/2 таблетки в 3 дня (5 мг в неделю) при дозе от 60 до 40 мг в сутки; по 1/4 таблетки в 3 дня (2,5 мг в неделю) при дозе от 40 до 20 мг в сутки под контролем уровня тромбоцитов и степени геморрагического синдрома.

Курсовая доза ВВИГ составляет 2 г на 1 кг массы тела. Препарат вводят внутривенно капельно: скорость введения 40–60 капель в минуту. Лечение иммуноглобулином можно проводить амбулаторно. Курсовую дозу можно разделить на несколько внутривенных введений. Разовая доза на двухдневный курс: 1 г на 1 кг массы тела. Разовая доза на пятидневный курс: 400 мг на 1 кг массы тела [7, 8, 9].

Единого мнения об оптимальном лечении ИТП второй линии во время беременности нет. Иммунодепрессанты, такие как азатиоприн и циклоспорин, использовались беременными женщинами с приемлемыми побочными эффектами. Ритуксимаб (моноклональное антитело против CD20) отнесен Управлением по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов (FDA) к категории С и может быть использован в случаях рефрактерной ИТП, но может вызывать длительную лимфоцитопению у новорожденных, возникающую в результате подавления развития неонатальных В-лимфоцитов [3, 4, 7].

Спленэктомия (СЭ) может быть выполнена при рефрактерной ИТП, предпочтительно во втором триместре беременности. СЭ позволяет удалить источник разрушения тромбоцитов и образования клеток с иммунным потенциалом, которые синтезируют антитела к тромбоцитам. Есть ряд опубликованных работ с результатами успешных проведенных лапароскопической спленэктомии во время второго триместра беременности [4, 7].

Одним из современных методов патогенетической терапии у пациентов с ИТП является использование препаратов агонистов рецепторов тромбопоэтина (эльтромбопага и ромиплостима), однако данные об их безопасности при беременности ограничены, в связи с чем рутинное назначение этих препаратов во время беременности не рекомендуется [4, 7, 8].

Трансфузии тромбоцитарного компонента крови проводятся только в качестве временной меры для остановки опасного для жизни кровотечения или для подготовки к срочному хирургическому вмешательству (с целью достижения уровня тромбоцитов $\geq 50 \times 10^9/\text{л}$). Следует совмещать с высокими дозами кортикостероидов, начиная с каждые 30 минут до 8 часов. Влияние на количество тромбоцитов оказывается кратковременным [5, 8].

3. Тромботическая микроангиопатия:

Лечение ТМА во время беременности сосредоточено на устранении предшествующей причины. Тромбоцитопения является следствием ТМА и, следовательно, улучшение наступает по мере устранения основного заболевания [3].

ТМА, специфичная для беременности (ПЭ/HELLP-синдром/AFLP):

- ПЭ: если преэклампсия развилась в сроке беременности менее 34 недель и состояние женщины компенсировано на фоне поддерживающей терапии, то беременность пролонгируют в условиях стационара на сколько это возможно.

- HELLP-синдром и AFLP: срочное родоразрешение независимо от срока беременности [4, 5].

Тактика при ТМА, не специфичной для беременности:

- ТТП: своевременное начало терапевтического плазмообмена (ТПО) обеспечивает устранение ингибитора ADAMTS-13, восполняет дефицит ADAMTS-13, элиминирует мультимеры vWF, свободный гемоглобин и тромбин, что способствует нормальному гемостазу. При проведении ТПО возможно использование криосупернатантной плазмы (КСП) вместо свежезамороженной плазмы (СЗП). Даже при подозрении на ТТП у пациенток необходимо начинать лечение ТПО до получения результата исследования на ADAMTS-13. Объем и кратность ТПО определяются тяжестью ТТП. При необходимости ТПО выполняется ежедневно или дважды в день.

Может быть проведена пульс-терапия метилпреднизолоном для достижения лучшего клинического эффекта, затем назначается преднизолон в дозе 0,5–1 мг/кг. К лечению может быть добавлен азатиоприн, который не проникает через плацентарный барьер. При достижении клинической компенсации или ремиссии продолжается лечение ТПО до 20-й недели беременности 1 раз в 2 недели, далее – еженедельно до 6 недель после родов. Желательно мониторировать плазменную активность ADAMTS-13 ежемесячно, цель – активность ADAMTS-13 $>10\%$. При достижении количества тромбоцитов $>50 \times 10^9/\text{л}$ к лечению добавляются низкомолекулярные гепарины (НМГ).

В редких случаях при рефрактерном течении приобретенной ТТП у беременных возможно добавление ритуксимаба (375 мг/м^2 1 раз в неделю в течение 4 недель).

До 25 % пациентов имеют врожденное отсутствие ADAMTS-13 (синдром Апшоу-Шульмана). Беременным с врожденной ТТП достаточно трансфузий СЗП/КСП профилактически 1 раз в 2 недели в дозе 10 мл/кг до 20-й недели беременности, чтобы поддерживать активность ADAMTS-13 около 15 %. При наличии риска волемической перегрузки может потребоваться проведение ТПО. Начиная с 20-й недели или если

количество тромбоцитов остается $<150 \times 10^9/\text{л}$, отмечается повышение лактатдегидрогеназы (ЛДГ), трансфузии СЗП/ плазмообмены проводятся еженедельно до 6 недель после родов [3, 5].

– Атипичный ГУС: беременным с аГУС не рекомендуется проведение плазмотерапии. Управление по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов одобрило применение препарата рекомбинантных гуманизированных моноклональных антител класса IgG против C5-компонента системы комплемента (экулизумаб) у беременных. По данным ретроспективного анализа, включающего 85 пациенток с развившимся аГУС (Коротчаева Ю.В. и соавт., 2023 г.) было определено, что эффективность плазмотерапии у беременных с аГУС низкая. Несмотря на плазмообмен и/или трансфузии СЗП, около половины женщин, не получавших экулизумаб, умерли или остались на лечении программным гемодиализом в связи с развитием хронической почечной недостаточности. По мнению экспертов Американского общества гематологов, плазмотерапию у пациентов с аГУС следует рассматривать как метод лечения второй линии в связи с отсутствием убедительных доказательств его пользы [3, 6, 10].

4. ПНГ: так же, как и при аГУС, единственный эффективный метод лечения – применение препарата рекомбинантных гуманизированных моноклональных антител класса IgG против C5-компонента системы комплемента (экулизумаб).

5. ДВС-синдром – это коагулопатия потребления, при которой основной целью является устранение первопричины. У беременных с кровотечением проводят трансфузии тромбоцитарного компонента крови и целевой уровень тромбоцитов – $30\text{--}50 \times 10^9/\text{л}$. Плазма/криопреципитат вводятся для увеличения протромбинового времени, если оно менее 3-х секунд, и увеличения фибриногена более 1,5 г/л.

6. Гепарин-индуцированная тромбоцитопения: ГИТ редко осложняет течение беременности. После подтверждения диагноза лабораторно, пациентам отменяют препараты с гепарином. Альтернативой при необходимости продолжения антикоагулянтной терапии у беременных может выступать применение препарата фондапаринукс натрия [3].

Все беременные с тромбоцитопенией, когда количество тромбоцитов $\leq 70 \times 10^9/\text{л}$ или есть геморрагический синдром при любом уровне тромбоцитов, должны находиться под наблюдением междисциплинарной команды врачей, включающей акушера-гинеколога, гематолога, а перед родоразрешением также анестезиолога-реаниматолога и неонатолога [3, 7].

Метод родоразрешения определяется акушерскими показаниями. Вагинальные роды предпочтительнее с гематологической точки зрения из-за меньшего риска кровотечения, однако это не является решающим фактором. Для минимизации риска развития геморрагических осложнений в родах целевой уровень тромбоцитов, рекомендуемый Американским обществом гематологов, составляет $\geq 50 \times 10^9/\text{л}$. Для проведения нейроаксиальной анестезии рекомендовано поддерживать количество тромбоцитов на уровне $\geq 80 \times 10^9/\text{л}$ (рекомендация уровня C) [3, 5, 8, 9].

В зависимости от количества тромбоцитов в периферической крови, учитывая все вышеперечисленное и международные клинические рекомендации, в таблице 2 изложена тактика ведения беременных с тромбоцитопенией.

Таблица 2 – Тактика ведения беременных с тромбоцитопенией, обоснованная количеством тромбоцитов в периферической крови

Количество тромбоцитов	Значение и врачебная тактика
$\geq 100 \times 10^9/\text{л}$	Полностью обеспечивает гемостаз и позволяет проводить хирургическое вмешательство и родоразрешение без риска развития кровотечения.
$> 50 \times 10^9/\text{л}$	Безопасная концентрация тромбоцитов, не сопровождающаяся спонтанным геморрагическим синдромом. При появлении признаков кровоточивости при таком количестве тромбоцитов следует искать дополнительный провоцирующий фактор.
$30 - 50 \times 10^9/\text{л}$	Лечение следует проводить только при наличии геморрагических проявлений.
$< 10 \times 10^9/\text{л}$	Критическое для развития опасных для жизни геморрагических проявлений содержание тромбоцитов. Пациенты с такой тромбоцитопенией нуждаются в безотлагательной терапии, независимо от степени клинических проявлений геморрагического синдрома.

Зарубежные эксперты определили ряд факторов, которые должны быть учтены в процессе принятия решения о проведении лечебных мероприятий у беременных с тромбоцитопенией:

1. Наличие геморрагического синдрома;
2. Уровень тромбоцитов в периферической крови;
3. Возраст пациента;
4. Коморбидность;
5. Образ жизни пациента и связанный с ним риск кровотечений;
6. Наличие дополнительных факторов риска развития кровотечений (отягощенный анамнез, другая гематологическая патология, хронические заболевания печени и др.) [8, 9].

На основании этого стоит заметить, что определяемая тактика ведения беременных с тромбоцитопенией должна носить персонифицированный характер.

Заключение

1. Основная цель терапии – достижение хорошего качества жизни беременной путем устранения осложнений, возникших в связи с тромбоцитопенией, а не нормализация лабораторных показателей.

2. При выборе тактики ведения беременных с тромбоцитопенией главным образом необходимо понимать этиологию возникшего состояния и учитывать дополнительные факторы риска.

3. Все беременные при определении количества тромбоцитов в периферической крови $\leq 70 \times 10^9/\text{л}$ или при наличии геморрагического синдрома при любом уровне тромбоцитов должны находиться под наблюдением междисциплинарной команды, включающей акушера-гинеколога, гематолога, а перед родоразрешением также анестезиолога-реаниматолога и неонатолога.

4. Необходима разработка национальных клинических рекомендаций для стандартизации подходов к диагностике и лечению тромбоцитопении у беременных, что позволит повысить эффективность оказываемой медицинской помощи.

Литература

1. Васильев, С.А., Виноградов, В.Л., Мазуров, А.В., Маркова, М.Л. Тромбоцитопении / С.А. Васильев [и др.] // Акушерство, гинекология и репродукция. – 2014. – 8(2): 112–125.
2. Денисова, Т.Г. Тромбоцитопения беременных / Т.Г. Денисова, Э.Н. Васильева, Е.Н. Мыцкова [и др.] // Здравоохранение Чувашии. – 2020. – №3. – С. 20–26.

3. Mangla, A., Hamad, H. Thrombocytopenia in Pregnancy. 2022 Nov 30 / A. Mangla, H. Hamad // StatPearls [Internet]. – Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023 Jan. – PMID: 31613485.
4. Park, Y.H. Diagnosis and management of thrombocytopenia in pregnancy / Y.H. Park // Blood Res. – 2022, Apr 30. – 57(S1):79–85. – doi: 10.5045/br.2022.2022068.
5. ACOG Practice Bulletin No. 207: Thrombocytopenia in Pregnancy // Obstet Gynecol. – 2019, Mar. – 133(3): e181–e193. – doi: 10.1097/AOG.0000000000003100. PMID: 30801473.
6. Bergmann, F., Rath, W. The Differential Diagnosis of Thrombocytopenia in Pregnancy / F. Bergmann, W. Rath // Dtsch Arztebl Int. – 2015, Nov 20. – 112(47):795–802. – doi: 10.3238/arztebl.2015.0795. PMID: 26634939; PMCID: PMC4678382.
7. Макешова, А.Б., Тер-Ованесов, М.Д., Кукош, М.Ю., Бейшенкулова, А.Н. Первичная иммунная тромбоцитопения у беременных (обзор литературы) / В.С. Камышников [и др.] // Медицинский алфавит. – 2018. – 2(29):17–21.
8. Neunert, C., Terrell, D.R., Arnold, D.M. American Society of Hematology 2019 guidelines for immune thrombocytopenia / C. Neunert [et al.] // Blood Adv. – 2019. – 3(23):3829–3866. – doi:10.1182/bloodadvances.2019000966.
9. Provan, D., Arnold, D.M., Bussel, J.B. Updated international consensus report on the investigation and management of primary immune thrombocytopenia / D. Provan [et al.] // Blood Adv. – 2019. – 3(22):3780–3817. – doi:10.1182/bloodadvances.2019000812.
10. Коротчаева, Ю.В., Козловская, Н.Л., Шифман, Е.М., Моисеев, С.В. Экулизумаб в лечении атипичного гемолитико-уремического синдрома, связанного с беременностью: ретроспективное исследование у 85 пациенток / Ю.В. Коротчаева [и др.] // Клиническая фармакология и терапия. – 2023. – 32(3): 36–43.

FEATURES OF TREATMENT OF THROMBOCYTOPENIA IN PREGNANT WOMEN (LITERATURE REVIEW)

Mironchik M.I., Kurlovich I.V., Zubovskaya E.T.

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

The article presents literature review in the past 10 years on the management of thrombocytopenia in pregnant women. The current methods of therapy and the main principles in selecting treatment strategy are described.

Keywords: platelets, thrombocytopenia, pregnancy.

Поступила 30.09.2024

УДК 612.616.2:616-089.888.11

<https://doi.org/10.63030/2307-4795/2024.17.A.22>

МИКРОФЛЮИДИКА КАК АЛЬТЕРНАТИВНЫЙ МЕТОД ОБРАБОТКИ СПЕРМЫ ДЛЯ УЛУЧШЕНИЯ ПОКАЗАТЕЛЕЙ ПРОГРАММ ВРТ

Мордус О.Н., Мардас А.В., Карпейчик И.М.

*УЗ «Городской клинический родильный дом №2»,
г. Минск, Республика Беларусь*

Резюме. Важнейшим этапом в развитии вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ) является внедрение в клиническую практику новых методов не только оплодотворения, но и селекции сперматозоидов. В статье проведен сравнительный анализ протоколов ЭКО/ИКСИ с разными технологиями селекции

сперматозоидов. Оценивались клинические результаты циклов с использованием метода градиентного центрифугирования (МГЦ), методом вертикальной микрофлюидики (МВМ) с помощью микрожидкостного чипа Fertile plus и горизонтальной микрофлюидики (МГМ) по частоте оплодотворения, качеству и количеству эмбрионов к пятому дню культивирования. Дополнительно использовались данные по имплантации и частоте наступления беременности. В Республике Беларусь такое исследование проводится впервые.

Ключевые слова: ВРТ, ИКСИ микрофлюидика, сортинг сперматозоидов, градиентное центрифугирование, ДНК фрагментация, реотаксис, фертильность.

Введение. Появление малыша, зарождение новой жизни – это великое таинство, данное нам природой. Но порой жизнь вносит свои коррективы, и необходимый для наступления беременности процесс слияния двух клеток – процесс оплодотворения – становится невозможным. Уровень современной науки позволяет достаточно быстро выявить причину бесплодия, но устранить ее бывает чрезвычайно сложно, особенно когда речь идет о проблемах оплодотворения и эмбриогенеза. Примерно 15 % пар в мире сталкиваются с трудностями в зачатии, и в половине из этих случаев можно выявить факторы мужского бесплодия. Сперматозоиды при оплодотворении призваны сыграть двойную роль: во-первых, предоставить свой гаплоидный набор хромосом, соответствующий отцовскому геному, для нормального развития плода и, во-вторых, активизировать ооцит и запустить цепь метаболических реакций для начала эмбрионального развития. *In vivo* реализация фертильных способностей сперматозоида человека – это сравнительно долгий процесс, в котором гаметам необходимо преодолеть значительные кинетические и биохимические преобразования. И этот путь способно преодолеть сравнительно небольшое количество сперматозоидов. Очень важно, чтобы они не стали фертильными слишком быстро и тем самым не потеряли способность успешно взаимодействовать с ооцитом [1].

На результаты вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ) может влиять качество используемых сперматозоидов. Целью методов подготовки спермы является удаление семенной плазмы, детрита, максимизация концентрации подвижных сперматозоидов. Подготовка спермы выполняется до того, как образец спермы используется для процедур ВРТ. Этот процесс увеличивает оплодотворяющую способность спермы, а также восстанавливает популяцию высоко функциональных сперматозоидов. Кроме того, методы подготовки спермы позволяют удалять неподвижные сперматозоиды, лейкоциты и незрелые половые клетки. Однако сперматозоид является чрезвычайно сложной клеткой, и его оплодотворяющий потенциал может быть нарушен, когда нарушается любой из ряда высокочувствительных биохимических, физиологических или морфологических механизмов. Поэтому стандартные параметры качества спермы (количество сперматозоидов, подвижность и морфология) не могут считаться окончательными или достаточными для оценки фертильности. Неоптимальное обращение со спермой *in vitro* приводит к воздействию оксидативного стресса на сперматозоиды, дисбаланс между антиоксидантной защитой и активными формами кислорода (АФК) может вызвать перекисное окисление липидов, фрагментацию ДНК сперматозоидов, потерю подвижности, преждевременную реакцию акросом и апоптоз. Впоследствии эти события могут нарушать способность сперматозоидов поддерживать развитие эмбриона [2].

К традиционным методам выделения сперматозоидов из семенной жидкости относятся: метод всплытия в среде (МВ), градиентного центрифугирования (МГЦ) и их сочетание. На сегодняшний день существует немало исследований эффективности различных методов подготовки спермы, однако нет достаточных доказательств, чтобы рекомендовать какой-либо конкретный метод подготовки спермы [3]. Сравнительные

исследования методов подготовки спермы в основном изучали обычные параметры, такие как подвижность и морфология [4, 5] В последние годы стало доступным оценить влияние процедур подготовки спермы на качество спермы с использованием новых лабораторных методов определения активных форм кислорода (АФК) и степени повреждения ДНК сперматозоидов [6, 7].

Известны исследования, что методы подготовки спермы, включающие центрифужное осаждение спермы в градиенте плотности на скорости не менее 300g, эффективно разделяют эякулят на семенную плазму, задерживая в верхних слоях детрит, неподвижные сперматозоиды и примеси круглых клеток, осаждая в основном только подвижные сперматозоиды, но они могут приводить к образованию АФК и повреждению ДНК сперматозоидов. Метод всплытия – это простой, экономически эффективный метод, который обеспечивает получение в целом здорового образца с высокой подвижностью сперматозоидов со значительно ниже поврежденным хроматином по сравнению с МГЦ, однако он более длительный и менее эффективен относительно чистоты и примеси клеток [8].

Идеальный метод подготовки спермы должен обеспечить отбор множества подвижных сперматозоидов хорошего качества, сохранить физиологические условия и позволить удалять мертвые клетки, микроорганизмы и АФК. Он также не должен вызывать необратимых повреждений мембран сперматозоидов, обеспечивать быструю обработку больших объемов спермы, быть доступным и не причинять вреда.

Метод на основе микрофлюидики относится к новым методам. Микрофлюидика представляет собой область науки и технологии, которая занимается манипуляцией с жидкостями на микроуровне. Она находит широкое применение в биомедицине, включая экстракорпоральное оплодотворение (ЭКО). В этой области микрофлюидика используется для оптимизации обработки спермы. Микрофлюидные устройства позволяют реализовать технологии на основе физиологических свойств сперматозоидов. Важным аспектом является воспроизведение естественного микроокружения, в котором происходят оплодотворение и развитие эмбрионов. Несмотря на успехи, перед микрофлюидикой в медицине стоят определенные вызовы. Это включает в себя потребность в стандартизации технологий, тем самым обеспечивая воспроизводимость и надежность результатов.

Микрофлюидные устройства могут симулировать условия, которые присутствуют в теле женщины, включая контроль температуры, концентрации питательных веществ и других факторов. Эти устройства помогают лучше понять взаимодействия между сперматозоидами и яйцеклетками и могут повысить эффективность ЭКО. Некоторые разработки микрофлюидных технологий уже прошли клинические испытания и внедрены в практику. В Республике Беларусь это чип Fertile Plus. Принцип действия микрочипа основан на пространственном 3D-сортинге сперматозоидов по подвижности с использованием микропористой мембраны с определенным диаметром пор. Микросреда, создаваемая компонентами микрочипа, обеспечивает барьерные механизмы для отделения и отбора сперматозоидов с более высокой подвижностью, лучшей морфологией и меньшей фрагментацией ДНК. Микрочипы для разделения сперматозоидов имитируют путь, который должны пройти сперматозоиды для естественного оплодотворения яйцеклетки.

В нашем исследовании мы решили дополнительно реализовать метод микрофлюидики непосредственно на чашках. Моделирование каналов и расширенных капель имитирует метод микрофлюидики на основе положительного реотаксиса как новый одношаговый подход к интрацитоплазматической инъекции сперматозоидов (ИКСИ) для разделения сперматозоидов с более высокой целостностью хроматина. Согласно имеющимся исследованиям [9–12], изменение высоты и ширины капель культуры приводит к дифференциальному потоку жидкости в результате

гидростатического давления. Высокоподвижные сперматозоиды способны плыть против пассивно генерируемого потока жидкости. Сперматозоиды со скоростью ниже пороговой не могут пройти через узкое соединение. Синусоидальная геометрия каналов показала самый высокий уровень улучшения спроектированных геометрий по сравнению с линейной геометрией. Разделенные сперматозоиды показали 34,7 % нормальной морфологии, 100 % подвижности и 100 % жизнеспособности в синусоидальной геометрии. Али Хейдари в своем исследовании показал, что на выходе имеется не только 100 % подвижность, но меньшая фрагментация ДНК сперматозоидов и более высокая морфология с помощью реотаксисного отбора сперматозоидов по сравнению с необработанной спермой [8].

Цель работы: цель проведенного исследования: повысить результативность процедур ЭКО за счет выбора наиболее эффективного и оптимального метода подготовки спермы. Упростить процесс подготовки и снизить затраты на ее проведение. Сравнить клинические результаты циклов ЭКО/ ИКСИ на основе трех методов для подготовки сперматозоидов: вертикальной микрофлюидики с помощью микрожидкостного чипа Fertile plus (МВМ), горизонтальной микрофлюидики на чашках при проведении ИКСИ (МГМ) и метода градиентного центрифугирования (МГЦ) по частоте оплодотворения, качеству и количеству эмбрионов к пятому дню культивирования. В качестве дополнительных данных использовались данные по имплантации и частоте наступления беременности.

Материалы и методы. При проведении исследования использовались следующие методы: клинический, инструментальный, лабораторный, статистический. Исследование выборочное, ретроспективное. В клиническое исследование были включены 164 пары, проходящие лечение методом ВРТ в УЗ «Городской клинический родильный дом №2» г. Минска за 2022–2023 гг. Критерии включения: средний возраст матери в исследуемых группах составил 34,4 лет (95 % ДИ 32,8–35,9), отца 35,4 (95 % ДИ 34,2–42,8). Критерии исключения: получение менее четырех зрелых, без грубых морфологических дефектов ооцитов, и пары с тяжелой олиго-/астенозооспермией, определяемой как концентрация сперматозоидов $\leq 1 \times 10^6/\text{мл}$ и концентрация прогрессивноподвижных ≤ 20 % соответственно. Для использования микрочипа Fertile Plus существуют рекомендуемые производителем пороговые значения концентрации и подвижности сперматозоидов в нативной сперме, позволяющие использовать данный вид чипов: наличие 5–8 млн/мл и 5 % подвижности (т.е. наличие по крайней мере 0,25–0,4 млн/мл подвижных сперматозоидов). Не рекомендуется использовать нагревательный столик (нагревательную пластину) вместо инкубатора на 37°C при 30-минутной инкубации микрочипа с образцом спермы.

В ходе исследования были сформированы три группы: группа А – 57 пар (подготовка сперматозоидов МВМ с использованием чипа Fertile Plus), группа В – 54 пары (подготовка сперматозоидов МГМ на чашке для ИКСИ) и группа С – 63 пары (подготовка сперматозоидов МГЦ). У всех пар в группах А и В в анамнезе есть циклы с ЭКО/ИКСИ, где сперматозоиды готовились МГЦ, с формированием недостаточного числа или качества эмбрионов и отсутствием жизнеспособных беременностей.

Эякулят партнеров получали методом мастурбации. Период воздержания составил не более 2–4 дней. Образцам спермы давали разжижаться при 37°C в течение 15 минут, с последующей оценкой в соответствии с ВОЗ 2010 г.

В гр. А для ИКСИ применялась обычная методика раскапывания сред на чашке. Сперматозоиды готовились с использованием коммерческого устройства Fertile Plus и среды для отмывки сперматозоидов (среда FertiCult Flashing medium) согласно рекомендациям производителя. Через 30 мин инкубации в условиях влажного термостата при 37°C суспензия отмывных сперматозоидов (с учетом концентрации подвижных сперматозоидов 0,2–0,5 мкл) из выходного отверстия чипа вносились в

каплю среды для замедления сперматозоидов (10 % PVP in FertiCult Flashing medium) на чашку для ИКСИ.

Для гр. В готовились чашки для ИКСИ по специальной методике (рисунок), разработанной нами и реализующей метод горизонтальной микрофлюидики (МГМ) на основе реотаксиса: 3 капли по 20 мкл среды для отмывки сперматозоидов соединяли с помощью стриппер-пипетки горизонтальными каналами с вертикальной дорожкой (50 мкл) этой же среды и далее 5–6 тонкими каналами с вертикальной дорожкой среды для замедления сперматозоидов. В соответствии с концентрацией и подвижностью образца спермы в первые 3 капли вводили 1–5 мкл нативного эякулята с последующей инкубацией в условиях CO₂ термостата в течение 30 мин при 37⁰С. В процессе этого времени происходила миграция сперматозоидов по системе соединительных каналов сначала в вертикальную дорожку среды для отмывки, а затем в среду для замедления сперматозоидов, где осуществлялся выбор сперматозоида для ИКСИ.



Рисунок – Чашка для ИКСИ с МГМ

В гр. С разжиженную сперму обрабатывали МГЦ на двухслойном градиенте плотности (Grad in FertiCult Flashing medium 90 % 1 мл и 45 % 1 мл) при 500 g 15 мин. Полученный осадок спермы центрифугировали дважды при 500 g в течение 5 мин в среде для отмывки сперматозоидов. После осадок подслаивали под 0,5 мл этой же среды и инкубировали в течение 30 мин при комнатной температуре. В соответствии с концентрацией и подвижностью образца спермы на чашку для ИКСИ в среду для замедления сперматозоидов вводили 1–5 мкл супернатанта.

Во всех группах ИКСИ выполнялась в интервале 39–40 ч от момента введения триггера. Оценка оплодотворения производилась через 18–19 ч после инъекции. Перенос эмбрионов и (или) криоконсервация выполнялась на пятый день культивирования на стадии бластоцисты. Оценка качества эмбрионов производилось по Гарднеру. Учитывались бластоцисты класса AA, AB, BA, BB.

Статистический анализ полученных данных проводился с использованием параметрических и непараметрических методов исследования, в том числе методов описательной статистики, оценки достоверности (критерий Стьюдента; Chi-square, χ^2). Критическое значение уровня значимости принималось равным 5 % ($p = 0,05$). Статистическая обработка данных осуществлялась с использованием пакета прикладных программ «Statistica10».

Результаты исследования (таблица) показали, что во всех группах удельный вес зигот не имеет значимых статистических отличий: в гр. А 74,4 % (262 из 352 ооцитов), в гр. В 74 % (264 из 357 ооцитов), в гр. С составил 70,6 % (281 из 398 ооцитов) ($p < 0,001$). Однако удельный вес формирования бластоцист морфологически высокого качества статистически значимо выше в группах с применением микрофлюидных

методов обработки спермы: в гр. А составил 58 % (152 из 262), в гр. В – 61 % (161 из 264), в гр. С – 53 % (148 из 281). При этом между гр. А и В значимых статистических отличий не наблюдалось.

Таблица – Результаты исследования

Группа	Общее количество зрелых ооцитов	Количество зигот	Удельный вес зигот	Количество бластоцист	Удельный вес бластоцист
Гр. А	352	262	74,4 %	152	58 %
Гр. В	357	264	74 %	161	61 %
Гр. С	398	281	70,6 %	148	53 %

В качестве дополнительного метода оценки эффективности использованы данные по частоте имплантации и наступлению беременности. Во всех группах части пациенткам уже выполнены переносы эмбрионов: гр. А – 43, гр. В – 30; гр. С – 56 с учетом свежих и криопереносов. Значимых различий в числе эмбрионов на перенос, а также в соотношении свежие/криопереносы между группами нет. Клинические результаты между гр. А и В статистически не имеют значимых различий, но значительно выше, чем в гр. С по имплантации: 44,19 % (А) и 43,33 % (В) против 32,14 % (С), и по наступлению клинической беременности: 34,9 % (А) и 36,67 % (В) против 23,21 % (С).

Заключение. Полученные данные свидетельствует о более высокой эффективности и безопасности методов микрофлюидной обработки спермы по сравнению с МГЦ. Учитывая тот факт, что в гр. А и В отбирались пары с неудачными в анамнезе попытками ЭКО/ИКСИ, можно сделать перспективный вывод, что в случае получения большего числа бластоцист хорошего качества повышается шанс на положительный исход программы ВРТ. Идентичность результатов эффективности вертикальной и горизонтальной миграции сперматозоидов позволяют признать МГМ сперматозоидов непосредственно в чашке для инъекций, более простым и быстрым при процедуре подготовки спермы. При этом он позволяет плодотворно работать с более низкой концентрацией подвижных сперматозоидов. Дает возможность оптимизировать процесс подготовки спермы, снизить затраты на ее проведение и может быть интегрирован в повседневную практику.

Литература

1. Кулаков, В.И. Интрацитоплазматическая инъекция сперматозоида в ооцит / В.И. Кулаков [и др.] // МИА. – Москва, 2007. – С. 20.
2. Бенчайб, М. Фрагментация ДНК сперматозоидов как прогностический показатель результата вспомогательных репродуктивных технологий / Мехди Бенчайб [и др.] // Фертильность и бесплодие. – 2007. – Т. 87. – Вып. 1. – С. 93–100.
3. Хенкель, Р.Р., Шилль, В.Б. Подготовка спермы для ВРТ / Р.Р. Хенкель, В.Б. Шилль // Human Reproduction. – 2003. – Вып. 14. – С. 108–129.
4. Вишвамбхаран, Н., Муруган, М. Влияние промывки и всплытия, а также подготовки спермы в градиенте плотности / Н. Вишвамбхаран, М. Муруган // Фертильность и бесплодие. – 2009. – Т. 91. – Вып. 2. – С. 632–638.
5. Риччи, Дж. Повреждение двухцепочечной ДНК сперматозоидов является причиной задержки развития эмбриона и может снизить частоту имплантации / Джузеппе Риччи [и др.] // Фертильность и бесплодие. – 2019. – Т. 111. – Вып. 4. – С. 699–707.
6. Эйткен, Р., Кларксон, С. Значение активных форм кислорода и антиоксидантов в определении эффективности методов подготовки спермы / Р. Эйткен, С. Кларксон [и др.] // Андрология. – 1988. – Вып. 9. – С. 367–376.
7. Зини, А., Мак, В., Пханг, Д., Ярви, К. Потенциальное неблагоприятное воздействие обработки спермы на целостность дезоксирибонуклеиновой кислоты спермы человека / А. Зини, В. Мак, Д. Пханг, К. Ярви // Фертильность и бесплодие. – 1999. – Т. 72. – С. 496–499.
8. Риччи, Дж. Методы подготовки спермы и апоптоз сперматозоидов: метод всплытия против метода центрифугирования в градиенте плотности / Джузеппе Риччи [и др.] // Фертильность и бесплодие. – 2009. – Т. 91. – Вып. 2. – С. 632–638.

9. Хейдари, А. Новое микрофлюидное устройство с параллельными каналами для разделения сперматозоидов с использованием внутреннего поведения сперматозоидов / Али Хейдари [и др.] // Scientificreports. – 2023. – С. 1185.

10. Гассими, А. Новая микрожидкостная система для разделения сперматозоидов с использованием собственного движения сперматозоидов и инерционного эффекта / Анахита Гассими, Мохаммад Забетян, Али Хейдари, Иман Халваи // Журнал биомеханики. – 2022. – Т. 142. – С. 111256.

11. Балдини, Д. Быстрый и безопасный метод подготовки спермы при лечении ИКСИ в рамках рандомизированного контролируемого исследования (РКИ) / Доминико Балдини [и др.] // Репродуктивная биология и эндокринология. – 2020. – Вып.18. – С. 80.

12. Ахмадхани, Н. Квалифицированный отбор сперматозоидов на основе реотаксиса и тигмотаксиса в микрофлюидной системе / Нима Ахмадхани [и др.] // Письма о биомедицинской инженерии. – 2023. – Т. 13. – С. 671–680.

MICROFLUIDICS AS AN ALTERNATIVE METHOD OF SPERM PROCESSING TO IMPROVE ASSISTED REPRODUCTIVE TECHNOLOGIES (ART) OUTCOMES

Mordus O.N, Mardas A.V, Karpeychick I.M

*Healthcare Institution «City Clinical Maternity Hospital No. 2»,
Minsk, Republic of Belarus*

An important stage in the development of assisted reproductive technologies (ART) is the introduction of new methods for both fertilization and sperm selection into clinical practice. This article presents a comparative analysis of IVF/ICSI protocols using different sperm selection technologies. The clinical outcomes of cycles employing gradient centrifugation method (GCM), vertical microfluidics method (MVM) using the microfluidic chip Fertile Plus, and horizontal microfluidics method (MHM) were evaluated based on fertilization rates, quality, and quantity of embryos by the fifth day of cultivation. Additionally, data on implantation rates and pregnancy rates were utilized. This research is being conducted for the first time in the Republic of Belarus.

Keywords: ART, ICSI, microfluidics, sperm sorting, gradient centrifugation, DNA fragmentation, rheotaxis, fertility.

Поступила 30.09.2024

УДК 618.146-006.6:615.272.2

<https://doi.org/10.63030/2307-4795/2024.17.A.23>

ВЛИЯНИЕ МИКРОНУТРИЕНТОВ НА ТЕЧЕНИЕ ЦЕРВИКАЛЬНЫХ ИНТРАЭПИТЕЛИАЛЬНЫХ ПЛОСКОКЛЕТОЧНЫХ ПОРАЖЕНИЙ

Пинчук Т.В.

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

Резюме. Предраковые заболевания и рак шейки матки продолжают оставаться актуальной проблемой мирового здравоохранения и в большинстве случаев обусловлены персистенцией вируса папилломы человека высокого канцерогенного риска (ВПЧ ВКР). Факт инфицирования ВПЧ ВКР является неотъемлемым, и в то же время недостаточным условием для цервикального канцерогенеза. Ряд исследований

посвящен поиску факторов, влияющих на течение папилломавирусной инфекции и злокачественную трансформацию цервикального эпителия, что позволит прогнозировать течение данной группы заболеваний. В статье представлены результаты изучения влияния некоторых микронутриентов (витамин Д, железо, цинк, медь) на течение ВПЧ-ассоциированных цервикальных плоскоклеточных интраэпителиальных поражений низкой степени (LSIL).

Ключевые слова: цервикальное плоскоклеточное интраэпителиальное поражение, LSIL, витамин Д, микронутриенты, прогнозирование.

Введение. Профилактика является основополагающей и наиболее экономически эффективной стратегией борьбы с раком любой локализации. Исключение либо модификация соответствующих факторов риска позволяет предотвратить от 30 до 50 % всех случаев рака [1].

Рак шейки матки (РШМ) остаётся четвертым по распространенности видом рака у женщин в мире: в 2022 г. зарегистрировано около 660 000 новых случаев данного заболевания и около 350 000 случаев смерти от него [2]. Статистика заболеваемости РШМ за последние годы не имеет значимой положительной динамики, что послужило причиной обозначения данной проблемы экспертами ВОЗ как глобальной, а повышение мер по эффективности профилактики ВПЧ-ассоциированных предраковых поражений и РШМ заявлено в качестве одного из ключевых элементов Глобальной стратегии ВОЗ по ВИЧ, гепатиту и инфекциям, передаваемым половым путем на 2022–2030 гг. [3]. Целью глобальной стратегии ВОЗ является ликвидация РШМ как проблемы общественного здравоохранения, подразумевающая сокращение числа новых случаев заболевания ежегодно до 4 или менее на 100 000 женщин [4]. Для реализации поставленной цели, экспертами ВОЗ к 2030 г. установлены следующие задачи: 90 % девочек к 15 годам должны быть вакцинированы против ВПЧ; 70 % женщин к возрасту 35–45 лет должны пройти высококачественный скрининг; 90 % женщин с заболеваниями шейки матки должны получить лечение [4].

Профилактическая вакцинация, скрининг и лечение предраковых заболеваний и РШМ доступны благодаря осведомлённости об этиологии данной группы заболеваний – вирусе папилломы человека высокого канцерогенного риска (ВПЧ ВКР), с длительной персистенцией которого ассоциировано 95 % всех случаев РШМ [3]. Важно подчеркнуть, что РШМ – единственный ВПЧ-ассоциированный тип рака, для выявления которого имеются скрининговые тесты, с помощью которых цервикальная патология всё чаще выявляется на этапе, предшествующем инвазивному раку. Речь идёт о цервикальных интраэпителиальных плоскоклеточных поражениях (cervical squamous intraepithelial lesion – SIL), имеющих две последовательные стадии: цервикальные интраэпителиальные плоскоклеточные поражения низкой степени – LSIL (low grade squamous intraepithelial lesion) и высокой степени – HSIL (high grade squamous intraepithelial lesion).

Мировой опыт профилактической вакцинации от ВПЧ берёт своё начало с 2006 г., когда была зарегистрирована первая вакцина для профилактики заболеваний, связанных с ВПЧ. За этот ощутимый промежуток времени вакцина от ВПЧ подтвердила свою безопасность и эффективность, в результате чего в настоящее время ряд стран рассматривает возможность дополнения национального календаря прививок вакцинацией против ВПЧ девочек в возрасте с 9 до 14 лет. В то же время 125 стран (64 %) уже включили данную вакцину в свои национальные программы вакцинации для применения у девочек, 47 стран (24 %) – также для применения у мальчиков [5].

В плане цервикального скрининга с 30.11.2021 г. в Республике Беларусь произошли изменения, и скрининг РШМ проводится у женщин в возрасте от 30 до 60 лет путём ВПЧ-тестирования 1 раз в 5 лет [6]. В доскрининговом периоде (в возрасте до 30 лет), учитывая высокую вероятность как носительства, так

и спонтанной элиминации ВПЧ ВКР, выполняется тест Папаниколау 1 раз в 3 года – в 21, 24 и 27 лет [6].

Цервикальные интраэпителиальные плоскоклеточные поражения низкой степени (LSIL) составляют большинство цитологических и гистологических аномалий, выявляемых в результате цервикального скрининга, и являются первоначальным результатом персистенции ВПЧ ВКР, в большинстве случаев спонтанно регрессируя в течение нескольких лет после выявления. При этом точные показатели спонтанной регрессии LSIL трудно прогнозируемы из-за гетерогенности пациентов. Из этого следует, что персистенция ВПЧ ВКР необходима, но недостаточна для цервикального канцерогенеза. Подтверждённый факт инфицирования ВПЧ ВКР либо аномальное цитологическое заключение не позволяют достоверно прогнозировать развитие и течение цервикального интраэпителиального плоскоклеточного поражения, а также риск его трансформации в РШМ у конкретного пациента.

Общеизвестные факторы риска ВПЧ-ассоциированных предраковых заболеваний и РШМ включают в себя степень онкогенности типа ВПЧ, иммунный статус, наличие других инфекций, передающихся половым путем, количество родов, длительное использование гормональных контрацептивов и курение [2, 7]. Однако первостепенное влияние каждого из перечисленных факторов на цервикальный онкогенез дискуссионно и диктует потребность в поиске дополнительных факторов, влияющих на течение папилломавирусной инфекции и злокачественную трансформацию цервикального эпителия, что позволит прогнозировать течение данной группы заболеваний и персонифицировать диагностические и терапевтические подходы.

В последние годы опубликован ряд исследований, рассматривающих уровни микронутриентов при различных типах рака, в том числе при предраковых заболеваниях и РШМ [8, 9, 10], что обусловлено их первостепенным влиянием на широкий спектр ферментативных реакций и физиологических процессов. Большинство микронутриентов обеспечивают антиоксидантную активность, противодействуя свободным радикалам и предотвращая повреждение ДНК. Некоторые из них дополнительно являются геномными регуляторами, оказывающими влияние на реакции метилирования, иммуносупрессию, синтез нуклеотидов, клеточную пролиферацию и апоптоз.

По предварительным результатам систематического обзора E. Avila et al. (2023), эндокринная система витамина Д играет профилактическую роль в отношении РШМ, в основном на ранних стадиях заболевания, действуя на уровне подавления пролиферации клеток, способствуя апоптозу и модулируя воспалительные реакции [9].

Цинк является неотъемлемой частью многих ферментов и факторов транскрипции, регулирующих ключевые клеточные функции, такие как реакция на окислительный стресс, репликация ДНК, репарация повреждений ДНК, клеточный цикл и апоптоз. По мнению F. Ferrari et al. (2023), сниженный уровень цинка в сыворотке крови может быть обнаружен у пациентов с предраковыми заболеваниями шейки матки, преимущественно на более поздних стадиях [8]. В то же время A. Sravanì et al. (2023) установили положительную корреляцию между уровнем меди и степенью предракового поражения шейки матки [10].

Очевидно, что полученные выводы вышеуказанных исследований требуют дальнейшего углубленного изучения с целью детализации влияния микронутриентов на течение предраковых заболеваний и РШМ, что обуславливает актуальность данного исследования.

Цель работы: изучить влияние сывороточного уровня микронутриентов (витамин Д, железо, цинк, медь) на течение цервикальных интраэпителиальных плоскоклеточных поражений низкой степени.

Материалы и методы: На клинической базе кафедры акушерства и гинекологии УО «Белорусский государственный медицинский университет» в период с 2020 по 2024 гг. проведено лонгитюдное проспективное когортное исследование, в которое была включена 81 женщина в возрасте от 18 до 35 лет с ВПЧ-ассоциированными цервикальными плоскоклеточными интраэпителиальными поражениями низкой степени (LSIL). Исследование одобрено членами Комитета по биомедицинской этике УО «Белорусский государственный медицинский университет».

Критериями включения в исследование явились: возраст от 18 до 35 лет; наличие ВПЧ-ассоциированного цервикального плоскоклеточного интраэпителиального поражения низкой степени (LSIL), подтверждённого гистологически; письменное информированное согласие пациента на участие в исследовании.

Критериями исключения из исследования стали: приём пациентом биологически активных добавок к пище в виде витаминов и/или минералов, а также иммуномодулирующих препаратов в течение последних 6 месяцев перед участием в исследовании; тяжелая соматическая или гинекологическая патология; вакцинация против вируса папилломы человека; наличие на момент включения в исследование следующих заболеваний и состояний: морфологически верифицированные злокачественные образования (в том числе шейки матки), беременность и лактация, инфекции, передаваемые половым путем.

При выполнении исследования на каждого пациента была заведена и заполнена индивидуальная карта (первичный учетный документ), в которой отмечались паспортные данные, возраст, данные общего и акушерско-гинекологического анамнеза, включающие сопутствующую гинекологическую и экстрагенитальную патологию, результаты антропометрических, клинико-лабораторных и специальных методов исследования.

В начале исследования всем пациентам выполнялось определение в сыворотке крови содержания витамина Д, сывороточного железа, цинка и меди. Оценка уровня витамина Д проводилась с помощью иммуноферментного анализатора Multiskan SkyHigh, набора реагентов Fine Test, VD (Vitamin D) ELISA Kit. Микроэлементы определяли с помощью полуавтоматического биохимического анализатора Clima MC-15 RFID; сывороточное железо – используя набор реагентов «Железо феррозин», цинк – посредством набора реагентов Zinc 5-Br-PAPS, медь – при помощи набора реагентов Copper, 3,5-DiBr-PAESA.

Спустя два года динамического наблюдения пациенты были разделены на 2 группы в зависимости от исхода LSIL: 1-ю исследуемую группу составили 52 пациента, у которых не наблюдалось прогрессирования LSIL; во 2-ю группу включены 29 женщин с прогрессированием LSIL до цервикальных интраэпителиальных плоскоклеточных поражений высокой степени (HSIL) и выше (преинвазивный рак шейки матки – cancer in situ).

Результаты исследований подвергнуты статистической обработке с применением программ MS Office Excel 2013, DataTab Statistics Software. Проверяли распределение полученных данных на нормальность; при отличном от нормального распределении описательная статистика проводилась с применением непараметрических методов – определяли медиану, верхний и нижний квартили, результаты представляли в форме Me [LQ; UQ]. Сравнительный анализ небинарных признаков проводили с применением теста Манна–Уитни, бинарных – при помощи критерия хи-квадрат. Статистическая достоверность принята при $p < 0,05$.

Результаты и их обсуждение. Первоочередно проводилась сравнительная оценка возраста пациентов, результаты которой представлены на рисунке 1.

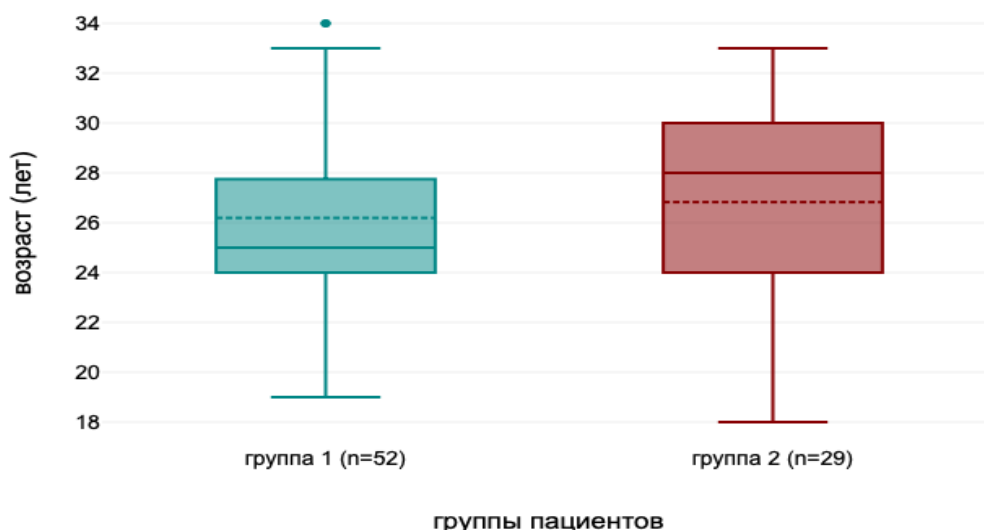


Рисунок 1 – Возраст пациентов в исследуемых группах

Медиана возраста пациентов 1-й исследуемой группы составила 25 [24; 27] лет, 2-й группы – 28 [24; 30] лет. Согласно критерию Манна–Уитни, статистически значимых межгрупповых различий по возрасту не отмечено ($U=662,00$, $p=0,369$).

Сравнительный анализ индекса массы тела (ИМТ) пациентов позволил выявить достоверные различия по частоте встречаемости дефицита массы тела. Так, в группе с прогрессированием LSIL, ИМТ $<18,5$ кг/м² отмечен у 16 (55,17 %) пациентов, в то же время в группе без прогрессирования LSIL – у 7 (13,46 %) пациентов ($\chi^2=15,93$; $p<0,001$). Избыточная масса тела (ИМТ 25,0–29,9 кг/м²) отмечена лишь у одной пациентки (1,92 %) 1-й группы. Пациентов с ожирением (ИМТ $>30,0$ кг/м²) в обеих исследуемых группах выявлено не было.

При оценке распространенности курения как одного из кофакторов цервикального канцерогенеза, отмечена бóльшая его распространённость среди пациентов 2-й группы ($n=18$; 62,07 %) и достоверная разница ($\chi^2=22,79$; $p<0,001$) по распространённости в сравнении с пациентами 1-й группы ($n=6$; 11,54 %).

На основании изучения возраста менархе, длительности менструации и показателей менструального цикла проанализирована менструальная функция пациентов обеих групп (таблица 1).

Таблица 1 – Характеристика менструальной функции у пациентов исследуемых групп

Показатель	1-я группа (n = 52)	2-я группа (n = 29)	Статистическая значимость различий	
	Me [LQ; UQ]	Me [LQ; UQ]	<i>p</i>	<i>U</i>
Возраст менархе, лет	13,5 [13; 14]	13 [12; 14]	0,061	610,50
Длительность менструации, дни	6 [3; 8]	6 [4; 7]	0,536	690,50
Длительность менструального цикла, дни	28 [27; 30]	28 [28; 30]	0,829	731,50

Из приведенной таблицы следует, что статистически значимых межгрупповых различий по исследуемым параметрам менструальной функции не выявлено. При более детальном анализе характера менструального цикла установлено, что отклонения менструального цикла по длительности от нормы (24–38 дней – FIGO, 2011) отмечены

у 3 (5,77 %) пациентов 1-й исследуемой группы и у 5 (17,24 %) пациентов 2-й группы ($\chi^2 2,75$; $p=0,098$). Аномальные маточные кровотечения в анамнезе наблюдались у 6 (11,54 %) и у 4 (13,79 %) пациентов соответственно ($\chi^2 0,087$; $p=0,768$). Дисменореею отметили 11 (21,15 %) женщин 1-й группы и 6 (20,67 %) – 2-й группы ($\chi^2 0,002$; $p=0,961$).

Далее был проведен анализ микронутриентного статуса исследуемых пациентов, в ходе которого установлено, что ведущую роль в прогрессировании LSIL играет сывороточный уровень витамина Д (рисунок 2).

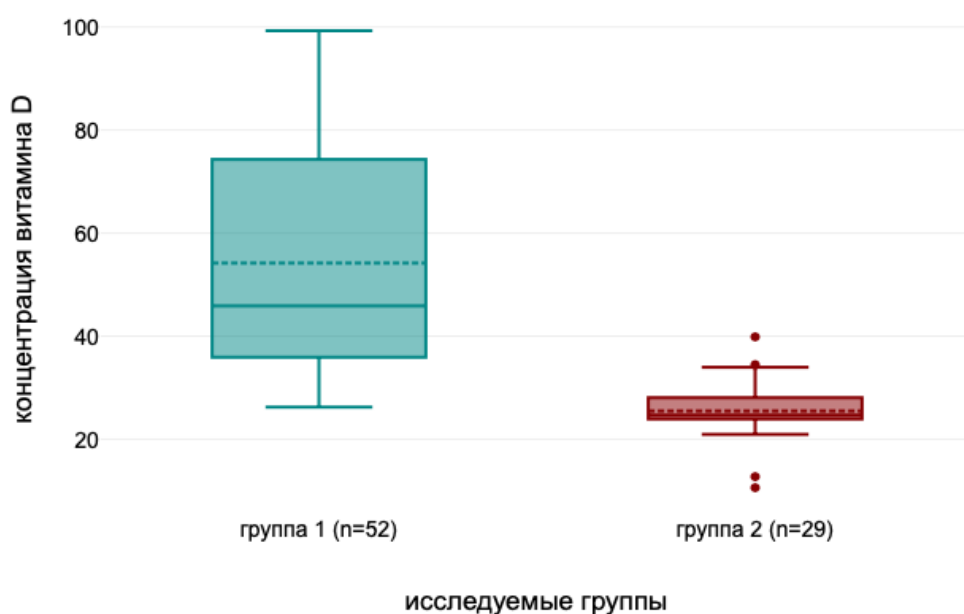


Рисунок 2 – Концентрация витамина Д в сыворотке крови у пациентов исследуемых групп

Медиана концентрации витамина Д в сыворотке крови у пациентов 1-й исследуемой группы составила 45,88 [35,91; 74,31] нг/мл, в то время у пациентов 2-й группы – 24,68 [23,92; 28,06] нг/мл, при этом, согласно критерию Манна–Уитни, выявлены статистически значимые межгрупповые различия ($U=54,00$, $p<0,001$).

Уровень витамина Д также проанализирован с учётом общепризнанных критериев нормального его содержания в сыворотке крови (оптимальный уровень > 30 нг/мл, недостаточность 20–29 нг/мл, умеренный дефицит 10–20 нг/мл, выраженный дефицит <10 нг/мл) (таблица 2).

Таблица 2 – Сывороточные уровни витамина Д в исследуемых группах

Содержание витамина Д (нг/мл) в сыворотке крови	1-я группа (n, %)	2-я группа (n, %)	Критерий χ^2	Уровень значимости (p)
Оптимальный уровень (>30 нг/мл)	46 (88,46 %)	4 (13,79 %)	43,937	$<0,001$
Недостаточность (20–30 нг/мл)	4 (7,69 %)	23 (79,31 %)	42,970	$<0,001$
Умеренный дефицит (10–20 нг/мл)	2 (3,84 %)	2 (6,89 %)	0,369	0,544
Выраженный дефицит (<10 нг/мл)	–	–	–	–

Из представленных данных очевидно, что у женщин с прогрессированием LSIL отмечалась статистически достоверно более низкая концентрация витамина Д в сыворотке крови, что может быть перспективным управляемым фактором риска течения цервикальных интраэпителиальных поражений и эффективной

терапевтической и профилактической мишенью в плане предраковых заболеваний шейки матки.

Далее проводилась сравнительная характеристика сывороточных уровней некоторых микроэлементов у пациентов исследуемых групп (таблица 3).

Таблица 3 – Сывороточные уровни микроэлементов у пациентов исследуемых групп

Показатель	1-я группа (n = 52)	2-я группа (n = 29)	Статистическая значимость различий	
	Me [LQ; UQ]	Me [LQ; UQ]	<i>p</i>	<i>U</i>
Уровень железа (мкмоль/л)	15,5 [11,42; 20,83]	13,29 [11,46; 18,03]	0,250	636,50
Уровень цинка (мкмоль/л)	10,77 [8,7; 12,17]	10,71 [9,42; 12,62]	0,602	700,50
Уровень меди (мкмоль/л)	7,52 [7,09; 8,07]	7,25 [7,07; 7,48]	0,566	4520,50

Из данных, приведенных в таблице 3, следует, что статистически значимых различий по анализируемым микроэлементам выявлено не было. При этом медианы уровней сывороточного цинка и меди оказались ниже общепринятых референсных значений: так, уровень цинка в сыворотке крови у взрослых в норме составляет 11–18 мкмоль/л. В настоящем исследовании медиана сывороточного цинка составила 10,77 мкмоль/л у пациентов 1-й группы и 10,71 мкмоль/л – у 2-й группы. Нормальным для женщин диапазоном содержания меди в сыворотке крови является уровень 12,6–24,4 мкмоль/л, при этом медиана уровня меди в сыворотке крови у исследуемых пациентов составила 7,52 мкмоль/л в 1-й группе и 7,25 мкмоль/л – во 2-й группе.

Вероятно, полученные результаты сывороточных уровней микроэлементов диктуют необходимость продолжить исследование в направлении оценки их клинико-прогностической значимости в плане развития и течения цервикальных интраэпителиальных плоскоклеточных поражений с расширением выборки.

Заключение. Несмотря на возможность первичной, вторичной и третичной медицинской профилактики РШМ, данное заболевание не теряет своей актуальности и значимости. Цервикальные интраэпителиальные плоскоклеточные поражения, являясь предраковыми заболеваниями шейки матки и активно выявляясь в ходе цервикального скрининга, являются нозологией, требующей комплексного подхода и прогностически-ориентированной направленности со стороны клинициста, так как все чаще выявляются у женщин раннего репродуктивного возраста, нередко – с нереализованной репродуктивной функцией. Определение перспективных управляемых факторов риска прогрессирования цервикальных интраэпителиальных поражений откроет новые терапевтические и профилактические возможности в плане предраковых заболеваний шейки матки.

Результаты настоящего исследования доказывают, что витамин Д играет важную роль в профилактике цервикального канцерогенеза. Своевременная коррекция и динамический контроль уровня витамина Д и таких микроэлементов, как медь и цинк, могут обладать потенциалом в канцеропревенции РШМ. Учитывая полученные результаты и сопоставляя их с выводами уже имеющихся публикаций по данной проблеме, очевидна актуальность продолжения проводимого исследования с целью определения роли микронутриентов в развитии и течении цервикальных интраэпителиальных плоскоклеточных поражений и профилактике РШМ.

Литература

1. Preventing Cancer [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <https://www.who.int/activities/preventing-cancer>. – Дата доступа: 05.09.2024.
2. Cervical cancer [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/cervical-cancer>. – Дата доступа: 05.03.2024.
3. Global health sector strategies on, respectively, HIV, viral hepatitis and sexually transmitted infections for the period 2022–2030. – Geneva: World Health Organization; 2022. – 125 p. [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <https://www.who.int/publications/i/item/9789240053779>. – Дата доступа: 18.07.2022.
4. Global strategy to accelerate the elimination of cervical cancer as a public health problem. – Geneva: World Health Organization; 2020. – 52 p. [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <https://www.who.int/publications/i/item/9789240014107>. – Дата доступа: 17.11.2020.
5. Еженедельный эпидемиологический бюллетень. – Вып. 97. [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <https://iris.who.int/bitstream/handle/10665/366371/WER9750-rus.pdf?sequence=1&isAllowed=y/>. – Дата доступа: 16.12.2022.
6. Об изменении приказов Министерства здравоохранения Республики Беларусь от 28 июля 2017 г. №830 и от 27 фев. 2018 г. №117: приказ Министерства здравоохранения Республики Беларусь от 31 нояб. 2021 г. №1505. – Минск, 2021. – 50 с. [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <https://www.bsmu.by/upload/docs/universitet/lech/2021-2/12-21/10-12/prikaz-1505.pdf>. – Дата доступа: 31.11.2021.
7. Можейко, Л.Ф., Пинчук, Т.В. Особенности течения цервикальных интраэпителиальных поражений низкой степени тяжести у женщин репродуктивного возраста / Л.Ф. Можейко, Т.В. Пинчук // Современные перинатальные медицинские технологии в решении проблем демографической безопасности. Сборник научных трудов. – 2022. – Вып. 15. – С. 162–167.
8. Ferrari, F.A. The Role of Micronutrients in Human Papillomavirus Infection, Cervical Dysplasia, and Neoplasm / F. Ferrari [et al.] // Healthcare. – 2023. – Vol. 11, iss. 11. – <https://doi.org/10.3390/healthcare11111652>.
9. Avila, E. The Preventive Role of the Vitamin D Endocrine System in Cervical Cancer / E. Avila [et al.] // International Journal of Molecular Sciences. – 2023. – Vol. 12, iss. 24. – <https://doi.org/10.3390/ijms24108665>.
10. Sravani, A.B. Human papillomavirus infection, cervical cancer and the less explored role of trace elements / A.B. Sravani [et al.] // Biological Trace Element Research. – 2023. – Vol. 201. – P. 1026–1050. – <https://doi.org/10.1007/s12011-022-03226-2>.

THE INFLUENCE OF MICRONUTRIENTS ON THE COURSE OF CERVICAL INTRAEPITHELIAL SQUAMOUS LESIONS

Pinchuk T.V.

*Belarusian State Medical University,
Minsk, Republic of Belarus*

Precancerous conditions and cervical cancer continue to be a pressing issue for global healthcare and are predominantly caused by the persistence of high-risk oncogenic human papillomavirus (HPV HR). The fact of being infected with HPV HR is an essential, but not sufficient, condition for cervical carcinogenesis. Numerous studies have been dedicated to identifying factors that influence the course of HPV infection and the malignant transformation of cervical epithelium, which would enable better prediction of the progression of these conditions. This article presents the results of studying the impact of certain micronutrients (Vitamin D, iron, zinc, copper) on the progression of HPV-associated low-grade squamous intraepithelial lesions (LSIL).

Keywords: cervical squamous intraepithelial lesion, LSIL, Vitamin D, micronutrients, prognosis.

Поступила 29.09.2024

МЕДИКО-ЭКОНОМИЧЕСКОЕ ОБОСНОВАНИЕ ПЕРВИЧНОЙ МЕДИЦИНСКОЙ ПРОФИЛАКТИКИ РАКА ЯИЧНИКОВ (НА ПРИМЕРЕ ГРОДНЕНСКОЙ ОБЛАСТИ)

Савоневич Е.Л.

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

Резюме. Первичная профилактика рака яичников имеет стратегическую и медико-социальную значимость. В статье представлены результаты клинико-экономического анализа эффективности проведения первичной хирургической профилактики рака яичников у здоровых женщин из группы высокого риска – носительниц герминальной мутации в гене BRCA1. Полученные на примере Гродненского региона результаты свидетельствуют, что своевременное использование риск-редуцирующей хирургии позволяет не только избежать развития рака яичников, сохранить качество жизни, но и существенно сократить финансовые затраты системы здравоохранения.

Ключевые слова: первичная профилактика, хирургия, эффективность, наследственная предрасположенность, яичники.

Введение. Ежегодный рост заболеваемости раком яичников и тенденция «омоложения» данной патологии представляет в настоящее время серьезную медико-социальную проблему. После постановки диагноза злокачественного новообразования жизнь человека меняется – он снижает или вовсе прекращает свою трудовую деятельность. Государству необходимо обеспечить ему возможность диагностики, лечения, получения лекарственных препаратов. Системе здравоохранения предстоит решить задачу по снижению социально-экономического бремени онкологических заболеваний для государства, рациональному распределению имеющихся бюджетных средств.

Согласно данным Белорусского канцер-регистра в 2023 году в Гродненской области, диагноз рака яичников был установлен 101 женщине, в Республике Беларусь зарегистрировано 1081 случаев заболевания. Отсутствие ранних симптомов, доступного высокоинформативного специфичного и чувствительного метода ранней диагностики приводит к большому количеству пациенток с III-IV стадией рака яичников на момент постановки диагноза и обуславливает высокую годичную летальность. Поздняя диагностика, хронический характер течения заболевания с чередованием ремиссий и рецидивов, осложнения лекарственной терапии, развитие химиорезистентности опухоли требуют дополнительных расходов на лечение. Появление в клинической практике новых инновационных препаратов для лечения рака существенно увеличивает затраты на лечение. Рост стоимости лечения делает еще более востребованной разработку методов ранней диагностики и первичной профилактики онкологических заболеваний. Внедрение в клиническую практику финансово-эффективной первичной медицинской профилактики рака на основе имеющихся возможностей молекулярной диагностики приобретает исключительную социальную важность.

Цель работы: оценить клинический и экономический эффект применения риск-редуцирующей хирургии для первичной медицинской профилактики рака яичников

у здоровых носителей мутаций в генах BRCA в Беларуси и помочь врачам-акушерам-гинекологам в выборе стратегии снижения риска развития рака.

Материалы и методы. С 2008 года в Гродненской областной онкологической диспансере проведено молекулярно-генетическое тестирование на наличие герминальных BRCA1 и BRCA2 мутаций 620 женщин с впервые установленным диагнозом злокачественного новообразования яичников эпителиального генеза. Все пациентки проходили лечение в УЗ «Гродненская университетская клиника». Условием включения в исследование было наличие гистологической верификации диагноза, оформление информированного согласия женщины на проведение молекулярно-генетических исследований и опрос по оригинальной анкете-опроснику, включавший вопросы о семейном онкологическом анамнезе и других факторах риска развития рака. Материалом для исследования были образцы ДНК, выделенные из лейкоцитов венозной крови пациенток. По результатам проведения молекулярно-генетического исследования методами полимеразной цепной реакции и полногеномного секвенирования следующего поколения герминальные мутации в генах BRCA1 и BRCA2 выявлены у 168 пациенток [1]. Проведено молекулярно-генетическое тестирование ДНК из лейкоцитов венозной крови 87 кровных родственников пациенток с выявленной генетической предрасположенностью к раку – 74 женщины и 13 мужчин. Методом полимеразной цепной реакции исследовали наличие/отсутствие одной конкретной мутации в гене BRCA1, ранее выявленной у кровного родственника с раком яичников. Герминальные мутации в гене BRCA1 выявлены у 42 (48,3 %) здоровых людей. Таким образом, по результатам молекулярно-генетического тестирования в группу высокого риска развития BRCA1-ассоциированного рака вошли 34 женщины и 8 мужчин. Отсутствие герминальной мутации в гене BRCA1 было подтверждено у 45 кровных родственников пациенток с наследственным раком яичников. 43 из 45 обследованных относились к первой линии родства (сестра, дочь, сын, мать). Со всеми здоровыми кровными родственниками по результатам тестирования проведена беседа. Женщинам при наличии герминальной мутации предложено выполнение риск-редуцирующей хирургии по завершению репродуктивной функции. Хирургическая профилактика рака яичников проведена 7 женщинам-носителям герминальной BRCA1 мутации. Для обоснования приемлемости нового подхода к снижению заболеваемости раком яичников проведен клиничко-экономический анализ. Мы использовали один из основных методов клиничко-экономического анализа в медицине – «затраты-эффективность». Для определения эффективности в данном случае проводится сравнительная оценка результатов и затрат при двух и более вмешательствах, эффективность которых различна, а результаты измеряются в одних и тех же единицах.

Результаты и их обсуждение. Средний возраст женщин с наследственным раком яичников в Гродненском регионе составляет 53,7 лет (от 32 до 79 лет). Анализ частоты и спектра герминальных BRCA мутаций показал, что развитие наследственного рака яичников в большинстве случаев ассоциировано с мутацией в гене BRCA1. Только в 17 случаях из 168 была утрачена функция гена BRCA2 (10 %). В спектре герминальных мутаций гена BRCA1 среди пациенток с раком яичников в нашем регионе доминировала мутация c.5266dupC, она выявлена у 74 (44 %) из 168 женщин. Второй по частоте встречаемости была мутация c.4035delA – у 47 из 168 (28 %). С одинаковой частотой встречались полиморфизмы BRCA1 c.3756_3759delGTCT и c.181T>G (3 %), несколько реже – BRCA1 c.68_69delAG (2 %). Таким образом, из тысяч известных патогенных мутаций в гене BRCA1 в Гродненском регионе имеет место выраженный «эффект основателя» – наличие нескольких мутаций в гене у большинства населения с определенной генетически обусловленной патологией. Люди с мутациями в генах BRCA имеют очень высокий риск развития серозного рака яичников высокой степени

злокачественности в течение жизни, он ассоциирован с возрастом и к 70 годам может достигать 60 % [2]. Существенно выше популяционного у носителей герминальных мутаций риск развития рака молочной железы, рака поджелудочной железы, у мужчин рака предстательной железы и первично-множественных форм рака. Наличие герминальной мутации в этих генах обуславливает практически фатальный риск заболеть раком в течение жизни и детерминируют синдром наследственного рака молочной железы и яичников (Hereditary Breast and Ovarian Cancer Syndrome – HBOC).

Для изучения медицинской значимости первичной хирургической профилактики рака яичников проведен анализ полученных нами данных за 2017 год. В Гродненском онкологическом диспансере молекулярно-генетическое тестирование было проведено 82 женщинам с впервые установленным в 2017 году диагнозом злокачественного новообразования яичника эпителиального генеза. Условием включения в исследование было наличие гистологической верификации опухоли яичника, информированное согласие пациента на генетическое исследование. Средний возраст обследованных женщин на момент заболевания составил 58 лет, это были последовательные случаи заболевания без учета семейного онкоанамнеза и возраста на момент установления диагноза. В III–IV стадии (FIGO) заболевание было выявлено у 55(67 %) обследованных женщин. Генетическая предрасположенность к раку яичников была выявлена у 25(30 %) пациенток. Таким образом, при условии проведения молекулярно-генетического тестирования и своевременной риск-редуцирующей хирургии каждый третий случай рака яичников в Гродненской области может быть предотвратим. Герминальные мутации в генах BRCA1 были обнаружены у 23 пациенток и у 2 в гене BRCA2. Средний возраст заболевания наследственным раком яичником в нашем регионе в 2017 году составил 57,2 года (от 41 до 78 лет). В возрасте до 55 лет наследственным раком яичников заболели 12 (48 %) женщин, у двух из них в личном онкологическом анамнезе был рак молочной железы в возрасте 36 и 45 лет. Интервал между опухолями составил 12 и 7 лет соответственно. Всем женщинам с наследственным раком яичников было проведено комплексное лечение. Спустя пять лет наблюдения без прогрессирования заболевания живут только 8 из 25 женщин. 11 пациенток умерли при средней продолжительности жизни 34 месяца (от 17 до 58 месяцев). Основное заболевание было причиной смерти в 7 случаях. Несколько клинических примеров подтверждают исключительную важность проведения молекулярно-генетического тестирования кровным родственникам пациенток с BRCA-ассоциированным раком яичников.

На рисунке 1 представлена родословная семьи пациентки К., 1976 года рождения.

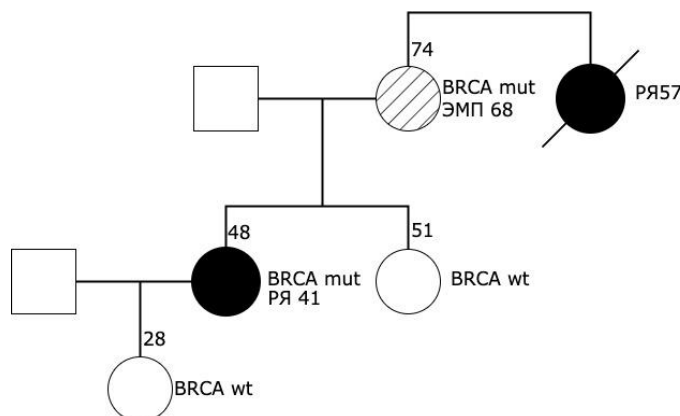


Рисунок 1 – Родословная семьи К.

Рак яичников IIIc стадии был диагностирован при диагностической лапароскопии в ноябре 2017 года. В семейном онкоанамнезе 1 случай рака органов репродуктивной системы у тети. При молекулярно-генетическом исследовании установлено наличие герминальной мутации в гене BRCA1 c.5266dupC. Обследованы кровные родственники – мать, сестра и дочь. Наследственная предрасположенность к раку выявлена только у матери пациентки. После проведения инструментального и лабораторного обследования, биопсии эндометрия, учитывая наличие признаков доброкачественной патологии матки, нарушений жирового обмена, в октябре 2018 года женщине выполнена лапаротомия, риск-редуцирующая экстирпация матки с придатками.

Клинический пример семьи пациентки М., представлен на рисунке 2. Рак яичников диагностирован в возрасте 67 лет во II стадии заболевания. Семейный онкоанамнез отягощен – у матери и сестры рак тела матки, у тети рак яичников. Выявлена герминальная мутация BRCA1 c.4035delA. Обследована дочь и внуки пробанда. Наличие аналогичного дефекта в гене BRCA1 подтверждено только у дочери. Согласно законам наследования Менделя, вероятность передачи генетической предрасположенности из поколения в поколение составляет 50 %, однако в ряде семей с агрегацией случаев онкопатологии, мутации в гене BRCA1 у потомков отсутствовали. Возможность обретения психологического благополучия в семье с агрегацией случаев онкопатологии не менее важна для молодых женщин, планирующих реализовывать репродуктивную функцию. Дочери пробанда в возрасте 48 лет была проведена риск-редуцирующая операция в объеме экстирпации матки с придатками в связи с наличием миомы матки.

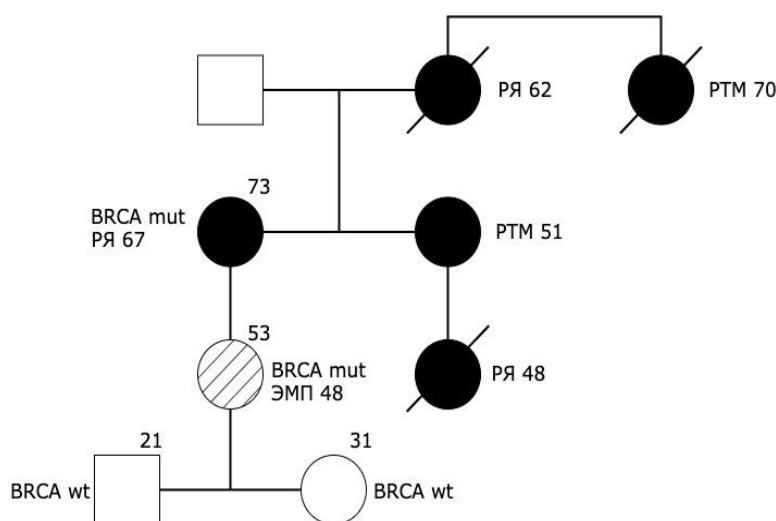


Рисунок 2 – Родословная семьи М.

За время наблюдения у трех женщин с герминальной мутацией в гене BRCA1, которые каждые 6 месяцев проходили обследование (УЗИ органов малого таза и определение онкомаркера СА-125 в крови) был диагностирован рак яичников в возрасте 34, 40 и 44 лет. Активное наблюдение за женщинами позволило диагностировать заболевание во II, IC и IIIa стадиях соответственно. Клинический пример семьи С., 1954 года рождения, представлен на рисунке 3 и демонстрирует некоторые биологические особенности BRCA-ассоциированного рака яичников, возможность ранней диагностики рака при активной тактике наблюдения за здоровыми женщинами с дефектом гена BRCA1 и подчеркивает клиническую значимость своевременной первичной хирургической профилактики после завершения деторождения. Рак яичников IV стадии был диагностирован в возрасте 61 года.

Семейный онкоанамнез отягощен – раком яичников болели родная сестра и тетя, раком молочной железы бабушка, раком тела матки – родная сестра. Выявлен полиморфизм гена BRCA1 с.4035delA. В 2017 году обследованы дочь и сын, подтверждено наличие герминальной мутации BRCA1 с.4035delA. Сыну пробанда рекомендовано регулярное обследование с определением простат-специфического антигена в крови, УЗИ внутренних органов и предстательной железы. Учитывая возраст дочери, 1 роды в анамнезе, рекомендовано активное наблюдение с регулярным УЗИ органов малого таза и определением уровня онкомаркера СА-125 каждые 6 месяцев. В 2023 году при очередном УЗИ органов малого таза было выявлено бессимптомное кистозное образование в яичнике небольших размеров (Orads2) без повышения уровня СА125. При плановом хирургическом вмешательстве в гинекологическом отделении диагностирован рак яичников IC стадии, проведено комплексное лечение.

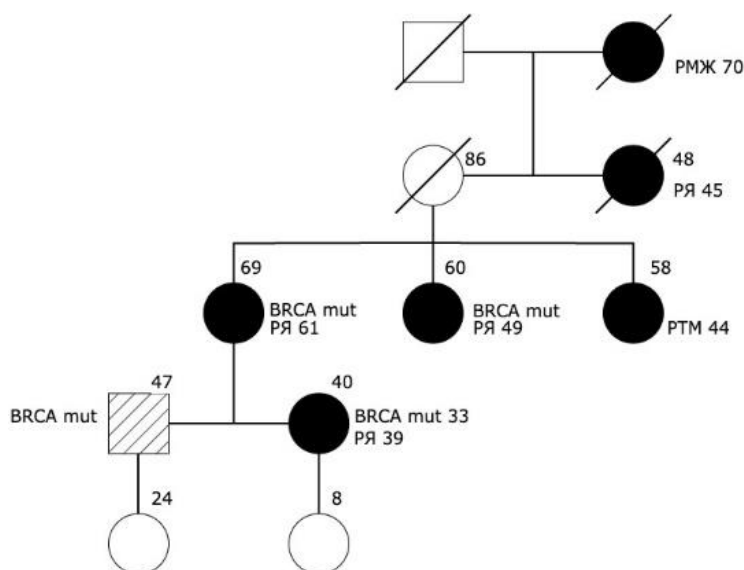


Рисунок 3 – Родословная семьи С.

Сложность ранней диагностики наследственного рака яичников обусловлена появлением опухоли на яичниках нормальных размеров и низкой информативности УЗИ, отсутствием повышенного уровня СА-125 при небольших размерах карциномы. Вместе с тем средний возраст развития злокачественного новообразования в яичниках, ассоциированного с герминальной мутацией BRCA генов, в нашем регионе составляет 53,7 лет, что близко к возрасту естественной менопаузы и позволяет нам у большинства носителей герминальной BRCA мутации превентивно удалить яичники и не допустить развития злокачественной опухоли. В 2018 году Министерством здравоохранения Республики Беларусь утверждена разработанная нами инструкция по применению №250-1218 от 28.12.2018 «Метод медицинской профилактики рака яичников», где детально описаны варианты риск-редуцирующих операций и оптимальные подходы к определению возраста проведения первичной медицинской профилактики рака яичников.

В ряде научных исследований продемонстрировано, что стоимость лечения рака повышается с увеличением стадии заболевания и с появлением рецидивов. Но даже минимальный экономический ущерб государству от одного случая заболеваемости раком яичников не соизмерим с расходами на проведение риск-редуцирующей операции как самого эффективного метода предотвращения рака яичников на данном этапе развития медицинской помощи населению.

Мы рассчитали минимальные затраты на лечение 1 случая рака яичников в Гродненской университетской клинике в сентябре 2024 года и сравнили их с расходами

системы здравоохранения на проведение риск-редуцирующей профилактической операции. Общие затраты государства на стандартное комплексное лечение одной пациентки с раком яичников составляют 12 873,04 рублей:

- затраты, связанные с проведением 6 курсов химиотерапевтического лечения в стационаре (1 койко-день) – 2242,08 рублей (стоимость 1 курса – 278,42 рублей, стоимость 1 койко-дня – 95,26 рублей);

- затраты на минимальный объем хирургического лечения при раке яичников – лапаротомия, экстирпация матки с придатками, удаление большого сальника, анестезиологическое пособие без стоимости койко-дня – 594,16 рублей;

- затраты на пребывание пациента в стационаре – 1 348,8 рублей (стоимость 1 койко-дня в онкогинекологическом отделении с учетом расходов на оперблок и анестезиологию – 168,60 рублей, минимальное количество дней – 8);

- затраты государства в связи с выплатой пособий в связи с временной нетрудоспособностью составят 8688,00 рублей (период нетрудоспособности при лечении рака яичников в большинстве случаев превышает 120 дней).

Учитывая, что большинство пациенток с наследственной предрасположенностью заболевают раком яичников в трудоспособном возрасте, имеют более 10 лет трудового стажа, затраты государства в связи с выплатой пособий по временной нетрудоспособности согласно ч.1 п.16 Положения о порядке обеспечения пособиями по временной нетрудоспособности и по беременности и родам, утвержденного постановлением Совмина от 28.06.2013 №569 (в редакции, действующей с 01.07.2024) составят 100 % среднедневного заработка. Согласно статистическим данным, номинальная начисленная средняя заработная плата в Республике Беларусь за январь–июль 2024 года составила 2172,10 рублей в месяц или 72,40 рублей в день (2172,10 рублей /30дней).

В проведенной оценке не учитывались потери государства в размере недополученного вклада в валовый внутренний продукт по причине преждевременной смертности и инвалидности в трудоспособном возрасте и необходимость лечения рецидивов заболевания в будущем. В среднесрочной перспективе экономическая эффективность первичной медицинской профилактики будет связана с увеличением периода производственной деятельности и ожидаемой продолжительности жизни женщин, сокращением выплат по листам нетрудоспособности и инвалидности, перераспределением средств системы здравоохранения и суммарную экономию бюджетных средств.

Затраты государства на проведение профилактической риск-редуцирующей двухсторонней аднексэктомии составляют 1 775,67 рублей:

- затраты, связанные с проведением лапароскопии, двухсторонней аднексэктомии и анестезиологическое пособие без стоимости койко-дня – 208,67 рублей;

- затраты на пребывание пациента в стационаре – 843 рубля (стоимость 1 койко-дня – 168,60 рублей, среднее количество дней – 5);

- затраты государства в связи с выплатой пособий в связи с временной нетрудоспособностью составят 724 рубля (для периода временной нетрудоспособности 10 дней).

При выполнении риск-редуцирующей операции хирургический доступ (лапароскопия или лапаротомия), как и хирургическая техника, зависит от клинической ситуации, доступного оборудования. Однако обязательными компонентами проводимого вмешательства являются цитологическое исследование перитонеальной жидкости (либо смывов) и тщательная ревизия органов брюшной полости и малого таза. Вероятность выявления злокачественных опухолей при проведении

профилактической аднексэктомии у носителей мутации BRCA по данным ряда исследователей колеблется в пределах 4–12 %. Широкое использование риск-редуцирующей аднексэктомии и большой объем накопленных в последнее десятилетие клинических данных подтверждают, что наследственная серозная карцинома в большинстве случаев развивается в дистальном отделе маточной трубы вследствие накопления мутаций. Начальными проявлениями поражения эпителия маточной трубы является только обнаружение мутации p53. В дальнейшем появляются признаки дисплазии эпителия маточной трубы, микроинвазивной карциномы с атипией ядер, высокой пролиферативной активностью и карциномы с инвазией базальной мембраны [3]. В метаанализе результатов 24 исследований, включающих 6283 пациентки, в том числе 4473 носительницы мутации в генах BRCA1/2, установлено, что после проведения риск-редуцирующей аднексэктомии было выявлено 75 случаев карциномы маточных труб и 93 случая дисплазии эпителия маточных труб [4]. По данным литературы, частота выявления патологии маточных труб колеблется от 0,6 до 18,5 % и зависит от возраста пациенток. В исследовании Rush и соавт. частота выявления оккультного рака маточной трубы была значительно выше в группе пациенток старше 45 лет (12,2 % в сравнение с 3,6 %) [5]. В связи с этим важное значение имеет тщательное патоморфологическое исследование удаленных придатков матки [6]. При наличии высокого риска скрытого злокачественного новообразования необходимо придерживаться протокола FIMbria (SEE-FIM). Данный протокол был предложен по результатам анализа проведения 122 риск-редуцирующих аднексэктомий у здоровых женщин с герминальной мутацией в генах BRCA. В 7 случаях были выявлены ранние признаки развития злокачественной опухоли, и все они были локализованы в ампулярном отделе или фимбриях маточных труб, при этом у двух пациенток были выявлены опухолевые импланты на поверхности яичника [7].

Принципиально важным является решение вопроса о возможности сохранения яичников при хирургическом лечении доброкачественной патологии матки у женщин с генетической предрасположенностью к раку по завершению репродуктивной функции. В условиях отсутствия в нашей стране законодательной базы для риск-редуцирующих операций у здоровых носительниц мутаций решение о профилактическом удалении придатков матки может принимать только сама женщина. Задача врача заключается в информировании женщины в доступной форме обо всех преимуществах и рисках превентивной хирургии как метода первичной профилактики рака яичников, современных возможностях ранней диагностики рака яичников, индивидуальной оценке оптимального возраста для проведения оперативного вмешательства, учитывая личный и семейный онкологический анамнез, наличие гинекологической патологии. Своевременное удаление яичников у носителя герминальной мутации в BRCA генах позволяет здоровым женщинам безопасно использовать менопаузальную гормональную терапию до возраста естественной менопаузы [8]. Следует отметить, что при наличии у женщины доброкачественной патологии матки, желании длительно использовать менопаузальную гормональную терапию объем профилактической риск-редуцирующей операция может быть расширен. Затраты государства на проведение экстирпации матки с придатками будут несколько выше и составят 3 350,08 рублей (оперативное вмешательство, 8 койко-дней в стационаре и 20 дней временной нетрудоспособности).

Эффективность профилактических риск-редуцирующих операций на придатках матки была продемонстрирована в ряде многоцентровых исследований и подтверждено снижение риска развития рака яичников и риска смерти от всех причин у носителей герминальных мутаций в генах BRCA. Так, мета-анализ трех проспективных исследований, включавший 9192 женщины с дефектом в генах BRCA1 и BRCA2, в том числе 4961 после проведения риск-редуцирующей двухсторонней аднексэктомии

в возрасте старше 40 лет, показал снижение риска развития рака яичников на 80 %, снижение риска смерти от всех причин на 68 % за период наблюдения до 6 лет [9]. В 2023 году были опубликованы результаты наблюдения за 4322 здоровыми носителями BRCA мутаций. Профилактическая двухсторонняя аднексэктомия была выполнена 2932 (67,8 %), средний возраст проведения оперативного вмешательства был 45,4 года (от 23 до 77 лет), средняя длительность наблюдения составила 9 лет. За это время у 851 женщины с дефектом в генах BRCA был диагностирован рак, умерло 228 человек: 57 пациенток умерло от рака яичников или маточной трубы, 58 – от рака молочной железы, 16 – от перитонеальной карциномы и 97 – от других причин. Для женщин с мутацией в гене BRCA1 расчетная смертность от всех причин до возраста 75 лет составила 62 % при отсутствии двухсторонней аднексэктомии и 25 % для женщин, перенесших двухстороннюю аднексэктомию в возрасте 35 лет. Для женщин с мутациями в гене BRCA2 расчетная смертность от всех причин до возраста 75 лет составила 14 % для тех, которым профилактическая операция была проведена в возрасте 35 лет, по сравнению с 28 % для женщин, которым хирургическое вмешательство не проводилось [10].

Заключение. Медицинская и экономическая целесообразность использования превентивной риск-редуцирующей хирургии у женщин с генетической предрасположенностью к развитию рака яичников не вызывает сомнений. Информирование населения о возможности эффективной первичной медицинской профилактики рака яичников и доступность молекулярно-генетического тестирования должны стать частью государственной стратегии по борьбе с раком. Мы надеемся, что с учетом онкологической обоснованности и востребованности проведенное нами исследование и оценка экономической эффективности применения риск-редуцирующей хирургии станет дополнительным стимулом к внедрению этих медицинских технологий в гинекологическую практику на территории Беларуси.

Литература

1. Yanus, G.A. Founder vs. non-founder BRCA1/2 pathogenic alleles: the analysis of Belarusian breast and ovarian cancer patients and review of other studies on ethnically homogenous populations / G.A. Yanus, E.L. Savonevich [et al.] // *Familial Cancer*. – 2023. – Vol. 22. – P. 19–30. – <https://doi.org/10.1007/s10689-022-00296-y>.
2. Kuchenbaecker, K.B. Risks of Breast, Ovarian, and Contralateral Breast Cancer for BRCA1 and BRCA2 Mutation Carriers / K.B. Kuchenbaecker [et al.] // *JAMA*. – 2017. – Vol. 317, iss. 23. – P. 2402–2416. – <https://doi.org/10.1001/jama.2017.7112>.
3. Reade, C.J. The fallopian tube as the origin of high grade serous ovarian cancer: review of a paradigm shift / C.J. Reade [et al.] // *J Obstet Gynaecol Can.* – 2014. – Vol. 36, iss. 2. – P. 133–140. – [https://doi.org/10.1016/S1701-2163\(15\)30659-9](https://doi.org/10.1016/S1701-2163(15)30659-9).
4. Piedimonte, S. Occult Tubal Carcinoma After Risk-Reducing Salpingo-oophorectomy: A Systematic Review / S. Piedimonte [et al.] // *Obstet Gynecol.* – 2020. – Vol. 135, iss. 3. – P. 498–508. – <https://doi.org/10.1097/AOG.0000000000003702>.
5. Rush, S.K. Pathologic findings and clinical outcomes in women undergoing risk-reducing surgery to prevent ovarian and fallopian tube carcinoma: A large prospective single institution experience / S.K. Rush [et al.] // *Gynecol Oncol.* – 2020. – Vol. 157, iss. 2. – P. 514–520.
6. Berek, J.S. Prophylactic and risk-reducing bilateral salpingo-oophorectomy: recommendations based on risk of ovarian cancer / J.S. Berek [et al.] // *Obstet Gynecol.* – 2010. – Vol. 116, iss. 3. – P. 733–743.
7. Callahan, M.J. Primary fallopian tube malignancies in BRCA-positive women undergoing surgery for ovarian cancer risk reduction / M.J. Callahan [et al.] // *J Clin Oncol.* – 2007. – Vol. 25, iss. 25. – P. 3985–3990.
8. Huber, D. Hormone replacement therapy in BRCA mutation carriers and risk of ovarian, endometrial, and breast cancer: a systematic review / D. Huber [et al.] // *J Cancer Res Clin Oncol.* – 2021. – Vol. 147, iss. 7. – P. 2035–2045. – <https://doi.org/10.1007/s00432-021-03629-z>
9. Marchetti, C. Risk-reducing salpingo-oophorectomy: a meta-analysis on impact on ovarian cancer risk and all cause mortality in BRCA 1 and BRCA 2 mutation carriers / C. Marchetti [et al.] // *BMC Women's Health*. – 2014. – Vol. 14. – Art. 150. – <http://www.biomedcentral.com/1472-6874/14/150>

10. Kotsopoulos, J. Bilateral Oophorectomy and All-Cause Mortality in Women With BRCA1 and BRCA2 Sequence Variations / J. Kotsopoulos [et al.] // JAMA Oncol. – 2024. – Vol. 10, iss. 4. – P. 484–492. – doi:10.1001/jamaoncol.2023.6937.

MEDICAL AND ECONOMIC JUSTIFICATION OF PRIMARY MEDICAL PREVENTION OF OVARIAN CANCER (ON THE EXAMPLE OF THE GRODNO REGION)

Savonevich E.L.

*Educational institution «Grodno State Medical University»,
Grodno, Republic of Belarus*

Primary prevention of ovarian cancer has strategic and medico-social significance. The article presents the results of a clinical and economic analysis of the effectiveness of primary surgical prevention of ovarian cancer in healthy women from the high-risk group – carriers of a germinal mutation in the BRCA1 gene. The results obtained on the example of the Grodno region indicate that the timely use of risk-reducing surgery allows not only to avoid the development of ovarian cancer, preserve the quality of life, but also significantly reduce the financial costs of the healthcare system.

Keywords: primary prevention, surgery, efficacy, hereditary predisposition, ovaries.

Поступила 29.09.2024

УДК 616.98:578.828.6-055.2-036.887
<https://doi.org/10.63030/2307-4795/2024.17.A.25>

КЛИНИЧЕСКИЙ ПОРТРЕТ ВИЧ-ИНФИЦИРОВАННЫХ ЖЕНЩИН НЕЗАДОЛГО ДО СМЕРТИ

Теслова О.А.

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

Резюме. На основании проведенного исследования характеристик ВИЧ-инфицированных женщин, умерших за последние 10 лет в г. Минске, установлено, что диагностика ВИЧ-инфекции в более старшем возрасте ($p < 0,00001$) и в более раннем календарном периоде ($p < 0,00001$) была взаимосвязана с уменьшением продолжительности их жизней.

Выявление ВИЧ-инфекции у женщин-ПИН (потребление инъекционных наркотиков) происходило в более позднем возрасте ($p = 0,0002$), при этом продолжительность их жизни была меньше ($p = 0,03$).

Инфекционно-воспалительные заболевания явились непосредственной причиной смерти менее чем половины ВИЧ-инфицированных женщин; вредные последствия потребления наркотиков или алкоголя привели к смерти каждой пятой пациентки, вирусный цирроз печени – каждой шестой.

СПИД диагностирован у 38,7 % умерших женщин; при этом только четверть имели иммуносупрессию тяжелой степени. Каждая четвертая ВИЧ-инфицированная женщина умирала в асимптомной стадии, более половины имели неопределяемый уровень ВН (вирусной нагрузки) ВИЧ.

Женщины, коинфицированные ВИЧ и ВГС, жили значимо дольше ($p=0,0006$); имели более высокое содержание CD4-лимфоцитов накануне смерти ($p=0,034$) и более низкую ВН ВИЧ ($p=0,0002$).

Только пятая часть пациенток с ВИЧ имела высокую приверженность АРТ (антиретровирусной терапии). Отрыв от лечения снижал продолжительность жизни женщин ($p=0,03$).

Ключевые слова: ВИЧ-инфицированные женщины, продолжительность жизни, причины смерти, коинфекция ВИЧ и ВГС, приверженность антиретровирусной терапии.

Введение. Эпидемиологический процесс распространения ВИЧ-инфекции на территории Республики Беларусь претерпел значимые изменения с момента регистрации первого случая по настоящее время: на начало 2024 года в стране зарегистрировано более 35 тысяч случаев ВИЧ-инфекции, основную возрастную группу, в которой впервые выявляют заболевание, составляют люди старше 30 лет. Более 85 % новых заражений ВИЧ происходит половым путем, в соответствии с чем в эпидемический процесс вовлекается население, не входящее в ключевые группы риска. Увеличивается удельный вес женщин среди всех вновь выявляемых случаев и составляет в настоящее время практически 40 %. Вместе с тем уровень смертей ВИЧ-инфицированных людей выше, чем в общем населении Республики Беларусь, и насчитывает более 10 тысяч случаев, что составляет практически 30 % от общего числа зарегистрированных [1].

Согласно результатам научных исследований по вопросам выживаемости людей, живущих с ВИЧ, установлено, что ВИЧ-инфицированные женщины более уязвимы в отношении продолжительности и качества жизни, у них выше риск преждевременной смерти по сравнению с ВИЧ-инфицированными мужчинами [2–5]. Коинфекция вирусом гепатита С, отсутствие приверженности динамическому медицинскому наблюдению и лечению ВИЧ-инфекции, сниженная иммунокомпетентность, потребление алкоголя и наркотиков, старение и связанные с этим коморбидные заболевания в настоящее время признаются факторами, определяющими вероятность смерти у пациентов, живущих с ВИЧ [6–9]. Таким образом, перед системой здравоохранения возникают задачи по поиску новых организационных решений об оказании медицинской помощи женщинам, живущим с ВИЧ, с учетом их современных характеристик.

Цель исследования: изучить характеристики женщин, умерших за последние 10 лет с диагнозом ВИЧ-инфекции в г. Минске, и оценить их значимость в отношении ожидаемой продолжительности жизни женщин, живущих с ВИЧ.

Материалы и методы. Проведено поперечное одномоментное исследование медицинской документации ВИЧ-инфицированных женщин, проходивших диспансерное наблюдение в консультативно-диспансерном отделении Городской клинической инфекционной больницы г. Минска (КДО), и умерших в период в 2014–2023 гг. Из архива извлечено 100 медицинских карт амбулаторного больного (карта). Критериями включения в последующее изучение явилось наличие результатов клинико-лабораторных исследований в год наступления смерти или предшествующий этому год. В соответствии с критериями включения из последующего исследования исключено 9 карт женщин с отрывом от наблюдения в течение двух и более лет до смерти.

В оставшейся группе из 91 карты проведено изучение признаков – характеристик пациенток. Количественные и категориальные признаки включали: год диагностики ВИЧ-инфекции; возраст установления диагноза ВИЧ-инфекции; количество лет, прожитых с диагнозом ВИЧ-инфекции; возраст смерти; клиническую стадию ВИЧ-инфекции (по классификации ВОЗ 1990 г.); количество CD4-лимфоцитов (кл./мл) и вирусную нагрузку ВИЧ (ВН; коп./мл) по результатам последних проведенных исследований. К качественным признакам отнесены: клиническая причина смерти; потребление инъекционных наркотиков (ПИН); вирусная супрессия (неопределяемая вирусная нагрузка ВИЧ) при последнем исследовании; обнаружение маркеров инфицирования токсоплазмой, цитомегаловирусом (ЦМВ), вирусом простого герпеса (ВПГ), вирусом Эпштейн-Барр (ВЭБ), вирусом гепатита С (ВГС); приверженность динамическому наблюдению и антиретровирусной терапии (АРТ); отрывы от наблюдения или лечения.

При анализе данных использованы непараметрические статистические методы программ «Statistica» 10.0 и Microsoft Excel, 2007. Описательная статистика для количественных признаков представлена в виде медианы и квартилей (Me [25 %; 75 %]). Проверка гипотезы о статистически значимом различии в подгруппах проведена с помощью теста Манна–Уитни (U, Z_T). Для установления взаимосвязи количественных признаков рассчитан коэффициент Спирмена (R_s).

Для качественных показателей использован метод описательной статистики с определением абсолютных значений и частот встречаемости признаков в долях от общего числа наблюдений (n (P %)). Сравнение категориальных переменных в подгруппах проведено с использованием критерия хи-квадрат (χ^2) Пирсона, при числе наблюдений менее 10 применен критерий χ^2 с поправкой Йетса на непрерывность, а при числе наблюдений 5 и менее использован двусторонний критерий Фишера.

Результаты их обсуждения. Хронологические и хронометрические характеристики группы представлены в таблице 1.

Таблица 1 – Хронологические и хронометрические характеристики ВИЧ-инфицированных женщин, умерших в 2014–2023 гг.

Признак	Группа (n=91)
Год диагностики ВИЧ-инфекции; Me [25 %; 75 %]	2015 [2011; 2017]
Возраст установления диагноза ВИЧ-инфекции; Me [25 %; 75 %] (лет)	31 [28; 38]
Количество лет, прожитых с диагнозом ВИЧ-инфекции; Me [25 %; 75 %] (лет)	6 [4; 11]
Возраст смерти; Me [25 %; 75 %] (лет)	40 [36; 45]

Установлена статистически значимая обратная корреляционная взаимосвязь слабой силы возраста, в котором был установлен диагноз ВИЧ-инфекции, и количества лет, прожитых с заболеванием (R_s=-0,49, p<0,00001). Такая же закономерность, только высокой силы связи, отмечена для календарного года, в котором произошла диагностика ВИЧ-инфекции у женщин (R_s=-0,87, p<0,00001).

Факт ПИН были установлен у 52 (57,1 %) женщин. При выделении подгрупп по признаку ПИН установлены значимые различия в хронологических признаках. Так, женщины с ПИН были значимо старше женщин, не потреблявших наркотики, при установлении диагноза ВИЧ-инфекции – 36 [29; 44] против 30 [26; 33] лет (U=563,0, Z_T=3,62; p=0,0002) и в момент смерти – 43 [38; 50] года против 38 [35; 42] лет (U=627,5, Z_T=3,10; p=0,002) соответственно, при этом имели меньшую продолжительность жизни с ВИЧ – 5 [2; 11] против 6,5 [5; 10] лет (U=744,5, Z_T=-2,16; p=0,03). При этом

в подгруппе ПИН корреляционная взаимосвязь года, в котором диагностирована ВИЧ-инфекция, приобрела положительную слабую направленность с возрастом женщин в момент диагностики ($R_s=0,49$, $p<0,005$), но сохранила отрицательную высокую – с количеством впоследствии прожитых лет ($R_s=-0,89$, $p<0,000001$). В подгруппе женщин, не потреблявших инъекционных наркотиков, установлена корреляция количества лет, прожитых с ВИЧ, со всеми хронологическими и хронометрическими показателями: сильная отрицательная – с календарным годом ($R_s=-0,89$, $p<0,000001$), слабая отрицательная – с возрастом ($R_s=-0,43$, $p<0,005$) диагностики заболевания, положительная слабой силы – с календарным годом ($R_s=0,29$, $p<0,05$) и возрастом ($R_s=0,42$, $p<0,005$) смерти.

Причины смертей женщин сравниваемых групп представлены в таблице 2.

Таблица 2 – Причины смертей ВИЧ-инфицированных женщин в 2014–2023 гг.

Причина смерти	Группа (n=91)
Алкогольная интоксикация	4 (4,4 %)
Алкогольный цирроз печени	2 (2,2 %)
Вирусный цирроз печени	13 (14,3 %)
ВИЧ-кахексия, неэффективность АРТ	1 (1,1 %)
ВИЧ+COVID-19	4 (4,4 %)
ВИЧ. Токсоплазмоз головного мозга	1 (1,1 %)
ВИЧ. ЦМВ-инфекция	2 (2,2 %)
ВИЧ-лейкоэнцефалопатия	3 (3,3 %)
Артериальная гипертензия, внутримозговое кровоизлияние	1 (1,1 %)
Инородное тело пищевода	1 (1,1 %)
Микобактериоз	1 (1,1 %)
Наркотическая интоксикация	6 (6,6 %)
Панкреатит с панкреонекрозом	2 (2,2 %)
Пневмония неуточненная	7 (7,7 %)
Пневмония пневмоцистная	3 (3,3 %)
Рак	4 (4,4 %)
Сепсис	5 (5,5 %)
Суицид	3 (3,3 %)
Туберкулез	2 (2,2 %)
Хроническая болезнь почек	2 (2,2 %)
Хроническая обструктивная болезнь легких	1 (1,1 %)
Эндокардит	1 (1,1 %)
Смерть до прибытия бригады скорой медицинской помощи*	22 (24,2 %)

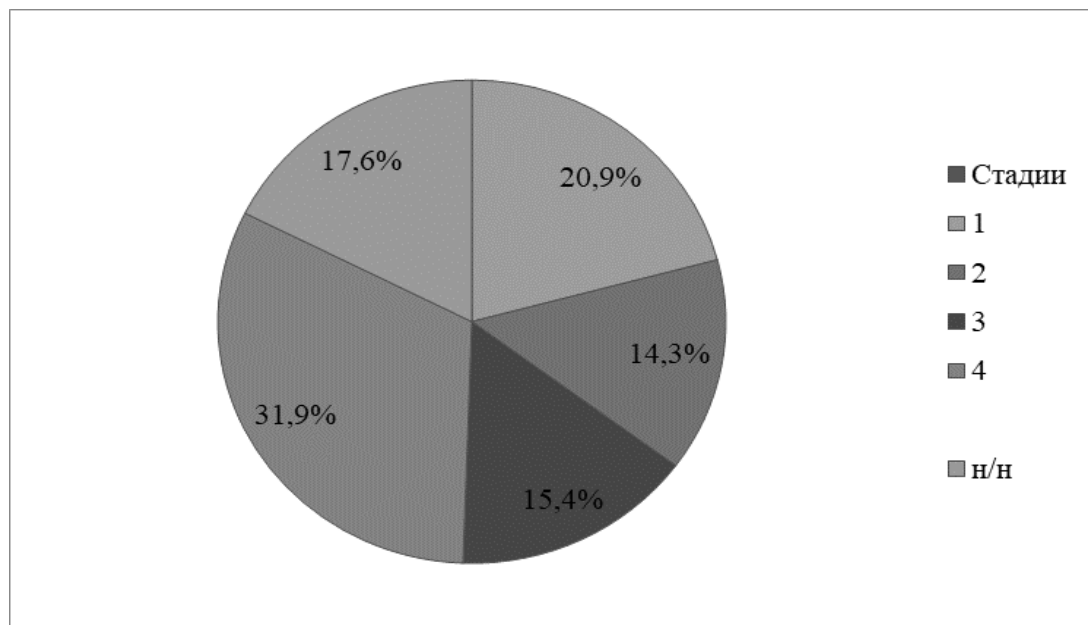
* – записи о причине смерти отсутствуют в медицинской документации КДО вследствие специального производства

Окончательные причины смертей установлены только тем пациенткам, смерть которых произошла в организациях здравоохранения – в 75,8 % случаев. У пациенток, смерть которых произошла до прибытия бригады скорой медицинской помощи, в медицинской документации имеются записи R 99 «Другие неточно обозначенные и неуточненные причины смерти».

Из 69 пациенток, причины смерти которых известны, инфекционно-воспалительные заболевания, развивающиеся с прогрессированием иммуносупрессии при ВИЧ-инфекции, являлись причиной смерти 30 (43,5 %) пациенток, последствия

острого или хронического потребления наркотиков или алкоголя – 14 (20,3 %), поражение печени вследствие коинфицирования ВГС – 13 (18,9 %), осложнения хронических соматических заболеваний, онкологические заболевания и внешние причины – по 5 (5,8 %) случаев.

Распределение исследуемых пациенток по стадиям ВИЧ-инфекции представлено на рисунке 1.



* – н/н – отрыв от динамического наблюдения накануне смерти

Рисунок 1 – Распределение по стадиям заболевания ВИЧ-инфицированных женщин, умерших в 2014–2023 гг.

В целом в общей выборке доля женщин с отрывом от наблюдения составила 17,6 % – 16 случаев. Из 75 женщин, смерть которых наступила вне отрыва от наблюдения, асимптомная стадия ВИЧ-инфекции была у 18 (24,0 %); в терминальной стадии заболевания умерли 29 (38,7 %) пациенток. Не установлено ассоциаций между клиническими стадиями ВИЧ-инфекции и хронологическими характеристиками женщин.

Среднее количество CD4-лимфоцитов перед смертью женщин составило 338 [166; 592] кл./мл. Количество CD4-лимфоцитов более 1000 в мл имели 3 (3,3 %) пациенток, иммуносупрессию легкой степени – 28 (30,8 %), средней степени – 36 (39,6 %), тяжелую – 24 (26,4 %). Установлены отрицательные взаимосвязи слабой силы между количеством CD4-лимфоцитов, возрастом, в котором наступила смерть женщин ($R_s = -0,25$, $p < 0,05$) и клинической стадией ВИЧ-инфекции ($R_s = -0,25$, $p < 0,05$).

Неопределяемый уровень вирусной нагрузки имели 47 (51,6 %) женщин. Средний уровень определяемой вирусной нагрузки ВИЧ незадолго до смерти составил 330 000 [19 500; 1 600 000]. Уровень определяемой вирусной нагрузки ВИЧ был слабо отрицательно взаимосвязан с продолжительностью ВИЧ-инфекции от момента диагностики ($R_s = -0,32$, $p < 0,05$) и уровнем CD4-лимфоцитов ($R_s = -0,45$, $p < 0,01$).

Маркеры инфицирования токсоплазмой выявлены у 36 (39,6 %), ЦМВ – у 20 (22,0 %), ВПГ – у 41 (45,0 %), ВЭБ – у 4 (4,4 %) женщин; коинфицированными вирусом гепатита С были 63 (69,2 %).

Среди пациенток, коинфицированных ВИЧ и ВГС, было значимо больше женщин-ПИН 45 (75,0 %) против женщин с моноинфекцией ВИЧ – 7 (25 %) ($\chi^2 = 17,06$, $p < 0,00001$). Однако установлено, что ВИЧ+ВГС женщины жили дольше от момента

верификации диагноза ВИЧ-инфекции: 7 [5; 12] против 4,5 [1,5; 6] лет ($U=490,0$, $Z_T=-3,37$; $p=0,0006$); имели более высокое содержание CD4-лимфоцитов накануне смерти – 430 [201; 637] против 286 [120; 386] кл./мл ($U=636,0$, $Z_T=-2,11$; $p=0,034$) и более низкое – вирусных частиц ВИЧ в единице объема крови – 84 000 [4 400–1 300 000] против 1 000 000 [150–1 960 000] копий ($U=453,0$, $Z_T=3,60$; $p=0,0002$) по сравнению с ВИЧ-инфицированными женщинами без ВГС.

Антиретровирусные лекарственные средства были назначены всем пациенткам, включенным в исследование. Однако установлено, что 8 (8,8 %) не имели возможности принимать АРТ, так как умерли вне организаций здравоохранения и находились на момент смерти в длительном отрыве от наблюдения. В целом, согласно записям о визитах женщин в КДО, низкую приверженность АРТ имели 73 (80,2 %) женщины, высокую – лишь 18 (19,8 %). Отрывы от АРТ приводили к значимому снижению продолжительности жизни с диагнозом ВИЧ-инфекции ($U=393,0$, $Z_T=-2,11$; $p=0,03$) с 6 [4; 11] до 5,5 [1; 7] лет.

На основании проведенного исследования характеристик ВИЧ-инфицированных женщин, умерших за последние 10 лет в г. Минске, установлено, что диагностика ВИЧ-инфекции в более старшем возрасте ($p<0,00001$) и в более раннем календарном периоде ($p<0,00001$) была взаимосвязана с уменьшением продолжительности их жизней.

Выявление ВИЧ-инфекции у женщин, потреблявших инъекционные наркотики, происходило в более позднем возрасте ($p=0,0002$), при этом продолжительность их жизней была меньше по сравнению с женщинами, которые инъекционных наркотиков не потребляли ($p=0,03$).

Инфекционно-воспалительные заболевания явились непосредственной причиной смерти менее чем половины ВИЧ-инфицированных женщин; вредные последствия потребления наркотиков или алкоголя привели к смерти каждой пятой пациентки, вирусный цирроз печени – каждой шестой.

Терминальная стадия ВИЧ-инфекции – СПИД – диагностирована у 38,7 % умерших женщин; при этом только четверть имели иммуносупрессию тяжелой степени. Каждая четвертая ВИЧ-инфицированная женщина умирала в асимптомной стадии, при этом более половины имели неопределяемый уровень вирусной нагрузки ВИЧ.

Парадоксально, но женщины, коинфицированные ВИЧ и ВГС, жили значимо дольше от момента верификации диагноза ВИЧ-инфекции ($p=0,0006$); имели более высокое содержание CD4-лимфоцитов накануне смерти ($p=0,034$) и более низкое – вирусных частиц ВИЧ в единице объема крови ($p=0,0002$) по сравнению с ВИЧ-инфицированными женщинами без ВГС.

Только пятая часть пациенток с ВИЧ имели высокую приверженность антиретровирусной терапии. Отрыв от лечения снижал продолжительность жизни женщин ($p=0,03$).

Заключение. При оценке ожидаемой продолжительности жизни ВИЧ-инфицированных женщин следует уделять внимание таким их характеристикам, как возраст диагностики ВИЧ-инфекции и календарный период, потребление инъекционных наркотиков и алкоголя, манифестация инфекционно-воспалительных заболеваний, низкая приверженность антиретровирусной терапии и отрыв от лечения. У пациенток, коинфицированных ВИЧ и ВГС, отсутствие тяжелой иммуносупрессии или высокой виремии ВИЧ не должно рассматриваться в качестве прогностически благоприятных характеристик.

Литература

1. Эпидемиологическая ситуация по ВИЧ-инфекции в Республике Беларусь // ЦГЭ. — <https://sdgreions.belstat.gov.by/datasets/3.3.1?region=all>.
2. Нечаева, О.Б. Влияние ВИЧ-инфекции на демографическую ситуацию в России / О.Б. Нечаева [и др.] // Медицинский альянс. – 2018. – №1. – С. 6–15.

3. Афонина, Л.Ю. Женщина и ВИЧ / Л.Ю. Афонина. // Актуальные вопросы ВИЧ-инфекции. Женщины и ВИЧ : сборник материалов Международной научно-практической конференции, 5–6.06.2017. – Санкт-Петербург, 2017. – С. 15–18.
4. Muñoz, C. Differences in epidemiology and mortality between men and women with HIV infection in the CoRIS cohort from 2004 to 2014 / C. Muñoz [et al.] // *Enferm Infecc Microbiol Clin (Engl Ed)*. – 2021. – Vol. 39. – №8. – P. 372–382.
5. Pellegrino, R.A. Sex and Race Disparities in Mortality and Years of Potential Life Lost Among People With HIV: A 21-Year Observational Cohort Study / R.A. Pellegrino [et al.] // *Open Forum Infect Dis*. – 2022. – Vol. 19. – №10. – P. ofac678.
6. Leszczyszyn-Pynka, M. Hepatitis C coinfection adversely affects the life expectancy of people living with HIV in northwestern Poland / M. Leszczyszyn-Pynka [et al.] // *Arch Med Sci*. – 2018. – Vol. 14. – №3. – P. 554–559.
7. Kaplan-Lewis, E. Aging with HIV in the ART era / E. Kaplan-Lewis [et al.] // *Semin Diagn Pathol*. – 2017. – Vol. 34. – №4. – P. 384–397.
8. St-Jean, M. Overdose mortality is reducing the gains in life expectancy of antiretroviral-treated people living with HIV in British Columbia, Canada / M. St-Jean [et al.] // *Int J Drug Policy*. – 2021. – Vol. 96. – P. 103195.
9. Aksak-Wąs, B.J. Immune restoration affects 10-year survival in people living with HIV/AIDS / B.J. Aksak-Wąs [et al.] // *HIV Med*. – 2023. – Vol. 24. – №3. – P. 325–334.

CLINICAL PORTRAIT OF HIV-INFECTED WOMEN SHORTLY BEFORE DEATH

Teslova O.A.

*EE «Belarusian State Medical University»,
Minsk, Republic of Belarus*

Based on the characteristics of HIV-infected women who died over the past 10 years in Minsk, it was found that diagnosis of HIV infection at an older age ($p < 0.00001$) and in an earlier calendar period ($p < 0.00001$) was associated with a decrease in life expectancy.

HIV infection was detected in female IDUs at a older age ($p = 0.0002$), and their life expectancy was shorter ($p = 0.03$).

Infectious and inflammatory diseases were the direct cause of death in less than half of HIV-infected women; the harmful consequences of drug or alcohol consumption led to the death of every fifth patient, viral cirrhosis of the liver – every sixth.

AIDS was diagnosed in 38.7 % of deceased women; however, only a quarter had severe immunosuppression. Every fourth HIV-infected woman died in the asymptomatic stage, more than half had an undetectable level of HIV VL.

Women coinfectd with HIV and HCV lived significantly longer ($p = 0.0006$); had a higher CD4 lymphocyte count on the eve of death ($p = 0.034$) and a lower HIV VL ($p = 0.0002$).

Only a fifth of patients with HIV had high compliance to ART. Discontinuation from treatment reduced women's life expectancy ($p = 0.03$).

Keywords: HIV-infected women, life expectancy, causes of death, coinfection with HIV and HCV, compliance to antiretroviral therapy.

Поступила 19.07.2024

ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНАЯ ДИАГНОСТИКА ОБЪЕМНЫХ ОБРАЗОВАНИЙ У ПЛОДА ПРИ УЛЬТРАЗВУКОВОМ ИССЛЕДОВАНИИ

Тихоненко И.В.¹, Дубаневич А.В.², Мещеряков Ю.В.¹, Белуга М.В.³, Капора Т.Ч.³

¹ *Институт повышения квалификации и переподготовки кадров здравоохранения
учреждения образования «Белорусский государственный медицинский университет»,*

² *Учреждение здравоохранения «1-я городская клиническая больница»,*

³ *Государственное учреждение*

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

г. Минск, Республика Беларусь

Резюме. Для выделения наиболее диагностически значимых ультразвуковых и доплерометрических признаков аномалий плода, приводящих к диспропорции, проведен анализ ультразвуковой картины 117 случаев кист яичников у плода, 24 пренатально диагностированных копчиково-крестцовых тератом и 39 случаев spina bifida. На основании анализа клинического материала разработан перечень ультразвуковых и доплерометрических признаков данных аномалий развития, позволяющих осуществлять их дифференциальную диагностику.

Ключевые слова: кисты яичников, врожденные кисты, ультразвуковая диагностика, пренатальная диагностика, кисты брюшной полости, кисты малого таза, крестцово-копчиковая тератома, spina bifida.

Введение. Актуальность вопросов пренатальной ультразвуковой диагностики, дифференциальной диагностики, ультразвукового мониторинга и ведения образований брюшной полости и малого таза плода связана с тем, что они составляют около 10 % всех образований плода, визуализируемых при ультразвуковом скрининге при беременности. Дифференциальная диагностика при этом, как правило, является диагностической дилеммой из-за разнообразия возможных диагнозов и различного течения во внутриутробном и неонатальном периоде. Важными факторами прогноза являются не только гистология, но и также расположение и размеры образования [1, 2].

Кисты яичников – наиболее часто пренатально диагностируемые образования малого таза и брюшной полости. Их распространенность составляет около 1:2500 [3, 4]. Кисты яичников рассматриваются как первый предположительный диагноз при визуализации в малом тазу/брюшной полости плода анэхогенного образования округлой или овальной формы, с четкими ровными контурами, находящегося латеральнее мочевого пузыря, при нормальном эхографическом изображении органов мочевыделительной системы и желудочно-кишечного тракта и установлении женского пола плода. Сложность диагностики, казалось бы, простой патологии вызвана несколькими причинами. В процессе эмбриогенеза яичники локализуются на уровне дна матки, а из-за слабости связок они могут быть подвижными, с движениями преимущественно по вертикали, и располагаться они могут как в нижних, так и в верхних этажах брюшной полости; возможна их локализация по средней линии. Кроме того, некоторые кисты имеют немалые размеры относительно размеров таза плода и могут частично или полностью располагаться в брюшной полости. Диагноз кисты яичника, как правило, предположительный, ставится посредством исключения другой патологии [5, 6].

При кажущейся простоте диагностики, информативность ультразвукового исследования при кистах яичников составляет 81 %, а уровень ложноположительной детекции кист яичников у плода достигал, по данным Bascietto F. et al. (2017), 7,5 % (95 % ДИ 4,4–11,4 %) за счет аномалий желудочно-кишечного тракта, аномалий половой и мочевыделительной систем, которые могут быть эхографически весьма схожи с кистами яичника у плода, имея при этом иную клиническую значимость, другое течение пренатального периода, другие осложнения неонатального периода и иные исходы. Этим объясняется необходимость точного выделения ультразвуковых признаков, которые будут характерны именно для кист яичников. Несмотря на то, что диагноз всегда предположительный, есть признаки, характерные именно для кист яичников: наличие анэхогенного образования округлой формы, расположенного чаще всего в малом тазу плода, латеральнее мочевого пузыря; отсутствие патологии со стороны мочевыделительной системы и желудочно-кишечного тракта, и женский пол плода. В большинстве случаев киста одна, но возможно и обнаружение кист с двух сторон [4, 7, 8].

Крестцово-копчиковые тератомы (далее – ККТ) встречаются с частотой 1:40000 родов, соотношение плодов женского и мужского полов 3–4:1, а сложности дифференциальной диагностики существуют именно у плодов женского пола. Возникают они из передней поверхности крестца или копчика из мультипотентных эмбриональных клеток узла Хенсона. Наиболее сложными для диагностики считаются ККТ III (преимущественно внутритазовая опухоль) и IV (полностью внутренняя опухоль) типов в связи с затруднениями их визуализации и полиморфностью УЗ-картины, диагностируются они часто поздно, после того как становятся злокачественными и симптомными. Злокачественные опухоли составляют 7–13 % ККТ. Риск злокачественности выше в ККТ IV типа. Кроме того, именно опухоли III–IV типов по ультразвуковой структуре могут быть схожими с кистами яичников либо менингиомиелоцеле. Этим объясняется важность проведения дифференциальной диагностики с другими образованиями малого таза, имеющими более благоприятный прогноз [2, 9].

Частота встречаемости *spina bifida* составляет 1 на 1500 родов. Самой распространенной (более 75 % наблюдений) и самой тяжелой формой *spina bifida* является менингиомиелоцеле, когда грыжа включает мозговые оболочки и нервную ткань. *Spina bifida* с уверенностью диагностируется преимущественно при проведении ультразвукового скрининга в 18–21 неделю беременности, в первую очередь при выявлении УЗ-признаков аномалии Киари типа II: вентрикуломегии, изменения формы лобных костей (признак «лимона») и смещения мозжечка кзади с облитерацией большой цистерны (признак «банана»), а также при визуализации грыжевого выпячивания в области позвоночника. Кроме того, одним из эхографических признаков считаются вентрикуломегалия различной степени тяжести, аномальное изображение желудочков мозга в виде изменения формы задних рогов боковых желудочков [10, 11]. Исследование непосредственно позвоночника позволяет выявить дефекты позвонков и оценить их анатомический уровень и распространенность, а также оценить грыжевой мешок (менингоцеле или менингиомиелоцеле), оценить его размеры и содержимое. При этом необходимо исключить наличие сопутствующих аномалий [12].

Относительно недавно выявлены УЗ-признаки, позволяющие диагностировать или заподозрить дефект нервной трубки в I триместре гестации: отсутствие «интракраниального пространства» (чувствительность 53,5 %; специфичность 99,7 %), а также симптомы «сухого мозга» (уменьшение доли желудочковой системы, заполненной жидкостью, и «crush-sign», проявляющийся сближением мозжечка и задней затылочной кости. Однако эти признаки не входят в рутинный УЗ-скрининг

и дают ложноположительные результаты. Кроме того, далеко не все случаи могут быть диагностированы в I триместре беременности [12, 13].

Цель. Изучить ультразвуковые (далее – УЗ) и доплерометрические характеристики кист яичников, крестцово-копчиковых тератом, spina bifida, диагностированных пренатально, а также разработать перечень УЗ- и доплерометрических признаков данных аномалий развития, позволяющих осуществлять их дифференциальную диагностику.

Материалы и методы. Проведен ретроспективный анализ УЗ- и доплерометрических характеристик пренатально диагностированных кист яичников, крестцово-копчиковых тератом, spina bifida за период 2013–2023 годы на базе УЗ "1-й городской клинической больницы", отделение ультразвуковой диагностики. Для выделения наиболее диагностически значимых УЗ-признаков аномалий плода, приводящих к диспропорции, проведен анализ ультразвуковой картины 117 случаев кист яичников у плода (1 группа), 24 пренатально диагностированных копчиково-крестцовых тератом (2 группа) и 39 случаев spina bifida (3 группа). Результаты исследования обработаны с использованием программы «STATISTICA 10.0». Для сравнения качественных показателей (долей) в группах использовали критерий Хи-квадрат (χ^2), критерий Хи-квадрат с поправкой Йетса на непрерывность или критерий Фишера. Статистически значимыми принимали различия при $p < 0,05$.

Результаты и их обсуждение. Сравнительная характеристика УЗ-признаков кист яичников у плода, пренатально диагностированных копчиково-крестцовых тератом и spina bifida, представлены в таблицах 1–7. Как видно из таблиц, основными УЗ-признаками, характерными для группы 1 (по сравнению с группой 2), явились наличие двойного раздела мочевого пузыря/образование, аваскулярность, такой признак, как – подводящие артерии «упираются» в мочевой пузырь, а также размеры образования менее 5 см; отсутствие пресакрального компонента и толстой капсулы, растяжения и смещения прямой кишки, смещения мочевого пузыря и отсутствие солидного компонента; однородность структуры; отсутствие фетальных осложнений; и отсутствие всех УЗ-признаков изменения позвоночника у плода ($p < 0,05$).

Таблица 1 – Сравнение ультразвуковых признаков размеров и локализации образований между различными группами

УЗ-признаки	Размер <2 см	Размер > 4 см	Локализация в малом тазу	Расположение латеральнее мочевого пузыря	Расположение над мочевым пузырем	Близко к мочевому пузырю
Группа 1, (n=117), количество наблюдений с признаком	23	34	67	98	50	79
наблюдений с признаком, %	19,66	29,06	57,26	83,76	42,74	67,52
Сравнение групп 1–2, p=	0,186	0,001	0,106	0,001	0,001	0,017
Группа 2, (n=24), количество наблюдений с признаком	2	17	18	5	1	38
наблюдений с признаком, %	5,71	48,57	51,43	14,29	2,86	10
Сравнение групп 1–3, p=	0,647	0,001	0,001	0,001	0,001	0,001
Группа 3, (n=39), количество наблюдений с признаком	9	0	1	0	0	0
наблюдений с признаком, %	23,08	0,00	2,56	0,00	0,00	0,00
Сравнение групп 2–3, p=	0,134	0,001	0,001	0,003	0,199	0,001

Таблица 2 – Сравнение ультразвуковых признаков распространения в брюшной полости и структуры образований между различными группами

УЗ-признаки	Верхний край достигает полюса почки	Верхний край достигает края печени	Близко к стенке таза	Под передней брюшной стенкой	Содержимое	Осадок
Группа 1, (n=117), количество наблюдений с признаком	16	12	16	15	21	9
наблюдений с признаком, %	13,68	10,26	13,68	12,82	17,95	7,69
Сравнение групп 1–2, p=	0,37	0,745	0,146	0,539	0,001	0,001
Группа 2, (n=24), количество наблюдений с признаком	5	3	4	2	18	9
наблюдений с признаком, %	14,29	8,57	11,43	5,71	51,43	25,71
Сравнение групп 1–3, p=	0,015	0,037	0,015	0,019	0,124	0,033
Группа 3, (n=39), количество наблюдений с признаком	0	0	0	0	3	5
наблюдений с признаком, %	0,00	0,00	0,00	0,00	7,69	12,82
Сравнение групп 2–3, p=	0,003	0,024	0,008	0,067	0,001	0,022

Таблица 3 – Сравнение ультразвуковых признаков внутренней структуры образований между различными группами

УЗ-признаки	Сетчатая экоструктура	Раздел жидкость/эхогенное содержимое	Гиперэхогенные компоненты	Перегородки	«Дочерняя» киста	Признак «неваляшки»
Группа 1, (n=117), количество наблюдений с признаком	6	5	4	14	4	61
наблюдений с признаком, %	5,13	4,27	3,42	11,97	3,42	52,14
Сравнение групп 1–2, p=	0,536	0,004	0,001	0,001	0,277	0,001
Группа 2, (n=24), количество наблюдений с признаком	2	5	17	20	2	1
наблюдений с признаком, %	5,71	14,29	48,57	57,14	5,71	2,86
Сравнение групп 1–3, p=	0,9	0,189	0,264	0,772	0,242	0,001
Группа 3, (n=39), количество наблюдений с признаком	2	0	3	4	0	0
наблюдений с признаком, %	5,13	0,00	7,69	10,26	0,00	0,00
Сравнение групп 2–3, p=	0,612	0,003	0,001	0,001	0,067	0,199

Таблица 4 – Сравнение дополнительных ультразвуковых признаков образований между различными группами

УЗ-признаки	Двойной раздел мочевого пузыря/ образование	Подвижность при дыхании	Аваскулярность	Подвздошные артерии «упираются» в мочевой пузырь	Размер >5 см	Размер >10 см
Группа 1, (n=117), количество наблюдений с признаком	35	14	109	72	22	1
наблюдений с признаком, %	29,91 %	11,97	93,16	61,54	18,80	0,85
Сравнение групп 1–2, p=	0,008	0,609	0,001	0,001	0,001	0,001
Группа 2, (n=24), количество наблюдений с признаком	1	2	3	2	16	7
Наблюдений с признаком, %	2,86	5,71	8,57	5,71	45,71	20,00
Сравнение групп 1–3, p=	0,001	0,223	0,706	0,001	0,003	0,335
Группа 3, (n=39), количество наблюдений с признаком	0	2	37	0	0	0
наблюдений с признаком, %	0,00	5,13	94,87	0,00	0,00	0,00
Сравнение групп 2–3, p=	0,199	0,001	0,001	0,067	0,001	0,001

Таблица 5 – Сравнение ультразвуковых признаков, преимущественно визуализируемых при опухолях крестцово-копчиковой области, между различными группами

УЗ-признаки	Пресакральный компонент	Толстая капсула	Растяжение прямой кишки	Смещение мочевого пузыря	Смещение прямой кишки	Наличие солидного компонента
Группа 1, (n=117), количество наблюдений с признаком	1	10	4	3	2	20
наблюдений с признаком, %	0,85	8,55	3,42	2,56	1,71	17,09
Сравнение групп 1–2, p=	0,001	0,001	0,001	0,001	0,001	0,001
Группа 2, (n=24), количество наблюдений с признаком	17	20	17	8	17	13
наблюдений с признаком, %	48,57	57,14	48,57	22,86	48,57	37,14
Сравнение групп 1–3, p=	0,092	0,433	0,008	0,313	0,736	0,152
Группа 3, (n=39), количество наблюдений с признаком	2	5	6	0	1	3
наблюдений с признаком, %	5,13	12,82	15,38	0,00	2,56	7,69
Сравнение групп 2–3, p=	0,001	0,001	0,001	0,001	0,001	0,001

Таблица 6 – Сравнение ультразвуковых признаков, преимущественно визуализируемых при опухолях крестцово-копчиковой области и spina bifida, между различными группами

УЗ-признаки	Неоднородность структуры	Осложнения у плода	Деформация позвонков	Связь с позвоночником	Деформация наружного контура позвоночника	Визуализация «ножки» образования
Группа 1, (n=117), количество наблюдений с признаком	20	4	0	0	0	0
наблюдений с признаком, %	17,09	3,42	0,00	0,00	0,00	0,00
Сравнение групп 1–2, p=	0,001	0,001	0,001	0,001	0,001	0,002
Группа 2, (n=24), количество наблюдений с признаком	19	18	13	11	16	2
наблюдений с признаком, %	54,29	51,43	37,14	31,43	45,71	5,71
Сравнение групп 1–3, p=	0,305	0,001	0,001	0,001	0,001	0,001
Группа 3, (n=39), количество наблюдений с признаком	4	22	28	36	37	6
наблюдений с признаком, %	10,26	56,41	71,79	92,31	94,87	15,38
Сравнение групп 2–3, p=	0,001	0,137	0,154	0,001	0,003	0,414

Таблица 7 – Сравнение ультразвуковых признаков, преимущественно визуализируемых при spina bifida, между различными группами

УЗ-признаки	Эхогенность содержимого выше эхогенности околоплодных вод	Угловая деформация позвоночника	Смещение мозжечка к затылочной кости	Изменение формы головки	Вентрикуломегалия
Группа 1, (n=117), количество наблюдений с признаком	5	0	0	0	0
наблюдений с признаком, %	4,27	0,00	0,00	0,00	0,00
Сравнение групп 1–2, p=	0,001	0,002	нет	нет	нет
Группа 2, (n=24), количество наблюдений с признаком	7	2	0	0	0
наблюдений с признаком,	20,00	5,71	0,00	0,00	0,00
Сравнение групп 1–3, p=	0,001	0,001	0,001	0,001	0,001
Группа 3, (n=39), количество наблюдений с признаком	16	7	19	5	16
наблюдений с признаком,	41,03	17,95	48,72	12,82	41,03
Сравнение групп 2–3, p=	0,342	0,29	0,001	0,068	0,001

УЗ-признаками, являющимися дифференциально-диагностическими для образований группы 2, явились размер >4 см, расположение в малом тазу, латеральное мочевого пузыря и близко к нему, достижение верхним краем образования полюса

почки и нижнего края печени; неоднородность структуры, визуализация содержимого и осадка, гиперэхогенных компонентов, раздела жидкость/эхогенное содержимое, перегородок, пресакрального компонента и солидного компонента, толстой капсулы; смещение мочевого пузыря и прямой кишки; растяжение прямой кишки. Образования 3 группы отличали от остальных групп размеры преимущественно <4 см, отсутствие локализации в малом тазу плода и близости к мочевому пузырю, отсутствие достижения полюса почки, края печени, локализации вблизи стенки малого таза; отсутствие наличия осадка в структуре, гиперэхогенных компонентов и перегородок, двойного раздела образование/мочевой пузырь, подвижности при дыхании, таких признаков, как – подвздошные артерии «упираются» в мочевой пузырь, растяжения и смещения прямой кишки, смещения мочевого пузыря, отсутствие солидного компонента и неоднородности структуры, более высокая эхогенность содержимого по сравнению с околоплодными водами; наличие связи с позвоночником, деформации его наружного контура, угловой деформации позвоночника, смещения мозжечка к затылочной кости, вентрикуломегалии.

Кроме того, обнаружены различия в сроках диагностики (средний срок диагностики крестцово-копчиковых тератом и *spina bifida* достоверно меньше срока диагностики кист яичников, $p < 0,05$).

Заключение. На основании анализа клинического материала разработан перечень УЗ- и доплерометрических признаков различных аномалий плода, приводящих к диспропорции (кисты яичника, крестцово-копчиковые тератомы, *spina bifida*), позволяющих осуществлять их дифференциальную диагностику. Дифференциально-диагностические УЗ- и доплерометрические признаки копчиково-крестцовых тератом I–II типов (для дифдиагностики со *spina bifida*):

- максимальный размер визуализируемого образования >4 см;
- наличие гиперэхогенного компонента во внутренней структуре образования;
- гиперэхогенный контур образования;
- многокамерность;
- интенсивная васкуляризация образования.

Дифференциальные УЗ- и доплеровские признаки кист яичников:

- максимальный размер визуализируемого образования <5 см;
- локализация образования латерально от мочевого пузыря;
- визуализация образования выше мочевого пузыря;
- достижение верхним краем образования нижнего полюса почки;
- УЗ-признак «неваляшки»;
- аваскулярность;
- признак визуального «обрыва» пупочных артерий.

Дифференциальные УЗ- и доплеровские признаки крестцово-копчиковых тератом III–IV типов:

- максимальный размер визуализируемого образования >5 см;
- гиперэхогенный его контур;
- наличие перегородок;
- наличие гиперэхогенного компонента во внутренней структуре образования;
- расширение прямой кишки;
- смещение прямой кишки;
- смещение мочевого пузыря;
- интенсивная васкуляризация образования.

Дифференциально-диагностические УЗ- и доплеровские признаки *spina bifida*:

- визуализация суженной ножки образования с расширением его в виде петли;
- наличие убедительной связи образования с позвоночником/спинным мозгом;
- положение *conus medullaris* выше L2 в сроках беременности от 18 до 22 недель;

- УЗ-признаки аномалии Киари в виде смещения мозжечка к большой затылочной кости, вентрикуломегалии, изменения формы головки с заострением угла между лобными костями;
- аваскулярность образования при доплеровском исследовании.

Литература

1. Иваницкая, О.Н., Одегова, Н.О., Андреева, Е.Н. Кисты яичников у плодов. Особенности пренатальной диагностики и постнатальный исход / О.Н. Иваницкая [и др.] // Российский вестник акушера-гинеколога. – 2020. – Т. 20(1). – С. 73–80.
2. Cass, D.L. Fetal abdominal tumors and cysts / D.L. Cass [et al.] // *Transl Pediatr.* – 2021. – V. 10. – P. 1530–1541. – doi: 10.21037/tp-20-440. PMID: 34189111; PMCID: PMC8192983.
3. Муфтахова, Г.М. Опухоли плода и новорожденных / Г.М. Муфтахова // Педиатрия им. Г.Н. Сперанского. – 2019. – Т. 98. – №4. – С. 196–204.
4. Bascietto, F. Outcome of fetal ovarian cysts diagnosed on prenatal ultrasound examination: Systematic review and meta-analysis / F. Bascietto // *Ultrasound Obstet. Gynecol.* – 2017. – 50: 20–31. – doi:10.1002/uog.16002.
5. Тихоненко, И.В., Чуканов, А.Н. Пренатальная ультразвуковая диагностика образований малого таза. Кисты яичников плода: что действительно важно? / И.В. Тихоненко, А.Н. Чуканов // Пренатальная диагностика. – 2019. – 18(4):304–311.
6. Hara, T. Diagnosis, Management, and Therapy of Fetal Ovarian Cysts Detected by Prenatal Ultrasonography: A Report of 36 Cases and Literature Review / T. Hara [et al.] // *Diagnostics (Basel)*. – 2021. – Vol. 28;11(12). – P. 2224.
7. Gai, S., Wang, L., Zheng, W., Xu, B., Luo, Q., Qin, J. Outcomes of sonographically-suspected fetal intra-abdominal cysts: Surgical intervention, conservative management and spontaneous regression / S. Gai [et al.] // *Front Pediatr.* – 2022.
8. Машинец, Н.В., Демидов, В.Н. Двусторонние осложненные кисты яичников у плода / Н.В. Машинец, В.Н. Демидов // Пренатальная диагностика. – 2019. – Т. 18. – №1. – С. 60–63.
9. Wang, Y. Fetal Abdominal Cystic Masses: Clinical Spectrum and Prenatal Ultrasound Diagnosis / Y. Wang [et al.] // *J Ultrasound Med.* – 2022. – Vol. 41(11). – P. 2775–2787.
10. Bodin, C.R., Rasmussen, M.M., Tabor, A., Ultrasound in prenatal diagnostics and its impact on the epidemiology of spina bifida in a national cohort from Denmark with a comparison to Sweden / C.R. Bodin [et al.] // *Biomed Res Int.* – 2018. – 9203985.
11. Masini, L. Prenatal diagnosis, natural history, postnatal treatment and outcome of 222 cases of spina bifida: experience of a tertiary center / L. Masini [et al.] // *Ultrasound Obstet Gynecol.* – 2019. – Vol. 53(3). – P. 302–308.
12. Sepulveda, W., Wong, A.E., Sepulveda, F., Alcalde, J.L., Devoto, J.C., Otayza, F. Prenatal diagnosis of spina bifida: from intracranial translucency to intrauterine surgery / W. Sepulveda // *Childs Nerv Syst.* – 2017, Jul. – 33(7):1083–1099.
13. Sacco, A. Fetal surgery for open spina bifida / A. Sacco [et al.] // *TOG.* – 2019. – V. 21(4). – P. 271–282.

DIFFERENTIAL DIAGNOSIS OF FETAL VOLUMES BY ULTRASONIC EXAMINATION

Tikhonenko I.V.¹, Dubanevich A.V.², Meshcheryakov Yu.V.¹, Beluga M.V.³, Kapora T.Ch.³

¹ *State institution "Republican Scientific and Practical Center «Mother and Child»,*

² *«1st City Clinical Hospital»,*

³ *Institute of Advanced Training and Retraining of Healthcare Personnel of the Belarusian State Medical University, Minsk, Republic of Belarus*

Abdominal and pelvic masses in fetuses account for approximately 10 % of all fetal formations visualized during prenatal ultrasound screening. Differential diagnosis in these cases typically presents a diagnostic dilemma due to the wide variety of possible diagnoses and differing courses during the intrauterine and neonatal

periods. To identify the most diagnostically significant ultrasound and Doppler features of fetal anomalies that lead to disproportion, an analysis of the ultrasound images from 117 cases of ovarian cysts in fetuses, 24 prenatally diagnosed sacrococcygeal teratomas, and 39 cases of spina bifida was conducted. Based on the analysis of clinical material, a list of ultrasound and Doppler signs for these developmental anomalies has been developed, enabling differential diagnosis.

Keywords: ovarian cysts, congenital cysts, ultrasound diagnosis, prenatal diagnosis, abdominal cysts, pelvic cysts, sacrococcygeal teratoma, spina bifida.

Поступила 30.09.2024

УДК 618.16-007-056.7-053.6

<https://doi.org/10.63030/2307-4795/2024.17.A.27>

КЛИНИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ ВЕДЕНИЯ ПОДРОСТКОВ С ВРОЖДЕННЫМИ АНОМАЛИЯМИ ЖЕНСКИХ ПОЛОВЫХ ОРГАНОВ

**Тихонович Е.В.¹, Можейко Л.Ф.¹, Акулич Н.С.¹, Федотова Э.В.²,
Саламаха А.В.², Титова Н.Д.²**

¹ *Учреждение образования*

«Белорусский государственный медицинский университет»,

² *Учреждение здравоохранения*

«1-я городская клиническая больница»,

г. Минск, Республика Беларусь

Резюме. В статье представлено описание клинических случаев врожденных аномалий женских половых органов с сочетанным пороком развития мочеполовой системы в пубертатном периоде в учреждении здравоохранения «1-я ГКБ» г. Минска в 2024 г. За исследуемый период проведено лечение 8 пациентов в возрасте от 10 до 14 лет. Наиболее частыми проявлениями были нарушения оттока менструальной крови с формированием гематокольпоса, что являлось основанием для проведения хирургического лечения. Ввиду взаимосвязи между аномалиями развития репродуктивной и мочевыделительной систем, девочкам с выявленными почечными мальформациями следует проводить комплексное обследование для диагностики аномалий развития половых органов.

Ключевые слова: врожденные аномалии развития женских половых органов, синдром OHVIRA, удвоение матки, аплазия влагалища.

Введение. Врожденные аномалии женских половых органов встречаются у 4–7 % женщин в популяции и нередко сочетаются с пороками мочевыделительной системы [1, 2]. Сочетанные аномалии почек наблюдаются у каждой восьмой пациентки, причем при симметричных пороках диагностируются аномалии положения, удвоение почек и мочеточников, при асимметричных пороках – аплазия почки со стороны добавочного маточного рога или замкнутого гемивлагалища [2, 3].

Среди аномалий развития половых органов у девочек особое место отводится синдрому Herlyn–Werner–Wunderlich (синдром OHVIRA) – сочетанному пороку развития мочевыделительной и половой систем, характеризующемуся удвоением матки с односторонним обструктивным гемивлагалищем и ипсилатеральной агенезией почки [4]. Частота встречаемости указанного порока 0,16–10 % от всех аномалий женских

половых органов, а диагностика нередко вызывает затруднения на этапе клинического обследования [1–4].

Этиопатогенез синдрома OHVIRA до настоящего времени изучен недостаточно. Развитие женской репродуктивной системы – многостадийный биологический процесс. Правильное развитие матки зависит от завершения трех основных процессов: органогенеза, слияния протоков и резорбции перегородки [2–5]. Формирование пороков развития женских половых органов зависит от того, на каком этапе эмбриогенеза оказал действие тератогенный фактор или реализовались наследственные признаки, а тяжесть формы порока определяется продолжительностью и интенсивностью воздействия повреждающего фактора. Так, аплазию матки и влагалища вызывают факторы, действующие до 6 недель гестации, удвоение матки и влагалища формируется в сроке от 7 до 9 недель гестации. Вместе с тем нарушения пролиферации и дифференцировки мезонефротических протоков приводят к формированию агенезии зачатков мочеочника и ипсилатеральной почки [2, 5, 7].

Согласно классификации аномалий матки и влагалища, предложенной в 2013 г. Европейским обществом репродукции человека и эмбриологии, Европейским обществом гинекологической эндоскопии, удвоение матки, наблюдаемое при синдроме OHVIRA, относится к классу U3 – бикорпоральная матка (частичное или полное разделение тела матки на две части), типу U3b (полная бикорпоральная матка и продольная/поперечная обструктивная/необструктивная вагинальная перегородка), что подчеркивает механизм формирования порока – отсутствие слияния мюллеровых протоков [6, 8, 9].

В опубликованных данных литературы последних лет описаны единичные клинические наблюдения синдрома OHVIRA, однако наблюдается рост внимания к изучению урологической составляющей порока [5, 7]. Клинические проявления врожденных аномалий половых органов зависят от формы и вида порока и могут характеризоваться дисменореей, первичной аменореей, хронической тазовой болью, невозможностью половой жизни. Кроме того, аномалии развития женских половых органов занимают особое место в патогенезе бесплодия и невынашивания беременности. В последние годы отмечен рост обструктивных маточно-влагалищных аномалий – гематоколюпоса, атрезии влагалища или шейки матки, поперечной и продольной влагалищных перегородок, рудиментарного рога матки [2].

Ранняя диагностика, своевременная хирургическая коррекция и реабилитация пациентов с врожденными аномалиями женских половых органов является актуальной гинекологической проблемой, поскольку позволяет избежать серьезных осложнений, сохранить или восстановить репродуктивную функцию.

Цель исследования: обобщить клинический опыт диагностики и лечения пациентов с врожденными аномалиями женских половых органов, сопровождающихся сочетанными пороками развития мочевыделительной системы.

Материалы и методы. Проведен анализ особенностей клинического течения врожденных аномалий развития женских половых органов у девочек в пубертатном периоде, наблюдавшихся в учреждении здравоохранения «1-я городская клиническая больница» г. Минска в 2024 г. За исследуемый период проведено обследование и лечение 8 пациентов с врожденными аномалиями женских половых органов с нарушением оттока менструальной крови – 4 девочки с удвоением матки и влагалища, частично аплазированным одним влагалищем (U3, C2, V2, согласно классификации ESHERE/ESGE аномалий развития матки) и 4 девочки с полной атрезией гимена и стенозом преддверия влагалища (U0, C0, V3, по классификации ESHERE/ESGE).

Всем девочкам проводилось клиническое обследование, включающее анализ анамнестических данных, гинекологический осмотр, ультразвуковое исследование с 3D реконструкцией, МРТ таза и брюшной полости. Проведено оперативное лечение

с последующим эхографическим контролем состояния половых органов в течение 3-х месяцев послеоперационного периода.

Результаты и их обсуждение. За исследуемый период проведено обследование и лечение 8 девочек пубертатного периода, в том числе 4-х девочек с сочетанным пороком развития мочеполовой системы, характеризующимся удвоением матки и влагалища, обструктивным гемивлагалищем и ипсилатеральной аномалией почки (Obstructed Hemivagina and Ipsilateral Renal Anomaly, OHVIRA) и 4-х девочек с полной атрезией гимена и стенозом преддверия влагалища.

Средний возраст обследованных составил 11 (10–14) лет. Все пациенты поступали в гинекологический стационар с жалобами на циклические боли в нижних отделах живота на фоне болезненных менструаций и госпитализированы в связи с выявленным гематокольпосом. Отмечалась различная выраженность болевого синдрома – от умеренных до сильных болей, не купирующихся медикаментозной терапией. Впервые боли возникали с началом менархе – в возрасте 11 (10–13) лет, врожденные аномалии развития матки и влагалища до менархе клинически не проявлялись.

Во всех случаях выявленного синдрома OHVIRA девочки наблюдались урологом/нефрологом в связи с нарушением развития мочевыводящей системы, однако аномалии развития половых органов были диагностированы в пубертатном периоде – через 3 мес. после менархе в 2-х случаях, через 9 мес. в одном случае и через 12 мес. после появления циклических болей – в одном случае.

Урологические аномалии включали ипсилатеральную агенезию почки в 3 случаях, дистопию и мультикистоз почки на стороне поражения – в одном случае; при этом сопутствующее удвоение мочеточников и чашечно-лоханочной системы выявлено не было. Следует отметить, что в детском возрасте не было подозрений на наличие врожденных аномалий женских половых органов, несмотря на наличие урологической составляющей порока.

При гинекологическом осмотре наружные половые органы у всех девочек были развиты в соответствии с возрастом, без признаков вирилизации. При ректо-абдоминальном исследовании определялось объемное образование размерами от 5 см до 12 см, плотное, болезненное при пальпации. Пальпаторные изменения в области придатков матки в виде образования с нечеткими контурами (гематосальпинкс) определялись у 1 девочки.

Комплексное обследование включало ультразвуковое исследование органов малого таза с 3D реконструкцией, где было обнаружено объемное образование в малом тазу, а также МРТ, что позволило подтвердить клинический диагноз (рисунок 1).



а



б

**Рисунок 1 – Удвоение матки с формированием гематокольпоса:
а – 3D-эхограмма удвоения матки; б – 2D-эхограмма гематокольпоса**

По данным ультразвукового исследования длина гематокольпоса составляла 108 (97–115,5) см. У девочек с удвоением матки и влагалища гематометра определялась в двух случаях с максимальным расширением полости матки до 15 мм (рисунок 2).



Рисунок 2 – 2D-эхограмма удвоения матки с формированием гематокольпоса

Всем девочкам с аплазией влагалища и гематокольпосом проводилось хирургическое лечение. Хирургическая коррекция включала вагиноскопию, вскрытие и опорожнение гематокольпоса, вскрытие дополнительного влагалища. В случае атрезии гимена и стеноза преддверия влагалища проводилось формирование нижней трети влагалища. При осложненном течении и выраженном болевом синдроме с целью уточнения диагноза проводили диагностическую лапароскопию (рисунок 3).



Рисунок 3 – Лапароскопическая картина удвоения матки

Обращает на себя внимание клинический случай позднего выявления синдрома OHVIRA у пациентки спустя год после менархе, осложненного развитием гематометры и ретроградного заброса менструальной крови через фаллопиевы трубы, с последующим развитием воспалительного и спаечного процессов в малом тазу.

Девочка 14 лет поступила с жалобами на периодические циклические боли в нижних отделах живота, усилившиеся накануне госпитализации и плохо купирующиеся нестероидными противовоспалительными лекарственными средствами.

Из анамнеза: менархе с 14 лет, умеренные, регулярные, болезненные. Пациентка наблюдалась нефрологом по поводу агенезии левой почки, гипертрофии правой почки.

По результатам ультразвукового исследования малого таза выявлено полное удвоение матки, а также слева толстостенное образование размерами 91×83×91 см с жидким неоднородным содержимым. По результатам компьютерной томографии таза и брюшной полости подтвержден врожденный порок развития половых органов – полное удвоение матки с аплазией второго влагалища, агенезией левой почки, гипертрофией правой почки. Выполнена вагиноскопия и операция – вскрытие дополнительного влагалища (геминатрезия): осуществлена пункция стенки влагалища в месте его наибольшего выбухания, получена гемолизированная кровь, вскрыта стенка дополнительного замкнутого влагалища, эвакуировано 600 мл жидкой гемолизированной крови, края раны ушиты. В правом своде и полости второго влагалища пальпаторно определялась шейка матки. Послеоперационный период протекал без осложнений, пациентка выписана на 5-е сутки в удовлетворительном состоянии.

На 12-е сутки после операции девочка повторно поступила в гинекологический стационар с жалобами на боли в животе без конкретной локализации, повышение температуры тела, тошноту, рвоту. По результатам УЗИ диагностирован пиосальпинкс слева. По поводу пельвиоперитонита, предположительно пиосальпинкса слева проведено хирургическое вмешательство – лапароскопия, левосторонняя сальпингэктомия, дренирование брюшной полости. Заключительный клинический диагноз: синдром OHVIRA. Агенезия левой почки. Осложнение: пиосальпинкса слева. Наблюдение за девочкой и лечение продолжилось в послеоперационном периоде до 12-х суток.

Заключение. Прогноз врожденных аномалий женских половых органов с нарушением оттока менструальной крови благоприятен при ранней диагностике и своевременном лечении. Однако синдром OHVIRA следует рассматривать не как аномалию, встречающуюся исключительно в гинекологической практике, а как сложный порок развития, требующий консультации детских хирургов и урологов. При диагностировании агенезии почек девочкам необходимо проводить ультразвуковое исследование контралатеральной почки, а также органов малого таза, чтобы обнаружить все имеющиеся отклонения. Нередко рекомендуется проведение МРТ.

Литература

1. Можейко, Л.Ф. Аплазия матки и влагалища: исторические аспекты, классификация, диагностика и методы коррекции / Л.Ф. Можейко, А.Ю. Прибыщук // Репродуктивное здоровье Восточная Европа. – 2024. – Том 14. – №1. – С. 8–13
2. Дядичкина, О.В. Врожденные аномалии женских половых органов: учебно-методическое пособие / О.В. Дядичкина, Л.Ф. Можейко. – Минск: БГМУ, 2023. – 36 с.
3. Lin, Li. Renal agenesis-related genes are associated with Herlyn-Werner-Wunderlich syndrome/ Li Lin [et al.] // Fertility and Sterility. – 2021. – Vol. 116, iss. 5. – P. 1360–1369. – doi: 10.1016/j.fertnstert.2021.06.033.
4. Лодейкина, К. Урологические аномалии при синдроме OHVIRA (Herlyn-Werner-Wunderlich синдром) / К. Лодейкина, И.М. Каганцов, С.А.Караваева, Н.А. Кохреидзе // Вестник урологии. – 2022. – Т.10. – №2. – С.109–123. – doi: 10.21886/2308-6424-2022-10-2-109-123.
5. Алиева, К.Х. Синдром Herlyn-Werner-Wunderlich в препубертатном периоде (обзор литературы и клинические наблюдения) / К.Х. Алиева, Н.А. Кохреидзе, А.А. Сухоцкая [и др.] // Андрология и генитальная хирургия. – 2020. – Т. 21. – №4. – С. 60–67. – doi: 10.17650/2070-9781-2020-21-4-60-67.
6. Grimbizis, G.F. The ESHRE/ESGE consensus on the classification of female genital tract congenital anomalies / G.F. Grimbizis [et al.] // Human Reproduction. – 2013. – Vol. 28 (8). – P. 2032–2044.
7. Дядичкина, О.В. Современные рекомендации по классификации и диагностике врожденных пороков развития матки и влагалища / О.В. Дядичкина // Охрана материнства и детства. – 2022. – №1 (35). – С. 97–103.

8. Pfeifer, S.M. ASRM Mullerian Anomalies Classification 2021 / S.M. Pfeifer [et al.] // Fertil. Steril. – 2021. – Vol. 116. – P. 1238–1252.

9. Tan, Y.G. Preventing the O in OHVIRA (Obstructed Hemivagina Ipsilateral Renal Agenesis): Early Diagnosis and Management of Asymptomatic Herlyn–Werner–Wunderlich Syndrome / Y.G. Tan [et al.] // Journal of Pediatric Surgery. – 2020. – Vol. 55, iss. 7. – P. 1377–1380. – doi: 10.1016/j.jpedsurg.2019.06.006.

CONGENITAL ANOMALIES OF THE FEMALE GENITAL TRACT IN ADOLESCENTS: CLINICAL FINDINGS AND CASE REPORT

E. Tsikhonovich¹, L. Mozheika¹, E. Fedotova², A. Salamaha², N. Titova²

¹Belarusian State Medical University,

²1st City Clinic Hospital,

Minsk, Republic of Belarus

The article describes cases of congenital anomalies of the female genital tract in adolescents observed in 2024 in the healthcare institution "1st City Clinical Hospital", Minsk Belarus. The authors present their experience in the management of pediatric patients with Herlyn–Werner–Wunderlich syndrome focusing on the clinical course, diagnostic findings and treatment options. Eight patients were treated in the study period. The mean age of patients was 11 years (10 years–14 years). The most common symptoms were obstructive, causing difficulties in the passage of menstrual flow with hematocolpos formation. Due to the association of female genital tract anomalies with renal anomalies girls with identified renal malformations should also be examined for the presence of female genital tract anomalies.

Keywords: female genital tract congenital anomalies, OHVIRA syndrome; uterus didelphys, vaginal aplasia.

Поступила 16.09.2024

УДК 616.346.2-007.415-073.43

<https://doi.org/10.63030/2307-4795/2024.17.A.28>

ВОЗМОЖНОСТИ УЛЬТРАЗВУКОВОЙ ДИАГНОСТИКИ ЭНДОМЕТРИОЗА ЧЕРВЕОБРАЗНОГО ОТРОСТКА

Турок И.В.

Учреждение здравоохранения

«Городская гинекологическая больница»

г. Минск, Республика Беларусь

Резюме. Представлены 3 клинических случая ультразвуковой диагностики эндометриоза червеобразного отростка. Приведены обзорные данные, рассмотрены сложности диагностики заболевания. Проанализированы возможности ультразвуковой диагностики и установлены ультразвуковые признаки эндометриоза червеобразного отростка

Ключевые слова: эндометриоз червеобразного отростка, глубокий инфильтративный эндометриоз, экстрагенитальный эндометриоз, редкие формы эндометриоза.

Введение. Эндометриоз – заболевание, характеризующееся наличием эндометрио-подобного эпителия и/или стромы вне эндометрия и миометрия. Эндометриоз встречается

у 50 % женщин с бесплодием и 70 % женщин, предъявляющих жалобы на тазовую боль. Экстрагенитальный эндометриоз (ЭГЭ) встречается в 6–8 % среди всех случаев этого заболевания [1]. Наиболее частой локализацией ЭГЭ является кишечник, по разным данным распространенность поражения желудочно-кишечного тракта составляет от 5 до 37 % [2, 3]. Такая разбежка обусловлена тем, что оценка распространенности различается в зависимости от выборки населения и диагностических подходов. Из всех отделов кишечника эндометриоз чаще всего поражает прямую и сигмовидную кишку (в 70–80 %), затем тощую, реже – слепую.

Наиболее редкой локализацией эндометриоза органов желудочно-кишечного тракта является червеобразный отросток (ЧО) [3]. Частота данной формы эндометриоза составляет, по разным данным, от 0,05 до 0,8 %. По данным Mabrouk M. et al. (2020), из 1935 пациенток с глубоким инфильтративным эндометриозом (ГИЭ), перенесших хирургическое вмешательство, эндометриоз червеобразного отростка (ЭЧО) наблюдался у 50 (2,6 %) человек [4].

Предоперационная диагностика ЭЧО является сложной задачей. Большинство авторов публикаций по теме отмечают, что в подавляющем большинстве случаев диагноз ЭЧО устанавливался интраоперационно [5]. Сложность диагностики обусловлена тем, что ЭЧО может протекать бессимптомно или вызывать симптомы острого и хронического аппендицита. Известно также, что он вызывает циклическую и хроническую боль в правом нижнем квадранте живота, мелену, кровотечение из нижних отделов кишечника, инвагинацию слепой кишки и перфорацию кишечника. При этом авторы отмечают, что необходимо совершенствование ультразвукового исследования (УЗИ) и магнитно-резонансной (МРТ) диагностики данного заболевания [5].

Необходимо отметить, что в руководстве Европейского общества репродукции человека «Рекомендации: эндометриоз» 2022 г. впервые было заявлено, что на сегодняшний день лапароскопия больше не является «золотым стандартом» диагностики и теперь ее рекомендуют только пациентам с отрицательными результатами визуализации и/или в тех случаях, где эмпирическое лечение оказалось безуспешным или нецелесообразным. При подозрении на эндометриоз клиницистам рекомендуется использовать УЗИ или МРТ [6]. При этом УЗИ органов малого таза опытным исследователем не уступает МРТ диагностике по чувствительности и специфичности в определении степени ГИЭ [7].

Тщательная предоперационная оценка локализации очагов эндометриоза, в том числе состояние ЧО, определяет адекватное консультирование пациенток и позволяет хирургической бригаде обладать более точной информацией о распространенности патологического процесса. При наличии показаний для хирургического лечения это дает возможность на дооперационном этапе создавать мультидисциплинарную бригаду, в совершенстве владеющую техникой и навыками лапароскопической операции, чтобы минимизировать риски осложнений и повторных хирургических вмешательств. Целью операции является удаление как можно большего количества пораженных тканей для уменьшения частоты рецидивов с сохранением функции органов. По мнению некоторых авторов, женщины с эндометриозом, подвергающиеся хирургическому вмешательству, должны быть заранее проинформированы о потенциальной необходимости плановой аппендэктомии [8].

Цель исследования: изучить возможность ультразвуковой диагностики эндометриоза червеобразного отростка, установить его ультразвуковые признаки.

Материалы и методы. В УЗ «Городская гинекологическая больница» с января 2022 г. по сентябрь 2024 г. обследовано 252 пациентки с ГИЭ. Исследование проводилось на ультразвуковом сканере высокого класса Esaote MyLab X8, 2022 г.в., производство Италия, оснащенный датчиками – конвексным, линейным, ректо-

вагинальным и объемным ректо-вагинальным. УЗИ проводили в любую фазу менструального цикла по стандартному протоколу. Специальной подготовки кишечника не требовалось. Далее проводилась динамическая 4-этапная диагностика эндометриоза малого таза согласно консенсусному мнению по описанию ультразвуковых особенностей различных фенотипов эндометриоза Международной группы по анализу ГИЭ IDEA (International Deep Endometriosis Analysis group). На первом этапе исключались/подтверждались аденомиоз, эндометриoidные кисты яичников. На втором этапе проводился поиск мягких маркеров: локальной чувствительности, подвижности яичников, отмечали наличие признака «целующихся яичников» – признака выраженного спаечного процесса в малом тазу с вовлечением труб, оценивалась фиксация яичников к матке, стенке таза, кишке. На третьем этапе оценивали признак «скольжения» – оценка облитерации дугласова пространства. На четвертом этапе проводили поиск узлов ЭГЭ в малом тазу, проводили исследование брюшины малого таза, дугласова пространства, прямой кишки, ректосигмоидного отдела, ректовагинальной перегородки, крестцово-маточных связок, влагалища, пузырно-маточного пространства, мочевого пузыря [9].

Дополнительно проводилось исследование ЧО по методике, предложенной Европейской федерацией ассоциаций ультразвука в медицине и биологии (EFSUMB). С использованием техники ступенчатой компрессии в правой подвздошной области визуализировали слепую кишку и на 2–3 см ниже ее медиального контура определяли начало аппендикса [10]. Измеряли его длину, толщину стенок на всем протяжении, отмечали дифференциацию стенок на слои, измеряли толщину мышечного слоя и подслизистого слоев, фиксировали наличие перистальтики, сжимаемость при компрессии датчиком, расширение просвета и характер содержимого в нем. Заключение о наличии ЭЧО делали согласно Международной терминологии эндометриоза, а именно при наличии признаков эндометриоза, расположенного внутри мышечной стенки или поражении всей толщины стенки ЧО независимо от протяженности поражения [11].

Ультразвуковые (УЗ) признаки ЭЧО были выявлены у 10 пациенток. У 3-х из них проведено хирургическое лечение по поводу ГИЭ, в т.ч. аппендэктомия по причине ЭЧО. Данные УЗИ сопоставлялись с данными гистологического исследования удаленного ЧО.

Результаты

Клиническое наблюдение 1. Пациентка С.Ю., 39 лет, в анамнезе миома матки малых размеров с 2015 г., полипэктомия эндометрия в 2015 г., 2017 г. В 2019 г. обнаружена эндометриoidная киста левого яичника. Беременностей не было. Операций не было.

В 2023 г. обратилась в центр эндометриоза УЗ «Городская гинекологическая больница» с жалобами на боли внизу живота во время менструации. В результате проведенного УЗИ выявлены УЗ-признаки диффузной формы аденомиоза, ГИЭ сигмовидной кишки, крестцово-маточных связок. Также в правой подвздошной области визуализировалось жидкостное образование вытянутой формы – 42х18х19 мм, контур четкий ровный, мышечная стенка образования неравномерной толщины до 5 мм, внутренний контур гиперэхогенный, подслизистый слой однородный, просвет расширен на всем протяжении до 12 мм, содержимое взвесь, перистальтика не прослеживалась, при компрессии несжимаемое. При ЦДК образование аваскулярное. Стенка прилежащей слепой кишки инфильтрирована (рис. 1).

В 2024 г. проведено лапароскопическое (ЛС) иссечение очагов глубокого инфильтративного ретроцервикального эндометриоза, аппендэктомия. Гистологическое заключение – очаги активного эндометриоза в аппендиксе.

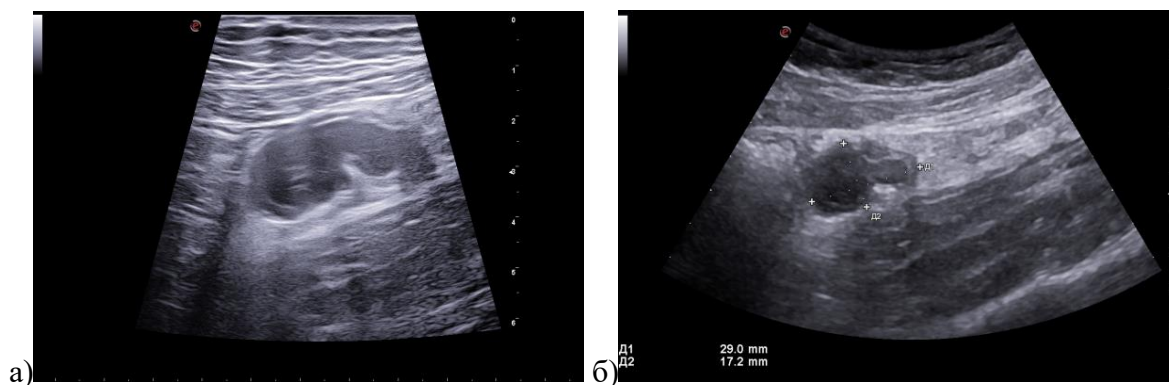


Рисунок 1 – Клиническое наблюдение 1. УЗ-изображение эндометриоза аппендикса:
а) трансабдоминальное изображение линейным датчиком,
б) трансабдоминальное изображение конвексным датчиком

Клиническое наблюдение 2. Пациентка С.Е., 34 года, в анамнезе в 2011 г., 2017 г. двусторонняя цистэктомия по поводу эндометриоидных кист яичника. Беременностей не было.

В 2023 г. обратилась для проведения планового УЗИ. Жалоб не предъявляла. В результате проведенного УЗИ выявлены УЗ-признаки диффузной формы аденомиоза, ГИЭ крестцово-маточных связок, илеоцекального отдела кишечника. В правой подвздошной области визуализируется аппендикс в виде вытянутого образования – 60х14х25 мм, мышечная стенка по всей окружности стенка аппендикса утолщена до 7 мм, внутренний контур гиперэхогенный, подслизистый слой однородный, просвет расширен на всем протяжении, содержимое взвесь, перистальтика не прослеживалась. При компрессии образование несжимаемое, при ЦДК аваскулярное и жидкостное неоднородное содержимое – взвесь (рис. 2).

В 2023 г. проведено ЛС иссечение очагов ГУИ, резекция подвздошной кишки на протяжении 25 см с наложением анастомоза, аппендэктомия. Гистологическое заключение – аппендикс с очагами гемосидероза, наличием очагов эндометриоза.

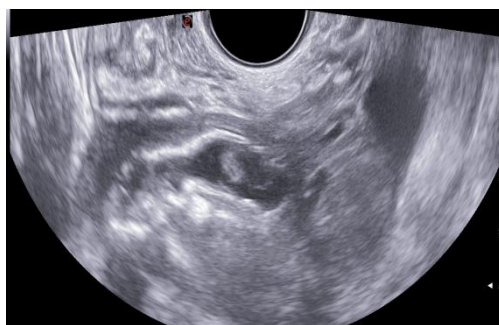


Рисунок 2 – Клиническое наблюдение 2, трансвагинальное сканирование

Клиническое наблюдение 3. Пациентка С.А., 39 лет, в анамнезе с 2019 г. выявлены двусторонние эндометриоидные кисты яичников. Беременностей не было. Операций не было.

В 2023 г. обратилась центр эндометриоза УЗ «Городская гинекологическая больница» с жалобами на периодические тянущие боли внизу живота, межменструальные кровянистые выделения из половых путей, обильные менструации.

При проведении УЗИ выявлены двухсторонние кисты яичников (эндометриоидные). УЗ-признаки диффузной формы аденомиоза, эндометриоза

крестцово-маточных связок, мультифокального поражения кишечника (возможно прорастание слизистой). Нельзя исключить эндометриоз тонкого кишечника. В правой подвздошной области к яичнику прилежало анэхогенное образование ретортообразной формы – размерами 40x25x30 мм, контур четкий, ровный, толщина неравномерная до 6 мм, внутренний контур гиперэхогенный фестончатый, в расширенном до 19 мм просвете визуализировалась смещаемая взвесь. Было предложен диагностический ряд: сактосальпинкс, гематосальпинкс, эндометриоз аппендикса.

В 2023 г. проведено хирургическое лечение ЛС двусторонняя цистэктомия, иссечение очагов глубокого инфильтративного ретроцервикального эндометриоза, аппендэктомия. Гистологическое заключение – аппендикс с очагами эндометриоза.

Обсуждение. В 2016 г. Международная группа по анализу ГИЭ IDEA опубликовала консенсусное мнение по описанию УЗ особенностей различных фенотипов эндометриоза [9]. Однако в консенсус IDEA не была включена оценка ЧО из-за нехватки исследований по этой теме.

Накопленный мировой опыт и новые ультразвуковые технологии свидетельствуют о том, что нормальный ЧО можно обнаружить у более чем половины взрослых и более чем у 70 % детей. Согласно рекомендациям EFSUMB, визуализация ЧО включает систематическую локализацию восходящей ободочной кишки, слепой кишки, терминальной подвздошной кишки и начала аппендикса на 2–3 см ниже медиального контура слепой кишки. Обследование проводится с использованием техники ступенчатой компрессии. При этом эксперты отмечают, что большую роль в визуализации аппендикса играет опыт врача ультразвуковой диагностики (УЗД). Наиболее важной причиной отсутствия визуализации аппендикса является неопытность в методике исследования УЗИ желудочно-кишечного тракта [10]. Поэтому для обеспечения адекватной оценки аппендикса в нормальных и патологических условиях является обязательной регулярная практическая подготовка.

Диагностическая точность УЗИ высокого класса при визуализации аппендикса достаточно высокая чувствительность, специфичность и точность ультразвука достигли значений более 90 % и эквивалентны КТ или МРТ [10].

В этой связи представляет особый интерес возможность диагностики ЭЧО. Это важно для детальной оценки распространенности очагов эндометриоза и планирования операции.

При анализе литературных данных установлено, что ЭЧО бывает как изолированным, так и сочетаться с другими формами ЭГЭ. Так, в исследовании В.В. Трошиной и др. (2022), среди 56 пациенток, прооперированных по поводу илеоцекального эндометриоза, наиболее частой локализацией являлось изолированное поражение аппендикса – 23 случая (41,1 %), поражение подвздошной кишки отмечено в 11 (19,6 %) случаях, аппендикс + подвздошная кишка + купол слепой кишки – в 9 (16,1 %), аппендикс + купол слепой кишки – в 6 (10,7 %), аппендикс + подвздошная кишка – в 3 (5,4 %), подвздошная кишка + купол слепой кишки – в 2 (3,6 %), изолированное поражение купола слепой кишки – в 2 (3,6 %) случаях [12].

В исследовании Mabrouk M. et al. (2020), были установлены факторы риска развития ЭЧО: аденомиоз (отношение шансов [ОШ] = 2,48; 95 % доверительный интервал [ДИ], 1,32–4,68), эндометриома правого яичника (ОШ = 8,03; 95 % ДИ, 4,08–15,80), эндометриома правого яичника ≥ 5 см (ОШ = 13,90; 95 % ДИ, 6,63–29,15), эндометриоз мочевого пузыря (ОШ = 2,05; 95 % ДИ, 1,05–3,99), ГИЭ заднего компартмента (ОШ = 5,79; 95 % ДИ, 2,82–11,90) и поражение илеоцекальной области (ОШ = 12,51; 95 % ДИ, 2,07–75,75) [4].

В исследовании Н.П. Кодряну и др. (2022), при анализе данных 318 пациенток, прооперированных по поводу эндометриоза, установлено, что частота поражения ЧО у пациенток с ГИЭ в 8 раз выше, чем у пациенток без него. Авторы сделали вывод о том,

что осмотр аппендикса и превентивная аппендэктомия при хирургическом лечении ГИЭ являются шагами на пути полного удаления его очагов и профилактики развития рецидива ГИЭ, заболеваний ЧО у женщин с данной патологией в будущем [13].

Centini G. et al. (2024) в исследование включили данные 460 пациенток, перенесших операцию по поводу эндометриоза. Распространенность ЭЧО составила 2,8 %. У пациенток с ЭЧО чаще встречался сопутствующий эндометриоз яичников и/или мочевого пузыря, с распространенностью 53,9 % (21,0 % в группе без ЭЧО, $p=0,005$) и 38,4 % (11,4 % в группе без ЭЧО, $p=0,003$) соответственно. Изолированный эндометриоз яичников был в значительной степени ассоциирован с ЭЧО по сравнению с изолированным эндометриозом крестцово-маточных связок (КМС) (46,2 %), комбинированным эндометриозом КМС (15,4 %) и эндометриозом яичников (7,7 %, $p<0,001$). Регрессионный анализ Пуассона показал более высокий риск в 4,1 и 4,4 раза эндометриоза яичников и мочевого пузыря соответственно и риск сопутствующего эндометриоза КМС у пациенток с ЭЧО [14].

Таким образом, число публикаций, посвященных распространенности ЭЧО, растет. Вовлечение аппендикса уже не является редкостью среди пациенток, перенесших операцию по поводу эндометриоза, однако в подавляющем большинстве случаев диагноз ЭЧО устанавливается интраоперационно. Учитывая актуальность проблемы, у пациенток с ГИЭ, ЭГЭ при наличии показаний для хирургического лечения необходимо проведение дооперационной диагностики ЭЧО [5, 12].

Возможности УЗД обусловлены морфологическими изменениями в ЧО при эндометриозе. При гистологическом для поражения кишечника и/или ЧО характерно диффузное расположение эндометриоидных гетеротопий в мышечном слое на различной удаленности от слизистой и окружающей жировой клетчатки [3]. Чаще всего слизистая оболочка интактна, потому что эндометриоидные импланты очень редко прорастает в слизистую.

В связи с вышесказанным, согласно Международной терминологии эндометриоза (2021), эндометриоз кишечника и/или ЧО – это эндометриоз, расположенный внутри стенки любого отдела кишечника, включая аппендикс. Поражения на брюшинной поверхности кишечника и/или ЧО считаются перитонеальным эндометриозом [11].

При изучении литературы, посвященной ЭЧО, мы не нашли патогномоничных УЗ признаков, характерных для данной патологии. В нашем исследовании признаками эндометриоза мы считали локальное утолщение мышечной оболочки, инфильтративное поражение стенок кишечника, растущее в направлении снаружи внутрь ЧО, гиперэхогенный контур внутренней оболочки, отсутствие/снижение васкуляризации в области инфильтрата, расширение просвета ЧО за счет неоднородного содержимого по типу взвеси.

Дифференциальную диагностику необходимо проводить с острым аппендицитом. УЗ признаками аппендицита при наличии клинических проявлений являются максимальный диаметр аппендикса >6 мм максимальная боль над аппендиксом, гиперэхогенная периаппендикулярная ткань (воспаление). Опухоли ЧО характеризуются гипervasкулярными при ЦДК гипоехогенными образованиями неправильной формы, основное отличие от ЭЧО – рост изнутри наружу [11].

Заключение

На основании обзора литературы и собственных данных можно сформулировать некоторые положения, касающиеся диагностики ЭЧО:

- ЭЧО является редкой формой ЭГЭ. Однако имеется тенденция к увеличению числа публикаций, посвященных диагностике и лечению данной патологии.
- УЗИ органов малого таза – инструмент первой линии диагностики у пациенток с симптомами эндометриоза. Возможности метода для обнаружения ЭГЭ, ГИЭ хорошо документированы.

- Одним из возможных недостатков метода является проблема опыта специалиста. Ультразвуковая диагностика ЭГЭ имеет высокую точность в руках опытного специалиста. УЗИ опытным исследователем не уступает МРТ диагностике по чувствительности и специфичности в определении распространенности ГИЭ.
- В дополнение к консенсусу IDEA необходимо включить исследование правой подвздошной области с оценкой ЧО в стандартный протокол обследования у пациенток с подозрением на инфильтративный эндометриоз. Однако необходимо помнить, что ЭЧО нередко является изолированной патологией.
- ЭЧО ассоциирован с аденомиозом, эндометриоидной кистой правого яичника размером 5 см и более, эндометриозом мочевого пузыря, ГИЭ заднего компартмента и поражением илеоцекальной области.
- В качестве ультразвуковых признаков ЭЧО мы предлагаем считать локальное утолщение мышечной оболочки, инфильтративное поражение стенок кишечника, растущее в направлении снаружи внутрь ЧО, гиперэхогенный контур внутренней оболочки, отсутствие/снижение васкуляризации в области инфильтрата, расширение просвета ЧО за счет неоднородного содержимого по типу взвеси.
- Тщательная предоперационная оценка локализации очагов эндометриоза позволяет обладать точной информацией о распространенности патологического процесса и дает возможность создавать мультидисциплинарную бригаду, в совершенстве владеющую техникой и навыками лапароскопической операции, с целью минимизировать риски повторных хирургических вмешательств и снизить частоту рецидивов.
- Учитывая актуальность проблемы, необходимо проведение дальнейших исследований в этом направлении.

Литература

1. Адамян, Л.В., Андреева, Е.Н. Редкие формы эндометриоза / Л.В. Адамян, Е.Н. Андреева // Проблемы репродукции. – 2022. – Т. 28. – №1. – С. 45–53.
2. Park, S.B., Kim, J.K., Cho, K.S. Sonography of endometriosis in infrequent sites / S.B. Park [et al.] // Journal of Clinical Ultrasound. – 2008. – Т. 36. – №2. – С. 91–97.
3. Печеникова, В.А. Эндометриоз кишечника: особенности клинической и морфологической диагностики / В.А. Печеникова [и др.] // Вестник Российской Военно-медицинской академии. – 2021. – Т. 1. – №23. – С. 41–50.
4. Mabrouk, M. Endometriosis of the appendix: when to predict and how to manage—a multivariate analysis of 1935 endometriosis cases / M. Mabrouk [et al.] // Journal of Minimally Invasive Gynecology. – 2020. – Т. 27. – №1. – С. 100–106.
5. Попов, А.А. Илеоцекальный эндометриоз: диагностика и лечение / А.А. Попов, К.В. Пучков, В.В. Трошина [и др.] // Российский вестник акушера-гинеколога. – 2024. – 24(4):77–82.
6. Becker, C.M. ESHRE guideline: endometriosis / C.M. Becker, A. Bokor, O. Heikinheimo [et al.] // Hum. Reprod. Open. – 2022. – 2022 (2): hoac009. Published 2022Feb 26.
7. Keckstein, J. Expert opinion on the use of transvaginal sonography for presurgical staging and classification of endometriosis / J. Keckstein [et al.] // Archives of Gynecology and Obstetrics. – 2023. – Т. 307. – №1. – С. 5–19.
8. Drumond, J.P.N. Acute appendicitis secondary to appendiceal endometriosis / J.P.N. Drumond [et al.] // Reports in Surgery. – 2020. – Т. 2020. – №1. – С. 8813184.
9. Guerriero, S. Systematic approach to sonographic evaluation of the pelvis in women with suspected endometriosis, including terms, definitions and measurements: a consensus opinion from the International Deep Endometriosis Analysis (IDEA) group / S. Guerriero, G. Condous, T. van den Bosch [et al.] // Ultrasound Obstet. Gynecol. – 2016. – 48 (3): 318–332.
10. Dirks, K. EFSUMB position paper: recommendations for gastrointestinal ultrasound (GIUS) in acute appendicitis and diverticulitis / K. Dirks [et al.] // Ultraschall in der Medizin-European Journal of Ultrasound. – 2019. – Т. 40. – №2. – С. 163–175.
11. International working group of AAGL, ESGE, ESHRE and WES et al. An international terminology for endometriosis, 2021 // Human Reproduction Open. – 2021. – Т. 2021. – №4. – С. hoab029.

12. Трошина, В.В. Диагностика и лечение илеоцекального эндометриоза / В.В. Трошина [и др.] // X Юбилейный Азиатский конгресс по эндометриозу Москва, 6–8 октября 2022 г. Тезисы докладов // Российский вестник акушера-гинеколога. – 2022. – 22(5-2):11–92.

13. Кодряну, Н.П. Глубокий эндометриоз как фактор поражения аппендикса / Н.П. Кодряну, Е.Г. Иванова, И.В. Кодряну. [и др.] // X Юбилейный Азиатский конгресс по эндометриозу Москва, 6–8 октября 2022 г. Тезисы докладов // Российский вестник акушера-гинеколога. – 2022. – 22(5-2):11–92.

14. Centini, G. Endometriosis of the appendix: prevalence, associated lesions, and proposal of pathogenetic hypotheses. A retrospective cohort study with prospectively collected data / G. Centini, A. Ginetti, I. Colombi [et al.] // Arch Gynecol Obstet 310, 1669–1675 (2024).

POSSIBILITIES OF ULTRASOUND DIAGNOSIS OF ENDOMETRIOSIS OF THE APPENDIX

Turok I.V.

*City gynecological hospital,
Minsk, Republic of Belarus*

3 clinical cases of ultrasound diagnosis of endometriosis of the appendix are presented. The review data are presented, the difficulties of diagnosing the disease are considered. The possibilities of ultrasound diagnostics have been analyzed and ultrasound signs of endometriosis of the appendix have been established.

Keywords: endometriosis of the appendix, deep infiltrative endometriosis, extragenital endometriosis, rare forms of endometriosis.

Поступила 30.09.2024

УДК 616.831-009.11-053.2-036-07

<https://doi.org/10.63030/2307-4795/2024.17.P.01>

ИДЕНТИФИКАЦИЯ ФАКТОРОВ РИСКА РАЗВИТИЯ ДЕТСКОГО ЦЕРЕБРАЛЬНОГО ПАРАЛИЧА

Артамонова О.В., Девялтовская М.Г.

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

Резюме. Проведен анализ медицинской документации 120 доношенных и недоношенных новорожденных детей первого года жизни с неврологической патологией (клинические диагнозы: отсутствие ожидаемого нормального физиологического развития (R 62), задержка этапов развития (R 62.0), раннее органическое поражение ЦНС (G.93.8)), находящихся на стационарном лечении в педиатрических отделениях РНПЦ «Мать и дитя».

Выделены факторы высокого риска развития детского церебрального паралича, к которым относятся: наличие экстрагенитальной патологии у матери, патологии перинатального периода у новорожденного, вес 1800 грамм и менее рост 40 см и менее, оценка по шкале Апгар на первой минуте жизни 6 баллов и менее, потребность в кислородотерапии на 5 минуте жизни, выраженная задержка в психоневрологическом развитии, признаки лейкомаляции и глиоза вещества головного мозга, выявленные в ходе нейровизуализации.

Ключевые слова: новорожденный ребенок, неврологическая патология детей первого года жизни, детский церебральный паралич

Введение. Средняя частота детского церебрального паралича (ДЦП) составляет 2–3 на 1000 живорожденных детей. По данным Sadowska M. et al., очень низкая и экстремально низкая масса тела при рождении является фактором, увеличивающим частоту ДЦП в 70 раз [1].

Факторы, предрасполагающие к развитию церебрального паралича, очень разнообразны, в зависимости от времени воздействия их можно классифицировать как факторы, возникшие до наступления беременности, пренатальные, перинатальные и постнатальные [2].

Ряд работ демонстрирует четкую корреляцию между внутриутробной гипоксией, фетоплацентарными нарушениями, внутриутробными инфекциями и развитием ДЦП [3, 4]. В то же время имеются исследования, указывающие на то, что в случае отсутствия значимого фактора, причиной развития заболеваний могут быть генетические и эпигенетические нарушения. По данным Fahey M. C. et al., на долю генетически детерминированного ДЦП приходится до 30 % случаев [5].

Цель работы: определить критерии высокого риска формирования детского церебрального паралича у детей первого года жизни.

Материалы и методы исследования. Проведено ретроспективное исследование медицинской документации. Объектом исследования явились пациенты первого года жизни с неврологической патологией (клинические диагнозы: отсутствие ожидаемого нормального физиологического развития (R 62), задержка этапов развития (R 62.0), раннее органическое поражение ЦНС (G. 93.8)), находящиеся на стационарном лечении в педиатрических отделениях РНПЦ.

Предметом исследования явились анамнестические данные и данные, полученные при проведении нейровизуализации (ультразвукового, доплерографического исследования головного мозга, компьютерной томографии головного мозга, а также магнитно-резонансной томографии).

Статистическая обработка полученных результатов проводилась с использованием методов описательной статистики с применением пакета прикладной программы «Statistica 8.0» (Лицензия № STA 862D175437Q) и программы Microsoft Excel. Описательная статистика качественных признаков представлена абсолютными и относительными частотами. Описание распределений качественных признаков представлено в виде процентов и абсолютных частот (%; абс.). При соответствии распределения изучаемого количественного параметра нормальному – данные представлены в виде среднего арифметического значения и стандартного отклонения, в противном случае данные представлялись в виде медианы и квартилей (25 %; 75 %). Для определения статистически значимых различий качественных параметров использовался метод хи-квадрат Пирсона (χ^2). Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

Для оценки роста и развития новорожденных детей использовали основные антропометрические параметры: масса тела, длина тела, окружность головы и грудной клетки. Анализировались данные лабораторных и инструментальных исследований, выполненных согласно отраслевым стандартам.

Результаты исследований и обсуждение. Проведен анализ осложнений беременности и родов, экстрагенитальной патологии у матерей детей с неврологической патологией.

Возраст матерей на момент родов равнялся 37 (30; 40) лет. Гравидность (количество подтвержденных беременностей) составила – 2 (1; 3), паритет родов – 1 (1; 2). В 43,3 % (52) случаях младенцы были рождены от первой беременности, 27,5 % (33) – от второй беременности, от третьей – 15 % (18), от четвертой и последующих беременностей рождены 14 % (17) детей. У 50,8 % (61) матерей роды были первыми, у 35 % (42) – вторыми, третьи и последующие роды наблюдались в 14,2 % (17) случаев.

Гендерный состав: младенцы мужского пола – 58,3 % (70), младенцы женского пола – 41,7 % (50).

Многоплодная беременность встречалась в 9,1 % (11) случаях. В 2 случаях беременность наступила в результате экстракорпорального оплодотворения. Доля оперативных родоразрешений составила 55,6 % (65), на долю естественных родов пришлось 44,6 % (52). В одном случае во время естественных родов имело место применение акушерских щипцов.

Гинекологическая и соматическая патология отмечена у большей части женщин. Экстрагенитальная патология была выявлена у 60 % (72) матерей. Болезни сердечно-сосудистой системы, включая артериальную гипертензию, наблюдались у 15,3 % (11) женщин, имеющих экстрагенитальную патологию. В структуре экстрагенитальной патологии в 16,7 % (12) случаев диагностировались болезни почек. Болезни эндокринной системы составили 20,8 % (15): из них наиболее часто встречались патология щитовидной железы – 60 % (9), нарушение жирового обмена – 33,3 % (5),

сахарный диабет – 13,4 % (2). Острые респираторные заболевания, включая подтвержденный COVID-19, имели место у 55,5 % (40) женщин, очаги хронической инфекции встречались у 33,3 % (24). Носительство бета-гемолитического стрептококка имело место у 2,8 % (2) женщин. Удельный вес прочих соматических заболеваний матери составил 5,6 % (4). Миопия наблюдалась у 8,5 % (6) матерей. Подробная структура экстрагенитальной патологии представлена на рисунке 1.

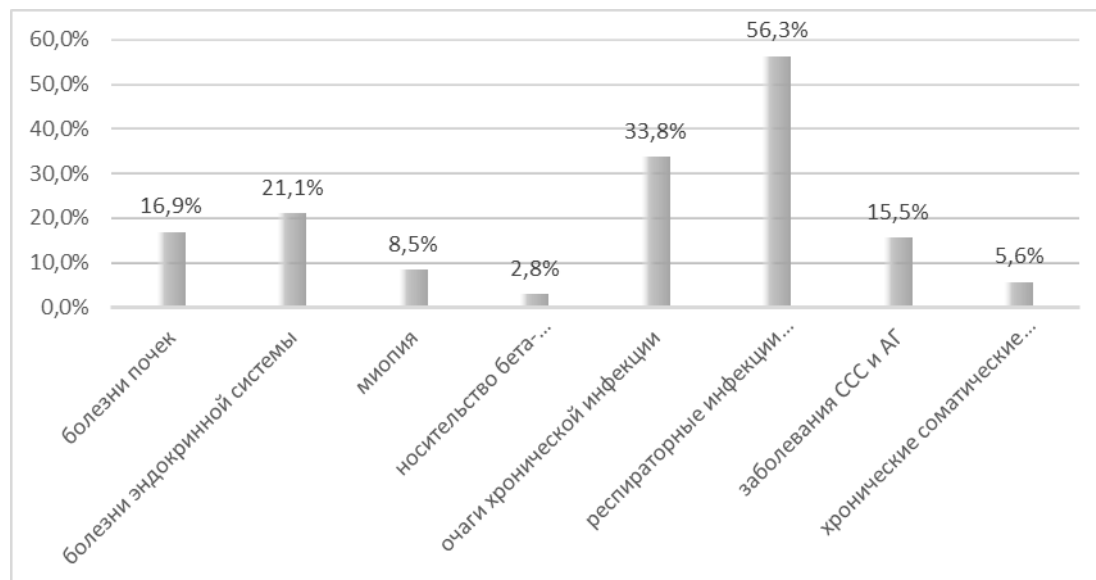


Рисунок 1 – Структура экстрагенитальной патологии матери

Гинекологическая патология встречалась у 42,7 % (50) женщин. В структуре гинекологических заболеваний наиболее значимыми были воспалительные заболевания репродуктивной системы – 74 % (37). Доля невоспалительных заболеваний органов репродуктивной системы составила – 42 % (21). Бесплодие в анамнезе встречалось у 8 % (4) женщин, имеющих те или иные заболевания репродуктивной системы.

В подавляющем большинстве случаев 76,1 % (89) имели место осложнения беременности. Среди них: хроническая внутриутробная гипоксия 36 % (32), угроза прерывания беременности – 37,1 % (33), анемия – 29,2 % (26). Инфекция мочевыводящих путей во время беременности наблюдалась у 13,5 % (12) женщин. Патология плаценты, пуповины и плодных оболочек встречалась в 9,0 % (8) случаев, гестационный сахарный диабет – в 9,0 % (8), преэклампсия – у 10,1 % (9) женщин, имеющих осложнения беременности. Вызванные беременностью отеки встречались в 6,7 % (6) случаев, бессимптомная бактериурия – в 7,9 % (7), многоводие – в 7,9 % (7), маловодие – в 9,0 % (8), истмико-цервикальная недостаточность – в 5,6 % (5) случаев. В 12 % (10) случаев беременность и роды были осложнены преждевременной отслойкой нормально расположенной плаценты. У 3,2 % (3) женщин беременность была осложнена хориоамнионитом, резус-сенсибилизация плода диагностирована в 2,2 % (2) случаях.

Преждевременное излитие околоплодных вод наблюдалось в 10 случаях.

В таблице 1 представлен анализ антропометрических данных исследуемых недоношенных новорожденных детей.

Таблица 1 – Антропометрические показатели исследуемых новорожденных детей

Показатели	Значение
Гестационный возраст при рождении, нед.	37 (30; 40)
Масса тела при рождении, г	2915 (1325; 3395)
Длина тела при рождении, см	50 (39; 53)
Окружность головы, см	33 (29; 35)
Окружность грудной клетки, см	31 (25; 33)

Как видно из представленных данных, основную массу исследуемых пациентов составили поздние недоношенные дети, физическое развитие которых соответствовало сроку гестации. Распределение по массе тела при рождении представлено на рисунке 2.



Рисунок 2 – Распределение по массе тела при рождении

Как видно из данных, представленных на рисунке 2, к группе пациентов с экстремально-низкой массой тела (ЭНМТ) относились 12,3 % (14) пациентов, очень низкая масса тела (ОНМТ) – 15,8 % (18) пациентов, низкую массу тела (НМТ) имели 12,3 % (14) пациентов, макросомия наблюдалась в 7,9 % (9) случаев, нормальный вес при рождении имели 51,8 % (59) детей.

Отставание по массе более 10 перцентилей к моменту родов наблюдалось у 15,8 % (19) новорожденных.

На первой минуте жизни младенцы имели оценку по шкале Апгар 7 (5; 8) баллов. Респираторная поддержка к пятой минуте жизни понадобилась в 50 % (60) случаях. Длительность ИВЛ составила 7 (3; 11) суток, неинвазивной респираторной поддержки – 5 (3; 11,5) суток.

В ходе проспективного анализа выявлено, что в 67,5 % (79) случаев новорожденные имели заболевания перинатального периода. В структуре заболеваний лидирующую позицию занимали поражения ЦНС – 75,9 % (60) случаев. Среди патологии перинатального периода достаточно часто встречались проявления внутриутробного инфицирования – в 57 % (45) случаев, поздняя неонатальная инфекция имела место в 6,3 % (5) случаев, асфиксия при рождении – в 44,3 % (35) случаев, анемия – в 30,4 % (24) случаев. Респираторный дистресс-синдром встречался в 31,6 % (25) случаев, бронхолегочная дисплазия – в 25,3 % (20) случаев. Маркеры TORCH инфекции были выявлены в 7,6 % (6) случаях.

Нейросонография была выполнена в 59 % (69) случаев. Результаты нейросонографии отражены в таблице 3.

Таблица 2 – Результаты нейросонографии у исследуемых детей на первом году жизни

Характер изменений	%	Число детей, абс.
Асимметрия боковых желудочков	37,7	26
Расширение боковых желудочков	47,8	33
Кистозно- атрофические изменения в веществе головного мозга	10,1	7
Кисты головного мозга	30,4	21
Расширение субарахноидального пространства	36,2	25
Лейкомаляция	21,7	15
Признаки незрелости	20,3	14
Признаки гипоксически-ишемического поражения	11,6	8
Внутричерепные кровоизлияния	18,8	13
Агенезия, гипоплазия мозолистого тела	4,3	3
Кальцинаты, петрификаты в веществе головного мозга	1,4	1
Без патологии	13,0	9
Прочие изменения	14,5	10

У 87,0 % пациентов при проведении нейросонографии наблюдались различные изменения структур головного мозга, основная доля которых представлена расширением боковых желудочков.

Магнитно-резонансная томография была выполнена в 74,4 % (87) случаях. Результаты магнитно-резонансной томографии отражены в таблице 3.

Таблица 3 – Результаты магнитно-резонансной томографии головного мозга у детей на первом году жизни

Характер изменений	%	Число детей, абс.
Гидроцефалия и вентрикуломегалия	25,3	22
Расширение субарахноидального пространства	27,6	24
Кистозно- атрофические изменения в веществе головного мозга	27,6	24
Глиоз вещества головного мозга	26,4	23
Кисты головного мозга	20,7	18
Расширение боковых желудочков	12,2	11
Внутричерепные кровоизлияния	8,0	7
Признаки гипоксически-ишемического поражения	13,8	12
Лейкомаляция	8,0	7
Асимметрия боковых желудочков	6,9	6
Признаки незрелости	6,9	6
Агенезия, гипоплазия мозолистого тела	4,6	4
Кальцинаты, петрификаты в веществе головного мозга	2,3	2
Агенезия, гипоплазия мозжечка	4,6	4
Прочие изменения	5,7	5
Без патологии	8,0	7

Как видно из таблицы 3, наиболее часто встречающейся патологией, выявленной при проведении магнитно-резонансной томографии, являлись расширение субарахноидального пространства, кистозно-атрофические изменения и глиоз вещества головного мозга. У 7 пациентов магнитно-резонансная томография не выявила наличие структурных нарушений головного мозга.

Компьютерная томография головного мозга была выполнена 19 пациентам (19,7 %).

Результаты компьютерной томографии отражены в таблице 4.

Таблица 4 – Результаты компьютерной томографии головного мозга детей на первом году жизни

Характер изменений	%	Число детей, абс.
Гидроцефалия и вентрикуломегалия	30,4	7
Кисты головного мозга	21,7	5
Признаки гипоксически-ишемического поражения	17,4	4
Кистозно-атрофические изменения в веществе головного мозга	21,7	5
Расширение субарахноидального пространства	21,7	5
Расширение боковых желудочков	17,4	4
Внутричерепные кровоизлияния	17,4	4
Лейкомаляция	8,7	2
Без патологии	8,7	2
Признаки незрелости	13,0	3
Кефалгематома	4,3	1
Кальцинаты, петрификаты в веществе головного мозга	4,3	1
Асимметрия боковых желудочков	13,0	3
Прочие изменения	8,7	2

Как видно из данных таблицы 4, у каждого 3-го пациента, которому была выполнена компьютерная томография головного мозга, имелись явления гидроцефалии. У одного пациента обнаружена кефалгематома.

В ходе исследования пациенты были поделены на две группы, сопоставимые по гендерному и возрастному составу. В группу 1 вошли пациенты с установленным диагнозом ДЦП (n = 24), в группу 2 – дети, не имеющие данного диагноза к возрасту 3 лет (n = 53). Статистических различий по возрасту матерей, паритету беременности и родов, способу родоразрешения в сравниваемых группах не было.

Наличие экстрагенитальной патологии у матерей детей с ДЦП регистрировалось достоверно чаще – 72 % против 47,5 % ($\chi^2=4$, P=0,038). При изучении распределения по отдельным нозологиям в структуре заболеваемости матерей не выявлены достоверные различия, что отражено в таблице 1.

Таблица 5 – Сравнение структуры материнской заболеваемости

Показатель	Группа 1 % (абс.)	Группа 2 % (абс.)	χ^2	P
Экстрагенитальная патология	72,0 (18)	47,5 (28)	4,27	0,0388
Болезни почек	22,2 (4)	10,7 (3)	1,12	0,2889
Болезни эндокринной системы	16,7 (3)	17,9 (5)	0,01	0,9172
Миопия	16,7 (3)	3,6 (1)	2,37	0,1240
Очаги хронических инфекций	38,9 (7)	28,6 (8)	0,53	0,4663
ОРИ, COVID-19	44,4 (8)	67,9 (19)	2,48	0,1155
Болезни ССС	16,7 (3)	10,7 (3)	0,34	0,5585
Хронические соматические заболевания	11,1 (2)	3,6 (1)	1,02	0,3121

В 1 группе чаще регистрировались дети с более низкой массой при рождении и меньшим ростом. Также пациенты 1 группы имели более низкую оценку по шкале Апгар и чаще нуждались в проведении ИВЛ на пятой минуте жизни, что наглядно отражено в таблице 6.

Таблица 6 – Характеристики исследуемых групп

Показатель	Группа 1	Группа 2	U	P
Вес, г	1800 (1250–3060)	3080 (2000–3700)	479,5	0,017
Рост, см	40 (37–50)	51 (47–53,5)	253,5	0,011
Апгар 1 мин, баллы	6 (5–7)	8 (5–8)	458,0	0,037
Потребность в ИВЛ на 5 мин	66,7 (16)	34,0 (18)	$\chi^2=7,17$	0,007

Статистически значимым признаком была патология перинатального периода: 80 % в первой группе против 55,9 % во второй ($\chi^2=4,37$, $P=0,036$). Распределение пациентов исследуемых групп по структуре патологии перинатального периода отражено в таблице 7.

Таблица 7 – Распределение пациентов исследуемых групп по структуре патологии перинатального периода

Показатель	Группа 1 абс. (%)	Группа 2 абс. (%)	χ^2	P
Патология перинатального периода	80,0 (20)	55,9 (33)	4,37	0,036
Анемия	25,0 (5)	30,3 (10)	0,17	0,677
Асфиксия	50,0 (10)	33,3 (1)	1,45	0,229
Врожденные пороки развития	–	9,1 (3)		
Врожденные пороки сердца	–	12,1 (4)		
Желтуха	5,0 (1)	12,1 (4)	0,74	0,389
Инфекции ранние	55,0 (11)	57,6 (19)	0,03	0,854
Легочно-сердечная недостаточность	–	2 (6,1)		
Незавершенный ангиогенез сетчатки	10,0 (2)	12,1 (4)	0,06	0,813
Поздняя неонатальная инфекция	5,0 (1)	9,1 (3)	0,3	0,584
Поражения ЦНС	90,0 (18)	63,6 (21)	4,45	0,0348
Респираторный-дистресс синдром	25,0 (5)	36,4 (12)	0,74	0,3903

Из представленных в таблице данных обращает на себя внимание достоверно более частая регистрация поражений центральной нервной системы среди пациентов с впоследствии развившимся ДЦП, которые составляли 90 % в первой группе против 63,6 % во второй ($\chi^2=4,45$, $P<0,05$).

При нейровизуализации у детей первой группы имелись статистические отличия в выявлении глиоза методом МРТ ($\chi^2=5,67$, $P=0,017$) и лейкомаляции по данным НСГ ($\chi^2=3,85$, $P=0,049$).

Заключение. На основании проведенных исследований определены критерии, показавшие наибольшую достоверную разницу, в сравниваемых нами группах. К ним относятся наличие экстрагенитальной патологии у матери, патологии перинатального периода у новорожденного, вес 1800 г и менее и рост 40 см и менее, оценка по шкале Апгар на первой минуте жизни 6 и менее баллов, потребность в кислородотерапии на 5 минуте жизни, выраженная задержка в психоневрологическом развитии, лейкомаляция и глиоз в веществе головного мозга.

Литература

1. Sadowska, M., Sarecka-Hujar, B., Kopyta, I. Cerebral palsy: current opinions on definition, epidemiology, risk factors, classification and treatment options / M. Sadowska [et al.] // Neuropsychiatric disease and treatment. – 2020. – С. 1505–1518.

2. Артамонова, О.В. Внутритрубные инфекции как фактор риска развития перинатальных поражений нервной системы / О.В. Артамонова, М.Г. Девялтовская, Н.В. Терешкович // Журнал «Репродуктивное здоровье. Восточная Европа». – Минск, 2024. – Т. 14. – №3. – С.419–425.
3. Шанавазова, М.Д. Детский церебральный паралич и эпилепсия: две нозологии, одна этиология / М.Д. Шанавазова [и др.] // Медицина. Социология. Философия. Прикладные исследования. – 2023. – №2. – С. 41–44.
4. Kwon, S., Park, J.M. General protocol for predicting outbreaks of infectious diseases in social networks / S. Kwon, J.M. Park //Scientific Reports. – 2024. – Т. 14. – №1. – С. 5973.
5. Fahey, M.C. The genetic basis of cerebral palsy / Fahey M.C. [et al.] // Developmental Medicine & Child Neurology. – 2017. – Т. 59. – №5. – С. 462–469.

RISK FACTORS IDENTIFICATION FOR THE CEREBRAL PALSY DEVELOPMENT

Artamonava V.V., Devialtovskaya M.G

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

The article represents the analysis of medical records of 120 full-term and premature newborns of the first year of life with neurological pathology undergoing inpatient treatment in the pediatric departments of the Republican Scientific and Practical Center «Mother and Child».

High-risk factors for the development of cerebral palsy were identified and include presence of mothers extragenital pathology, perinatal pathologies in the newborn, weight of 1800 grams or less, height of 40 cm or less, Apgar score in the first minute of life of 6 points and less, the need for oxygen therapy in the 5th minute of life, severe delay in psychoneurological development, signs of leukomalacia and gliosis of the brain substance, identified during neuroimaging.

Keywords: newborn baby, neurological pathology, cerebral palsy.

Поступила 13.09.2024

УДК 616.329-007.271-08

<https://doi.org/10.63030/2307-4795/2024.17.P.02>

АТРЕЗИЯ ПИЩЕВОДА: ЛЕЧЕНИЕ НА СОВРЕМЕННОМ ЭТАПЕ

Валёк Л.В., Махлин А.М., Свирский А.А.

*Государственное учреждение
«Республиканский научно-практический центр детской хирургии»,
г. Минск, Республика Беларусь*

Резюме. Обобщен и проанализирован опыт хирургической коррекции врожденного порока развития – атрезии пищевода в условиях РНПЦ детской хирургии за последние 7 лет. В течение указанного периода времени в центре осуществлен переход от торакотомного доступа к торакоскопической коррекции данного порока, которая в настоящее время в подавляющем большинстве случаев является предпочтительной. Накоплен значительный опыт послеоперационного ведения и

выхаживания пациентов. Пересмотрены подходы к лечению послеоперационных осложнений. Также были применены методики элонгации пищевода при различных типах атрезии.

Ключевые слова: атрезия пищевода, коррекция порока, торакотомия, торакоскопическая пластика, элонгация сегментов, новорожденные.

Введение. Атрезия пищевода – один из наиболее часто встречающихся врожденных пороков развития пищевода у детей. По литературным данным частота порока в популяции составляет 1:2500–1:3500 новорожденных. При отсутствии хирургической коррекции данная патология несовместима с жизнью и приводит к летальному исходу. «Золотым стандартом» в хирургической практике на сегодняшний день считается одномоментное разобщение трахеопищеводного свища с наложением прямого эзофаго-эзофагоанастомоза. В настоящее время накоплен значительный опыт лечения атрезии пищевода с хорошими отдаленными результатами. Однако традиционная торакотомия связана с травмой скелетно-мышечного каркаса грудной клетки, что в последующем приводит в ряде случаев к развитию скелетно-мышечных деформаций грудной клетки и позвоночника. Кроме того, хирургическое лечение детей с непреодолимым диастазом между сегментами все еще представляет существенную проблему для детских хирургов.

Снижение травматичности хирургического вмешательства является одной из приоритетных задач детской хирургии на современном этапе. Поиск новых малоинвазивных доступов привел к применению торакоскопии для коррекции атрезии пищевода у новорожденных, что позволило значительно уменьшить интраоперационную травму и неблагоприятные последствия для скелетно-мышечного каркаса грудной клетки в отдаленном периоде. Применение методики элонгации пищевода при наличии непреодолимого диастаза между сегментами позволило в ряде случаев сохранить ребенку собственный пищевод и избавило от необходимости проведения в последующем такого достаточно травматичного хирургического вмешательства, как эзофагоколопластика.

Цель работы: улучшить результаты хирургической коррекции врожденного порока развития – атрезии пищевода, оптимизировать методику послеоперационного выхаживания новорожденных детей, выработать дифференцированный подход к лечению послеоперационных осложнений.

Материалы и методы. Обобщен и проанализирован опыт лечения в РНПЦ детской хирургии пациентов с врожденным пороком развития – атрезией пищевода за последние 7 лет. До 2018 года в нашей клинике коррекция данного порока выполнялась исключительно торакотомным доступом. Со второй половины 2018 года мы начали внедрять в свою практику торакоскопическую пластику трахеи и пищевода. С 2020 года применили методику элонгации пищевода при непреодолимом диастазе между сегментами. Также были пересмотрены подходы к лечению пациентов с послеоперационными осложнениями в пользу менее активной хирургической тактики при несостоятельности анастомоз пищевода, а дети с хилотораксом в 100 % случаев лечатся консервативно.

Результаты и их обсуждение. В период с мая 2017 года по апрель 2024 года в РНПЦ детской хирургии находилось на лечении 115 новорожденных детей с врожденным пороком развития – атрезией пищевода: 60 мальчиков и 55 девочек, что составило 52 % и 48 % соответственно. Недоношенных детей было 43 (37 %), доношенных 72 (63 %). У подавляющего большинства пациентов диагностирована атрезия пищевода тип С: 109 (95 %) детей; 4 (3 %) детей было с атрезией пищевода тип А; по 1 (по 1 %) ребенку с типом Б и Д. Атрезия пищевода у 66 (57 %) пациентов сочеталась с другими врожденными пороками развития.

Всем пациентам были выполнены хирургические вмешательства по коррекции порока. Первичное оперативное вмешательство выполнялось на 1–3 сутки жизни. Лишь у одного пациента с атрезией пищевода тип А с массой тела при рождении 1120 г и сроком гестации 29 недель в связи с крайне тяжелым состоянием оперативное вмешательство было отложено и выполнено на 10 сутки жизни после стабилизации состояния ребенка.

Из 115 пациентов торакотомия выполнена у 35 (30 %) детей, торакоскопически оперировано 79 (69 %) пациентов. Причем если в 2017 году все дети были оперированы из торакотомного доступа, то в 2021–2022 годах 100 % пациентов оперированы торакоскопически; торакотомия потребовалась лишь в одном случае как завершающий этап торакоскопической элонгации пищевода. В 2023 году двум пациентам с атрезией пищевода и сопутствующими тяжелыми врожденными пороками сердца было противопоказано наложение карботоракса, в связи с чем коррекция атрезии пищевода производилась из торакотомного доступа. За включенный в исследование период 2024 года также не было ни одной торакотомии по поводу атрезии пищевода.

Первичный анастомоз удалось наложить у 87 (76 %) пациентов. Еще 7 пациентам удалось наложить анастомоз пищевода в отсроченном периоде. У 15 (13 %) детей потребовалось наложение эзофаго- и гастростомы в связи с наличием непреодолимого диастаза между сегментами пищевода. При этом 4 пациента были с атрезией пищевода тип А, 11 пациентов с атрезией пищевода тип С, причем у одного из них была диагностирована баротравма желудка.

В послеоперационном периоде осложнения развились у 27 (23 %) пациентов. При этом у 12 пациентов диагностирован хилоторакс, который удалось купировать консервативно. У 12 детей выявлена несостоятельность анастомоза пищевода: в шести случаях было достаточно консервативных мероприятий; у 6 пациентов потребовалось повторное хирургическое вмешательство – 1 пациенту было выполнено торакоскопическое ушивание зоны несостоятельности; в 5 случаях несостоятельности выполнена экстирпация грудного отдела пищевода, шейная эзофагостомия и гастростомия по Штамм–Кадеру. У одного пациента произошла реканализация трахеопищеводного свища, а затем несостоятельность швов на трахее. И у ребенка после торакоскопической элонгации сегментов при очередном хирургическом вмешательстве диагностирована несостоятельность шва на дистальном сегменте пищевода, что существенно не повлияло на проводимую тактику лечения.

За истекший период было предпринято 6 попыток элонгации пищевода у детей с непреодолимым диастазом между сегментами. У пациентки с атрезией пищевода тип А на третьи сутки жизни была выполнена гастростомия по Штамм–Кадеру с целью обеспечения энтерального кормления ребенка. Применена методика спонтанного роста пищевода, что позволило в возрасте 7 недель выполнить торакоскопическую пластику пищевода. У одного ребенка с атрезией пищевода тип С трижды выполнена торакоскопическая элонгация пищевода с торакоскопической пластикой пищевода, еще одному пациенту на 6 сутки после элонгации наложен прямой анастомоз пищевода. Еще одному пациенту также с атрезией пищевода тип С выполнено 5 торакоскопических элонгаций, затем торакотомия с наложением анастомоза пищевода. У двух пациентов попытки элонгации не дали желаемого эффекта: в одном случае после трех торакоскопических элонгаций при наложении анастомоза произошло прорезывание швов, что потребовало эзофаго- и гастростомии; один ребенок после попытки торакоскопической элонгации умер через двое суток из-за развившегося на фоне коагулопатии ДВС-синдрома.

Послеоперационная летальность составила 8 % (9 случаев). Во всех случаях причиной летального исхода не являлась атрезия или ее послеоперационные

осложнения. Причиной послужили тяжелая сопутствующая патологии (НЭК, сепсис, менингит, ДВС-синдром) и множественные врожденные пороки развития.

Таким образом, пластика пищевода была выполнена у 89 (77 %) пациентов. Баллонная дилатация стеноза пищевода в зоне анастомоза была необходима 75 пациентам (84 % от общего количества наложенных анастомозов). После баллонной дилатации было 1 осложнение – перфорация пищевода. Ребенок был пролечен консервативно, повторное хирургическое вмешательство не потребовалось.

Заключение

1. Торакоскопическая коррекция врожденного порока развития – атрезии пищевода при наличии технических возможностей проведения такого рода оперативного вмешательства является методом выбора, что позволяет уменьшить интраоперационную травму и избежать деформации скелетно-мышечного каркаса грудной клетки и позвоночника.

2. При наличии непреодолимого диастаза между сегментами у новорожденного ребенка с атрезией пищевода необходимо рассмотреть возможность наложения отсроченного эзофаго-эзофагоанастомоза.

3. Выбор методики элонгации сегментов пищевода, а также возможность ее применения у пациента зависит от типа атрезии пищевода и диастаза между сегментами, а также от общего состояния ребенка и сопутствующей патологии.

4. Наложение тракционных швов на сегменты пищевода позволяет добиться индуцированного роста последних, что дает возможность в достаточно короткие сроки после первичной операции выполнить анастомоз пищевода без наложения гастростомы.

Литература

1. Козлов, Ю.А. Торакоскопическое лечение детей с атрезией пищевода / В.А. Новожилов, А.А. Распутин, П.Ж. Барадиева, Д.А. Звонков, А.Д. Тимофеев, Ч.Б. Очиров, Н.В. Распутина, Г.П. Ус, Н.Н. Кузнецова // Российский вестник детской хирургии, анестезиологии и реаниматологии. – 2017. – Т. VII. – №3. – С.13–23.
2. Разумовский, А.Ю. Сравнительный анализ лечения новорожденных с атрезией пищевода после пластики открытым и эндоскопическим способами / О.Г. Мокрушина, Н.В. Голоденко, И.Д. Беляева, М.В. Левитская, В.С. Шумихин, Р.А. Ханвердиев // Российский вестник детской хирургии. – 2011. – №1. – С.40–47.
3. Разумовский, А.Ю. Торакоскопическая коррекция атрезии пищевода и трахеопищеводного свища из внеплеврального доступа / О.Г. Мокрушина, Р.А. Ханвердиев // Детская хирургия. – 2011. – №2. – С. 4–6.
4. Разумовский, А.Ю. Эволюция метода торакоскопической коррекции атрезии пищевода у новорожденных / О.Г. Мокрушина, Р.А. Ханвердиев // Российский вестник детской хирургии, анестезиологии и реаниматологии. – 2012. – №1. – С. 92–98.
5. Разумовский, А.Ю. Эндохирургические операции у новорожденных / О.Г. Мокрушина // Руководство для врачей. – МИА. – 2014.
6. Разумовский, А.Ю. Отсроченный эзофаго-эзофагоанастомоз при атрезии пищевода / А.Б. Алхасов, О.Г. Мокрушина, Н.В. Куликова, С.А. Гебекова // Российский вестник детской хирургии, анестезиологии и реаниматологии. – 2017. – Т. VII. – №1. – С.17–23.
7. Holcomb III, G.W. Thoracoscope Repair of Esophageal Atresia and Tracheoesophageal Fistula: a multi-institutional analysis / S.S. Rothenberg, K.M. Bax, M. Martinez-Ferro, C.T. Albanese, D.J. Ostlie, D.C. van Der Zee, C.K. Yeung // Ann. Surg. – 2005. – №242 (3). – P. 422–430.
8. Rothenberg, S.S. Thoracoscopic repair of esophageal atresia and tracheo-esophageal fistula in neonates: Evolution of a technique / S.S. Rothenberg // J Laparoendosc Adv Surg Tech. – 2012. – №22. – P. 195–199.
9. Friedmacher, F. Delayed primary anastomosis for management of long-gap esophageal atresia: a metaanalysis of complications and long-term outcome / P.Puri // Pediatric Surgery Int. – 2012. – №28 (9). – P. 899–906.

ESOPHAGAL ATRESIA: TREATMENT AT THE CURRENT STAGE

L.V. Valiok, A.M. Makhlin, A.A. Svirsky

*Republican Scientific and Practical Center of Pediatric Surgery
Minsk, Republic of Belarus*

The experience of surgical correction of congenital malformation – esophageal atresia in the conditions of the Republican Scientific and Practical Center of Pediatric Surgery over the past 7 years has been summarized and analyzed. During the specified period of time, the center has made a transition from thoracotomy access to thoracoscopic correction of this defect, which is currently preferred in the vast majority of cases. Significant experience in postoperative management and nursing of patients has been accumulated. Approaches to the treatment of postoperative complications have been revised. Esophageal elongation techniques have also been used for various types of atresia.

Keywords: esophageal atresia, defect correction, thoracotomy, thoracoscopic plastic surgery, segment elongation, newborns.

Поступила 12.09.2024

УДК 616.993.192.1

<https://doi.org/10.63030/2307-4795/2024.17.P.03>

ВРОЖДЕННЫЙ ТОКСОПЛАЗМОЗ С ПОРАЖЕНИЕМ ГОЛОВНОГО МОЗГА: ВАРИАНТЫ ТЕЧЕНИЯ НА ПРИМЕРЕ КЛИНИЧЕСКИХ СЛУЧАЕВ

Галькевич Н.В.¹, Артемчик Т.А.¹, Симаченко О.В.¹, Кривенок Д.В.²,
Давыдова Е.А.², Труханович С.М.³

¹ Белорусский государственный медицинский университет,

² Государственное учреждение

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

³ Учреждение здравоохранения

«Городская детская инфекционная клиническая больница г. Минска»,
г. Минск, Республика Беларусь

Резюме. В данной статье представлен современный взгляд на диагностику врожденного токсоплазмоза. Представлено разнообразие клинических проявлений, варианты дифференциальной диагностики, прогноз заболевания на примере клинических случаев. Изложена тактика обследования и ведения новорождённых с внутриутробной инфекцией. Кроме того, приведен литературный обзор клинической и лабораторной диагностики врожденного токсоплазмоза и других TORCH-инфекций на этапе внутриутробного развития плода и после рождения.

Ключевые слова: внутриутробные инфекции, новорожденный, врожденный токсоплазмоз, гидроцефалия, хориоретинит, диагностика.

Введение. Внутриутробные инфекции – это различные инфекционные заболевания эмбриона, плода и новорождённого, заражение которыми происходит внутриутробно и в процессе родов. Возбудителями инфекции могут быть вирусы,

бактерии и паразиты. Результатом инфицирования может стать выкидыш, врождённые пороки развития или острый инфекционный процесс у новорождённого [1, 2].

Истинная частота врождённых инфекций до настоящего времени не установлена, но, по данным различных исследований, частота внутриутробных инфекций варьирует от 2,0 до 58 %, основная часть авторов указывает на частоту 10 на 100 новорожденных с тенденцией к росту.

Врожденным инфекциям присущи те же закономерности, что и инфекционным заболеваниям в целом, но с особенностями стадий развития плода. При воздействии инфекционного патогена в первые 2 недели после зачатия беременность заканчивается выкидышем, при проникновении микроба в первый триместр развиваются врожденные пороки развития, во втором триместре – ранние фетопатии и пороки развития, а при воздействии инфекции в третьем триместре – поздние фетопатии с развитием клинических симптомов острого инфекционного процесса [2, 3, 4].

Исходом инфицирования плода могут быть: развитие инфекционного заболевания, санация возбудителя с приобретением иммунитета и носительство патогена с возможностью развития заболевания в будущем. Возбудители врожденных инфекций чаще являются внутриклеточными возбудителями, вследствие чего организм не может самостоятельно элиминировать инфекции, что приводит к персистирующему течению инфекции.

В большинстве случаев внутриутробных инфекций развитие клинических проявлений заболевания происходит антенатально. Реже для развития манифестных проявлений врожденных инфекций условно приняты первые 72 часа жизни ребенка. В современных условиях в связи с расширяющимся спектром возбудителей перинатальных инфекций, их вирулентностью, особенностями жизненного цикла, путями проникновения от матери к плоду этот срок нельзя считать абсолютным. Так, врожденная хламидийная инфекция может впервые проявиться через 7 дней после рождения, неонатальный герпес – на 3-й неделе жизни, врожденный листериоз, который у новорожденных чаще протекает в септическом варианте, также может реализоваться клиническими симптомами через 1–2 недели после рождения. Первые клинические проявления врожденного сифилиса диагностируются в первые 2 месяца жизни, а при врожденной цитомегаловирусной инфекции и токсоплазмозе, в зависимости от сроков внутриутробного заражения, могут впервые проявиться как внутриутробно, так и при рождении, в первый месяц жизни и даже в возрасте 3–7 лет [2, 3, 5].

Первые подозрения на внутриутробное инфицирование должны возникнуть при остром заражении матери, выявлении отклонений при инструментальном или лабораторном обследовании беременной. Признаками врожденных инфекций при проведении ультразвукового исследования (УЗИ) плода являются: синдром задержки роста плода, аномальное количество околоплодных вод (мало- или многоводие), нарушение структуры плаценты, увеличение размеров живота плода, расширение чашечно-лоханочной системы плода, микро- или анэнцефалия или гидроцефалия, кальцификаты в головном мозге или других органах. При проведении кардиотокографии плода изменяется биофизический профиль плода: регистрируется немой тип кардиотокограммы, снижается тонус плода, регистрируется ареактивный нестрессовый тест.

При лабораторной диагностике важным является определение сероконверсии в отношении определенных инфекций, возможно исследование амниотической жидкости на патогены. Однако эти исследования не всегда имеют прямого указания на инфекционное поражение плода. При рождении врожденные инфекции очень часто не имеют специфических симптомов. Часто дети рождаются недоношенными, с задержкой внутриутробного развития, с поражением многих органов. Для многих

инфекций характерны симптомы интоксикации, синдром дыхательных расстройств, гепатоспленомегалия, паренхиматозная желтуха, различные виды экзантем, интерстициальные пневмонии, поражение нервной системы в виде микро- или гидроцефалии, кальцификатов, менингоэнцефалита. При рождении можно диагностировать катаракту, хориоретинит, кератоконъюнктивит. Сосудистые, дистрофические, некротические, фиброзные патологические изменения определяют полиморфизм клинической картины и имеют место во всех органах. Сложность интерпретации клинических симптомов TORCH-инфекций может быть вызвана как комплексным воздействием различных инфекций, так и следствием воздействия моно-возбудителя, а может быть совсем не связана с инфекционным воздействием.

Цель исследования. Представить клинические случаи врожденного токсоплазмоза для привлечения внимания акушер-гинекологов, неонатологов и инфекционистов к проблеме ранней диагностики внутриутробных инфекций.

Материалы и методы исследования. Проведён ретроспективный анализ медицинских карт стационарных пациентов, анализ данных литературы по изучаемой проблеме.

Результаты исследования и их обсуждение. Случай 1. Женщина А. встала на учет по беременности в сроке 10 недель. Гинекологический анамнез – эрозия шейки матки, беременность 1-я, из соматического статуса – хронический тонзиллит, хронический гастрит. В сроке 21 недели диагностирован острый токсоплазмоз (выявлены положительные Ig M-toxo), назначен ровамицин, в сроке 31 недели на УЗИ плода выявлено расширение желудочков мозга, с 34 недели – гидроцефалия. В 33–34 недели перенесла герпес лабиалис (получала ацикловир). Роды в срок, путем кесарева сечения из-за гидроцефалии плода. Вес при рождении 3460 г, длина 50 см, оценка по шкале Апгар 8/8 баллов. Окружность головы 41 см, окружность груди 32 см. Неврологом заподозрена внутриутробная инфекция, с учетом анамнеза – токсоплазмоз? Размеры большого родничка 5х5 см, малого родничка 3х3 см, сагитальный шов раскрыт на 3 см. Проведено обследование: общий анализ крови, биохимический анализ крови (в том числе уровень С-реактивного белка) при рождении и в дальнейшем не имели значимых отклонений.

Анализ спинномозговой жидкости в день рождения: цвет до и после центрифугирования – ксантохромный, прозрачная, белок 2,23 г/л, цитоз 58х10⁶/л, нейтрофилы – 16 %, лимфоциты – 83 %, макрофаги – 1 %.

Анализ спинномозговой жидкости на 6 день жизни: цвет до и после центрифугирования – ксантохромный, прозрачная, белок 1,99 г/л, цитоз 37,3х10⁶/л, нейтрофилы – 25 %, лимфоциты – 75 %.

Нейросонография: выраженное расширение боковых и III желудочков мозга.

При проведении рентгеновской компьютерной томографии на 8 день жизни отмечается диффузное снижение плотности белого вещества. Множественные субэпендимальные, перивентрикулярные и юстакортикальные кальцинаты обеих гемисфер большого мозга. Вещество обеих теменных, височных и затылочных долей резко истончено. Четверохолмная цистерна расширена, гемисферы мозжечка компремированы. Черепные швы расширены.

При осмотре окулистом патологии со стороны органа зрения не выявлено.

Осмотр нейрохирурга РНПЦ неврологии и нейрохирургии – врожденная внутренняя окклюзионная прогрессирующая гидроцефалия, рекомендовано хирургическое лечение, которое проведено на 10 день жизни: перивентрикулярное шунтирование.

Методом ПЦР ликвора была выявлена ДНК *Toxoplasma gondii*, в крови ДНК *Toxoplasma gondii* не обнаружена. Результаты ПЦР исследования во всех

биологических средах (кровь, моча, ликвор) на цитомегаловирус и вирус простого герпеса 1 и 2 типа – отрицательные.

Ребенку назначен ко-тримоксазол в дозе 10 мг/кг/сут (по триметоприму) одновременно с фолиевой кислотой, которые ребенок получал в течение всего первого года жизни. В результате комплексного лечения (нейрохирургического и медикаментозного) состояние ребенка улучшилось, явления гидроцефалии значительно уменьшились. Большой родничок закрыт с 10 месяцев. Катамнез наблюдения за ребенком составил 5 лет. Ребенок развивается по возрасту как в отношении физического, так и нервно-психического развития, жалоб со стороны нервной системы нет, изменений со стороны органа зрения не появилось. Перивентрикулярный шунт функционирует. К году ИФА сыворотки крови на токсоплазмоз: Ig M – отрицательные, IgG – 53 IU/ml (положительные более 7 IU/ml). На втором году жизни ребенку проведены все профилактические прививки под «прикрытием» противопаразитарной терапии. В возрасте 3-х лет ИФА сыворотки крови на токсоплазмоз: Ig M – отрицательные, IgG – более 300 IU/ml (положительные более 7 IU/ml). В возрасте 5 лет ИФА сыворотки крови на токсоплазмоз: Ig M – отрицательные, IgG – 293 IU/ml (положительные более 7 IU/ml). Окулистом выявлено расходящееся содружественное монокулярное косоглазие левого глаза. Сложный гиперметропический астигматизм обоих глаз. В настоящее время лечение не получает. С учетом возможного развития проявлений со стороны центральной нервной системы и глаз по мере взросления ребенка наблюдение будет продолжено до 18 лет.

Случай 2. Девочка К. родилась в августе 2024 г. от 4-й беременности, 4-х родов, в сроке 33 недели путем экстренного кесарева сечения по показаниям со стороны матери и плода (умеренная преэклампсия, отсутствие эффекта от проводимой интенсивной терапии). Возраст матери – 35 лет, во время настоящей беременности: госпитализация в сроке 12 и 16 недель по поводу гестационной артериальной гипертензии. Гинекологический анамнез – 3 предыдущие беременности закончились срочными родами, дважды оперированная матка, эрозия шейки матки, хроническая фетоплацентарная недостаточность, хроническая внутриутробная гипоксия плода; из соматического статуса – миопия высокой степени, ожирение 3 степени, пиелэктазия правой почки, анемия легкой степени. В 3-м триместре на УЗИ плода выявлено выраженное многоводие, внутренняя гидроцефалия, крупный плод.

Вес при рождении 2600 г, рост 46 см, окружность головы 32 см, окружность груди 28 см, оценка по шкале Апгар 6/8 баллов, родился в тяжелом состоянии, обусловленном недоношенностью, дыхательной недостаточностью, поражением мозга (внутренняя гидроцефалия). Дыхательная недостаточность нарастала, и ребенку с целью замещения эндогенного сурфактанта и предотвращения прогрессирования РДС был введен экзогенный сурфактант, ребенок был переведен на ИВЛ. Диагноз при рождении: дыхательное расстройство у новорожденных (дистресс). Инфекция, специфичная для перинатального периода, неуточненная. Легочно-сердечная недостаточность. Недоношенность 33–34 недели. Крупный плод. Асфиксия умеренной степени при рождении.

Проведено обследование: общий анализ крови выявил тромбоцитопению 127,4x10⁹/л, биохимический анализ крови – гипоальбуминемию 25 г/л, гипербилирубинемия 166 мкмоль/л за счет непрямой фракции билирубина, СРБ – 13,3 Ед/л, увеличение ЛДГ до 2180 Ед/л. Коагулограмма была в пределах возрастной нормы.

Анализ спинномозговой жидкости в день рождения: цвет до и после центрифугирования – ксантохромный, прозрачный, белок 3,9 г/л, цитоз 6x10⁶/л, лимфоциты – 100 %.

Нейросонография: признаки энцефаломалиции, внутренней гидроцефалии с обеих сторон, асимметричного расширения боковых желудочков, гиперэхогенной взвеси в полостях боковых желудочков, кист обоих сосудистых сплетений, незрелости, стриарной васкулопатии.

На рентгенограмме органов грудной клетки – признаки интерстициального отека.

На 2-е сутки состояние ребенка сохранялось тяжелое, стабильное. Дальнейшая тактика обследования была направлена на выявление инфекционного агента, поражения других органов и систем.

При осмотре окулистом выявлен микрофтальм обоих глаз. Острый хориоретинит обоих глаз.

Осмотр генетика: врожденные особенности развития.

УЗИ внутренних органов выявило открытое овальное окно, гипертрофию межжелудочковой перегородки, реактивные изменения сосудов печени, спленомегалию и левостороннюю каликоэктазию.

При проведении рентгеновской компьютерной томографии на 2 день жизни выявлены признаки внутренней окклюзионной гидроцефалии, перивентрикулярного отека, зоны кистозных изменений, порэнцефалической кисты лобной левой доли, обширной перивентрикулярной, паренхиматозной кальцификации базальных ганглиев (следствие перенесенной нейроинфекции), дисгенезии мозолистого тела, кисты полости прозрачной перегородки.

При проведении магнитно-резонансной томографии головного мозга обнаружены кальцинаты, перивентрикулярная лейкомаляция, киста лобной доли.

Электроэнцефалография: диффузные изменения дизритмического характера.

Ребенок получал кардио-респираторную, гемостатическую, антибактериальную (гентамицин, амклав) терапию.

На третьи сутки жизни была купирована легочно-сердечная недостаточность, ребенок был экстубирован и начал получать энтеральное питание.

При обследовании на TORCH-инфекции методом ПЦР в крови и спинномозговой жидкости обнаружена ДНК *Toxoplasma gondii*. Результаты ПЦР исследования во всех биологических средах (кровь, моча, ликвор) на цитомегаловирус и вирус простого герпеса 1 и 2 типа – отрицательные.

Ребенку был выставлен диагноз: врожденный токсоплазмоз (энцефалит, хориоретинит). Начата этиотропная терапия ко-тримаксозолом в дозе 10 мг/кг/сут (по триметоприму) в 2 приема внутрь в сочетании с фолиевой кислотой. Продолжена антибактериальная, антимикотическая терапия, учитывая высокий риск присоединения вторичных инфекций ввиду тяжелого состояния ребенка, кардиореспираторная поддержка, местная терапия хориоретинита под наблюдением офтальмолога.

На фоне проводимой терапии состояние ребенка улучшилось, дышит самостоятельно, на 20-е сутки жизни антибактериальная терапия была успешно отменена. Этиотропная терапия ко-тримаксозолом продолжается.

Обсуждение. В неонатальном возрасте врожденный токсоплазмоз протекает бессимптомно в 85 % случаев. Инфицированный новорожденный выглядит нормальным при клиническом осмотре, но у него есть риск развития глазных поражений в более позднем возрасте. В такой ситуации трудно поставить диагноз без информации о серологическом профиле матери.

Классическая триада, описанная Вольфом в 1939 году (гидроцефалия, внутричерепные кальцификаты и хориоретинит), в настоящее время наблюдается очень редко. Неонатальные проявления, если они присутствуют, могут включать гидроцефалию, микроцефалию, внутричерепные кальцификаты, хориоретинит, катаракту, судороги, нистагм, желтуху, петехии, анемию, увеличение печени

и селезенки, недоношенность и тяжелую задержку внутриутробного развития с аномально низкой массой тела при рождении [6].

Однако ни один из этих симптомов не является патогномоничным для токсоплазмоза и может указывать на другие врожденные инфекции (ЦМВ, простой герпес, краснуху, сифилис).

Различают три формы врожденного токсоплазмоза: острая – с признаками генерализованной инфекции (желтуха, сыпь, пневмония, миокардит, спленогепатомегалия, отеки, асцит); подострая – с явлениями менингоэнцефалита (рвота, беспокойство, тремор, судороги, парезы, параличи, начальные симптомы гидроцефалии); хроническая или стадия постэнцефалических дефектов (гидроцефалия, пороки развития глаз типа микрофтальма, анофтальма, хориоретинит, олигофрения, судорожный синдром, нейроэндокринные расстройства, кальцификаты в ткани мозга).

Поражения глаз стоят на первом месте среди проявлений врожденного токсоплазмоза; хориоретинит, активный или затихающий, с единичными или множественными поражениями, односторонний или двусторонний, представляет собой воспалительный процесс, который начинается в более глубоких слоях сетчатки и вторично поражает сосудистую оболочку. Воспаление приводит к разрушению и дезорганизации слоев сетчатки. Патогенез заключается в разрыве кист в уже инфицированных тканях глаза с высвобождением трофозоитов, которые проникают в соседние клетки. Другими глазными проявлениями, которые могут быть связаны с хориоретинитом, являются косоглазие, микрофтальмия, катаракта, отслойка сетчатки и атрофия зрительного нерва. Среди внутричерепных поражений у некоторых может наблюдаться расширение желудочков (3,8–2 %) и кальцификаты головного мозга (11,4–9 %). Крайне деструктивные формы могут вызвать порэнцефалию [7].

Интерпретация лабораторных данных также имеет свои особенности: у беременных выявление в сыворотке одновременно IgG- и IgM-антител к инфекционному агенту можно трактовать как свидетельство недавнего первичного инфицирования, поскольку, как известно, срок исчезновения IgM-антител обычно составляет около 3 месяцев от начала инфекционного процесса. Но период циркуляции IgM антител может значительно варьировать в зависимости от инфекционного возбудителя и индивидуальных особенностей иммунного ответа организма. При инфицировании *Toxoplasma gondii*, *Cytomegalovirus* и *Herpes simplex virus*, следовые количества IgM-антител к этим инфекционным агентам в некоторых случаях выявляются в течение 1–2 и более лет, что может быть связано и с реактивацией этих инфекций [2, 8].

Регулярно встречается явление задержки смены синтеза специфических IgM на IgG (при остром токсоплазмозе – до 6 мес). В тоже время отсутствие специфических anti-toxo-Ig M в сыворотке крови новорожденных не исключает возможность внутриутробной или интранатальной инфекции. Материнские антитела исчезают из крови ребенка к 6–12 мес. Сохранение anti-toxo-IgG после 12 месяцев однозначно свидетельствует о врожденном токсоплазмозе.

Метод ПЦР для диагностики перинатального токсоплазмоза также не всегда информативен, поскольку следует помнить, что токсоплазма в крови живет не более 5 – максимум 8 недель и положительный результат вероятен в случае недавнего заражения плода. Исследование ликвора методом ПЦР чаще дает положительные результаты при текущем процессе в мозге [9]. Так, в описываемых нами случаях о продолжающемся инфекционном процессе свидетельствует выявление ДНК *T. gondii* в крови и ликворе пациентов в обоих случаях.

Реже используется возможность иммуногистохимического исследования биопсийного материала головного мозга.

Учитывая, что поражение головного мозга может быть вызвано различными патогенами, при подозрении на врожденную инфекцию требуется комплексное

обследования на максимально возможную группу патогенов. В первом случае, учитывая клинику острой герпетической инфекции у матери на 33–34 неделе беременности, можно было заподозрить участие вируса простого герпеса в поражении мозга, однако при проведении исследования ликвора и крови методом ПЦР эта этиология не была подтверждена.

Представленные случаи врожденного токсоплазмоза демонстрируют внутриутробное воздействие патогена на ЦНС и орган зрения с развитием продуктивной инфекции. В то же время у каждого пациента тяжесть заболевания при рождении разная: только гидроцефалия с текущим острым менингитом в первом случае и гидроцефалия в сочетании с кальцификацией, перивентрикулярной лейкомаляцией и поражением органа зрения (хориоретинит, микрофтальм) во втором случае, что может свидетельствовать о более раннем воздействии токсоплазмы на плод, что определяет и прогноз заболевания.

Заключение. Врожденный токсоплазмоз может вызывать тяжелые аномалии у инфицированных плодов. После детального ознакомления с возможными результатами пренатальной нейровизуализации, особенно при УЗИ, акушер могут заподозрить возможность этих врожденных инфекций и даже предположить один из инфекционных агентов в качестве причинного фактора на основании некоторых характерных визуализационных признаков, что в дальнейшем потребует уточнения лабораторной этиологической диагностики, учащения нейровизуализации для уточнения прогноза и отслеживания течения заболевания, и своевременного назначения превентивного лечения [10].

И мы полностью согласны с мнением В.И. Шахгильдяна (2017) о том, что вдумчивое отношение акушеров-гинекологов к проблеме врожденных инфекций, понимание со стороны врачей невозможности заключительного диагноза в виде «внутриутробной инфекции», стремление к этиологической расшифровке клинически выраженной патологии у новорожденного, расширение стандартов лабораторного обследования и внедрение современных диагностических алгоритмов обследования беременных и новорожденных в отношении внутриутробных инфекций, применение эффективных лекарственных средств послужит сохранению жизни родившихся детей, сохранению физического и интеллектуального потенциала их начинающейся жизни [5].

Литература

1. Кузнецов, П.А. Неонатальная ЦМВ-инфекция. Что мы можем сделать для ее предотвращения? / П.А. Кузнецов // Акушерство и гинекология: новости, мнения, обучение. – 2023. – Т. 11. – №2. – С. 64–69. – Режим доступа: <https://doi.org/10.33029/2303-9698-2023-11-2-64-69>.
2. Перинатальные инфекции: учебно-методическое пособие / А.К. Ткаченко [и др.]. – Минск, 2016. – 110 с.
3. Эпидемиология внутриутробных и внутрибольничных инфекций новорожденных: учебное пособие / В.В. Шкарин [и др.]. – Н. Новгород: Изд-во «Ремедиум Приволжье», 2019. – 124 с.
4. Проблема врожденных инфекций в современных условиях / С.Т. Кизатова [и др.] // Медицина и экология. – 2017. – №3. – С. 88 – 92.
5. Шахгильдян, В.И. Клиническое значение, подходы к диагностике и лечению активной цитомегаловирусной инфекции у беременных и новорожденных / В.И. Шахгильдян // Медицинский совет. – 2016. – №12. – С. 62 – 72.
6. Bollani, L. Congenital Toxoplasmosis: The State of the Art / L. Bollani [et al.] // Front. Pediatr. – 10:894573. – 2022. – Режим доступа: doi: 10.3389/fped.2022.894573.
7. Remington, J.S. Toxoplasmosis / J.S. Remington [et al.] // Infectious diseases of the fetus and newborn infant, 6th edn, Elsevier Saunders, Philadelphia. – 2006. – P. 980–1091.
8. Ивашкина, С.Г. Маркеры аутоиммунных и инфекционных процессов в алгоритме лабораторного обследования беременных / С.Г. Ивашкина // Главный врач Юга России. – 2015. – №2 (43). – С.8 – 10.
9. Пальцева, А.И. Врожденный токсоплазмоз, клиническое наблюдение / А.И. Пальцева [и др.] // Журнал Гродненского государственного медицинского университета. – 2020. – Т. 18. – №5. – С. 611–618. – Режим доступа: <http://dx.doi.org/10.25298/2221-8785-2020-18-5-611-618>.

CONGENITAL TOXOPLASMOSIS WITH BRAIN DAMAGE: TYPES OF CLINICAL MANIFESTATION BASED ON REAL CASES

**Galkevich N.V.¹, Artemchik T.A.¹, Simachenko O.V.¹, Krivenok D.V.²,
Davidova E.A.², Truhanovich S.M.³**

¹ *Educational institution «Belarusian State Medical University»,*

² *State institution «Republican Scientific and Practical Centre «Mother and Child»,*

³ *Healthcare institution «City children's infectious clinical hospital»,
Minsk, Republic of Belarus*

Differential diagnostic of TORCH infections, management and treatment of newborns with congenital infections are still very difficult and unclear. This article describes the diagnostic and the clinical manifestation of congenital toxoplasmosis depending on two cases. The authors present management of such patients and diagnostic issues that can occur during pregnancy and after delivery. They discuss last international investigations and recommendations that are given in literature review and can be used by doctors.

Keywords: congenital infections, newborn infant, congenital toxoplasmosis; hydrocephalus, chorioretinitis, diagnosis.

Поступила 17.09.2024

УДК 616-002.5-053.2-084:615.28
<https://doi.org/10.63030/2307-4795/2024.17.P.04>

АКТУАЛЬНОСТЬ ПРОФИЛАКТИЧЕСКОГО ЛЕЧЕНИЯ ТУБЕРКУЛЕЗА У ДЕТЕЙ

Глушаков И.А.^{1,2}, Лозовская М.Э.¹, Гуткин М.Г.²

¹ *ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный
педиатрический медицинский университет»,*

² *СПб ГБУЗ «Межрайонный Петроградско-Приморский
противотуберкулезный диспансер №3»,
Санкт-Петербург, Российская Федерация*

Резюме. С целью оценки значимости профилактического лечения туберкулеза (ПЛТ) у детей с туберкулезной инфекцией (ТИ) проанализирована когорта, состоящая из 260 детей от 1 до 17 лет, взятых на диспансерное наблюдение по VI А группе в связи с ТИ (положительный результат пробы с аллергеном туберкулезным рекомбинантным (АТР)). Группы исследования: I гр. – не имеющие семейного контакта с больным туберкулезом (ТБ) (n=90), II гр. – контактные с больным ТБ (n=90), эти группы получили ПЛТ. В III гр. вошли дети, родители которых отказались от ПЛТ, несмотря на наличие показаний (n=80). III группа разделена на 2 подгруппы: III А гр.– дети без контакта с больным ТБ, без ПЛТ (n=40), III Б гр.– дети из контакта с больным ТБ, без ПЛТ (n=40). Оценка результатов ПЛТ показала более высокий процент заболевших

в течение 2-х лет детей в III А гр. – 5 % и III Б – 12,5 %, по сравнению с I гр. – 1,1 % и II гр. – 3,3 % соответственно ($p_{I-III A}=0,2$; $\chi^2=1,8$, $p_{II-III B}=0,04$; $*\chi^2=4,1$). У детей из I гр. достоверно чаще наблюдалось снижение пробы с АТР (84,4 %) по сравнению с детьми без ПЛТ ($p=0,001$, III А гр. – 20 % и III Б гр. – 12,5 %). Получены достоверные данные об эффективности ПЛТ по критериям предупреждения заболевания и снижения результатов пробы с АТР. Сделан вывод о необходимости оценки эффективности и переносимости курсов ПЛТ с применением основного (заболевания в течение 2-х лет) и дополнительных критериев, что может влиять на сроки диспансерного наблюдения у врача-фтизиатра, показания к повторным курсам профилактического лечения и приверженность родителей и детей к лечению. Во избежание нежелательных явлений, перерывов в процессе превентивного лечения, целесообразно внедрять контролируемое ПЛТ с использованием телемедицинских технологий.

Ключевые слова: дети, туберкулез, туберкулезная инфекция, профилактическое лечение туберкулеза.

Введение. В XXI веке человечество вступило в новую эру борьбы с туберкулезом (ТБ). Согласно Глобальному докладу Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) о ТБ за 2023 г., во всем мире в 2022 г. ТБ заболело около 10,6 млн человек. Из них ТБ был диагностирован у 7,5 млн человек, остальные случаи не были зарегистрированы [1]. 1,7 млрд человек или 23 % населения планеты живут с туберкулезной инфекцией (ТИ) [2]. ТИ – это состояние стойкого иммунного ответа, обусловленного присутствием в организме антигенов *Mycobacterium tuberculosis* (*M. tuberculosis*) при отсутствии клинических проявлений заболевания ТБ [3]. Персистирование жизнеспособных *M. tuberculosis* на протяжении всей жизни в инфицированном организме определяет особенность инфекционного процесса – как малую болезнь, с длительным скрытым течением и постоянной угрозой развития заболевания при снижении сопротивляемости инфекции [4, 5]. ТБ у детей и подростков по-прежнему сохраняет свою актуальность. В силу анатомо-физиологических особенностей и наличия коморбидной патологии, дети и подростки наиболее подвержены заболеванию ТБ, их удельный вес составляет 11 % среди всех больных ТБ, выявляемых в мире [1, 6, 7, 8]. Согласно Клиническим рекомендациям, детям с ТИ рекомендуется проведение профилактического лечения туберкулеза (ПЛТ) [3]. Эффективность ПЛТ принято оценивать по основному критерию – отсутствию заболевания ТБ в течение 2-х лет после ее проведения [3]. Однако, по оценкам экспертов, риск развития ТБ в течение жизни для лиц с ТИ составляет 5–10 %, причем чаще всего он реализуется в течение 5 лет с момента первичного инфицирования [3]. По мнению ряда исследователей, этот риск зависит от нескольких факторов, наиболее важными из которых является качество и эффективность профилактических мероприятий, наличие интеркуррентных заболеваний, эпидемическое окружение ребенка [9]. Именно поэтому в настоящее время ТИ у детей отводится особое внимание, обсуждаются способы оценки результатов ПЛТ, вносятся предложения по тому, как сделать ПЛТ более контролируемым, а следовательно, более безопасным и эффективным, а также повысить приверженность пациентов и их родителей к ПЛТ.

Цель исследования: оценить эффективность и переносимость ПЛТ у детей с использованием комплекса показателей.

Материалы и методы. В рамках исследования проанализирована медицинская документация и данные собственного наблюдения 260 детей, состоявших на учете в Противотуберкулезном диспансере №3 г. Санкт-Петербурга в связи с положительным результатом пробы с АТР в период с 2018 по 2023 гг.

Анализ произведен на основании следующих форм медицинской документации:

1) медицинская карта пациента, получающего медицинскую помощь в амбулаторных условиях (форма №025/у);

- 2) медицинская карта стационарного больного (форма №003/у);
- 3) карта профилактических прививок (форма №063/у);
- 4) контрольная карта диспансерного наблюдения (форма №030/у).

Из 260 детей, подлежащих проведению ПЛТ в связи с положительным результатом пробы с АТР, 180 (69,2 %) получили курс лечения и 80 (30,8 %) его не получили по причине отказа родителей. Было сформировано 3 группы пациентов в зависимости от наличия туберкулезного контакта и проведения или отсутствия ПЛТ (III группа разделена на 2 подгруппы: А и Б):

I гр. – дети без установленного контакта с больным туберкулезом, получившие ПЛТ (n=90),

II гр. – дети, имеющие бытовой контакт с больным активной формой туберкулеза (n=90), получившие ПЛТ (n=90),

III А гр. – дети без контакта с больным ТБ, без ПЛТ (n=40),

III Б гр. – дети из контакта с больным ТБ, без ПЛТ (n=40).

У детей из II гр. преобладали семейные контакты 83,3 %, в т. ч. с бактериовыделителем – 76 %. Среди детей III Б гр., имеющих туберкулезный контакт, у 70 % он был семейным, в т. ч. с бактериовыделителем – 64,3 %.

Критерий включения в исследование – все дети от 1 до 17 лет (включительно), взятые под диспансерное наблюдение с положительным результатом пробы с АТР.

Критерии исключения:

- 1) дети с активной формой туберкулеза;
- 2) наличие у детей впервые выявленных посттуберкулезных изменений по результатам проведения лучевых методов исследований;
- 3) лица из контакта с больным, выделяющим микобактерии туберкулеза с множественной лекарственной устойчивостью;
- 4) отказ родителей от диспансерного наблюдения ребенка.

Для предотвращения перехода ТИ в активную форму туберкулеза детям I и II гр. было назначено ПЛТ, режимом из 2-х противотуберкулезных препаратов (ПТП): изониазид (H) + пиразинамид (Z)/рифампицин (R), длительностью 3 мес. Детям из контактов с лекарственной устойчивостью (ЛУ) к H назначался рифампицин (R) на 4 месяца [3].

В качестве цифрового сервиса для проведения дистанционного контроля ПЛТ использовалась отечественная платформа «Яндекс-телемост». Видеоконтроль за лечением и его документирование было проведено после получения отдельного информированного добровольного согласия родителей и детей от 15 лет на данный вид взаимодействия с медицинским персоналом. Эффективность курсов ПЛТ оценивалась на основании четырех критериев: отсутствие заболевания в течение 2-х лет после проведенных курсов ПЛТ, завершенность курсов, переносимость ПТП и динамика иммунодиагностических проб.

Статистическая обработка проводилась с помощью пакета программ SPSS 17.0. Для определения достоверности различий использовался t-критерий Стьюдента для абсолютных величин и критерий χ^2 Пирсона для относительных переменных. Статистическую значимость считали при уровне $p < 0,05$; $\chi^2 > 1$.

Результаты и их обсуждение. Анализ случаев заболевания в течение 2-х лет после проведенного курса ПЛТ и другие критерии оценки эффективности приведены в Таблице 1.

Таблица 1 – Оценка критериев эффективности и переносимости у детей с ТИ в процессе ПЛТ

Показатель	I гр. (n=90)	II гр. (n=90)	III гр. (n=80)	
			III А гр. (n=40)	III Б гр. (n=40)
Оценка эффективности				
Заболевание в течение 2-х лет	(1) 1,1 % *P _{I-II} =0,04; χ ² =0,3	(3) 3,3 % P _{II-III} =0,2; *χ ² =2,2	(2) 5 % P _{I-IIIА} =0,2; *χ ² = 1,8 P _{II-IIIА} =0,6; χ ² =0.2	(5) 12,5 % *P _{I-IIIБ} =0,01; *χ ² =8,2 *P _{II-IIIБ} =0,04 *χ ² =4,1
Завершенность	(80) 88,9 % P _{I-II} =1,0; χ ² =0,3	(75) 83,3 %	—	
Уменьшение чувствительности к АТР	(76) 84,4 % P _{I-II} =0,7; χ ² =0,2	(69) 76,7 % *P _{II-III} =0,001; *χ ² =61,9	(8) 20 % *P _{I-IIIА} =0,001; *χ ² =50,3 *P _{II-IIIА} =0,001; *χ ² =6,8	(5) 12,5 % *P _{I-IIIБ} =0,001; *χ ² =61,1 *P _{II-IIIБ} =0,001; *χ ² =46,5
Оценка переносимости				
Нежелательные явления, связанные с приемом ПТП	(15) 17,6 % P _{I-II} =0,2; *χ ² =3,5	(28) 31,1 %	—	
Гиперферментемия	(10) 11,1 % P _{I-II} =1,0; χ ² =0,8	(11) 12,2 %		
Клинические симптомы со стороны ЦНС	(5) 5,5 % *P _{I-II} =0,03; *χ ² =7,5	(17) 18,9 %		

Примечание: * – различия достоверны ($P<0,05$; $\chi^2>1$)

В течение 2-х лет после проведенного курса ПЛТ заболевание выявлено у 1 (1,1 %) ребенка I гр., 3 (3,3 %) детей II гр. и достоверно более часто – 7 (8,8 %) у детей в III гр. (III А гр. – 5 (5 %) детей, и III Б гр. – 2 (12,5 %) ребенка ($p_{I-IIIА}=0,2$; $\chi^2=1,8$, $p_{II-IIIБ}=0,04$; * $\chi^2=4,1$).

Анализ завершенности курсов ПЛТ показал, что почти все дети I и II гр. полностью его завершили: 88,9 % и 83,3 % соответственно, различия между группами статистически недостоверны ($p=1,0$). Причины незавершенности: недостаточная приверженность родителей, самостоятельное прекращение приема ПТП вследствие ухудшения самочувствия ребенка, связанного с приемом препаратов, смена места жительства.

Переносимость ПТП была достоверно хуже у детей из туберкулезного контакта (дети II группы по сравнению с детьми I группы). Частота нежелательных явлений (НЯ) при приеме ПТП представлена в табл. 1. При контрольном обследовании при приеме ПТП у детей I гр. в 11,1 % случаев наблюдалась бессимптомная гиперферментемия, в 12,2 % – симптомы со стороны центральной нервной системы

(ЦНС). У детей II гр. гиперферментемия наблюдалась в 5,5 % случаев, симптомы со стороны ЦНС в 18,9 %. Симптомы со стороны ЦНС включали жалобы на головную боль, сонливость, утомляемость (изменения носили легкий характер и непродолжительное течение). Гиперферментемия носила транзиторный характер, ни у одного пациента не наблюдалось повышения уровня ферментов более чем на 20–30 % по сравнению с нормой. Состояние не требовало полной отмены ПЛТ, купировалась гепатопротекторами (Лив-52, Карсил).

Следует отметить, что среди пациентов, которые участвовали в телемедицинском взаимодействии с врачом-фтизиатром, не наблюдалось НЯ благодаря тому, что ежедневный контакт не только позволял исключить пропуск приема ПТП, но и контролировать правильность приема (в зависимости от употребления пищи) противотуберкулезных средств и препаратов сопровождения (витамин В₆, гепатопротекторы), а также врач мог давать советы по диете и режиму и быстрее реагировать на дискомфорт при приеме препаратов, тем самым предотвращая клинически и лабораторно значимые НЯ. Телемедицинский контакт врач-пациент позволял повысить приверженность к лечению: случаев прерывания ПЛТ не было.

При оценке динамики результатов иммунодиагностических проб у детей I гр. и II гр., получавших ПЛТ, достоверно чаще наблюдалось снижение пробы с АТР (84,4 % и 76,7 %) по сравнению с детьми без ПЛТ ($p = 0,001$, III А гр. – 20 % и III Б гр. – 12,5 %).

В качестве клинического примера приводим случай заболевания ТБ ребенка, родители которого отказались от ПЛТ.

Ребенок Щ., 15 лет (2008 г.р.), из многодетной семьи. БЦЖ привит. Динамика пробы Манту до возраста 8 лет без признаков инфицирования. Далее, согласно порядку скрининга на туберкулезную инфекцию, принятому в Российской Федерации [10], выполнялась внутрикожная проба с АТР, которая была отрицательной до 2022 года. Семья социально дезадаптированная, ребенок курит. Привлечен на обследование в ПТД по поводу впервые положительного результата пробы с АТР (от октября 2022 года – $r = 17$ мм – положительная, гиперергическая). При обследовании в ПТД – патологии не выявлено, установлен диагноз: «Латентная туберкулезная инфекция (ЛТИ)». От ПЛТ родители написали письменный отказ, а также уклонялись от собственного обследования до января 2023 года, предоставлено ФЛГ обследование от июня 2022 года, на котором патологии не отмечено. При контрольном обследовании в январе 2023 года у ребенка проба с АТР $r = 20$ аг 48 мм., одновременно ухудшалось состояние отца – появление жалоб (симптомы интоксикации и респираторные жалобы). С учетом появления жалоб отца и нарастания пробы с АТР у ребенка проведено обследование родителей с применением метода МСКТ, комплекса бактериологических методов. У обоих родителей выявлена патология, установлены диагнозы: у отца «Диссеминированный туберкулез легких в фазе инфильтрации и распада, МБТ (+), лекарственная устойчивость (ЛУ) к изониазиду (установлена методом ПЦР)». Данные результатов МСКТ отца приведены на рисунке 1. Диагноз матери – «Диссеминированный туберкулез легких в фазе инфильтрации, МБТ (-)». Данные результатов МСКТ матери приведены на рисунке 2.

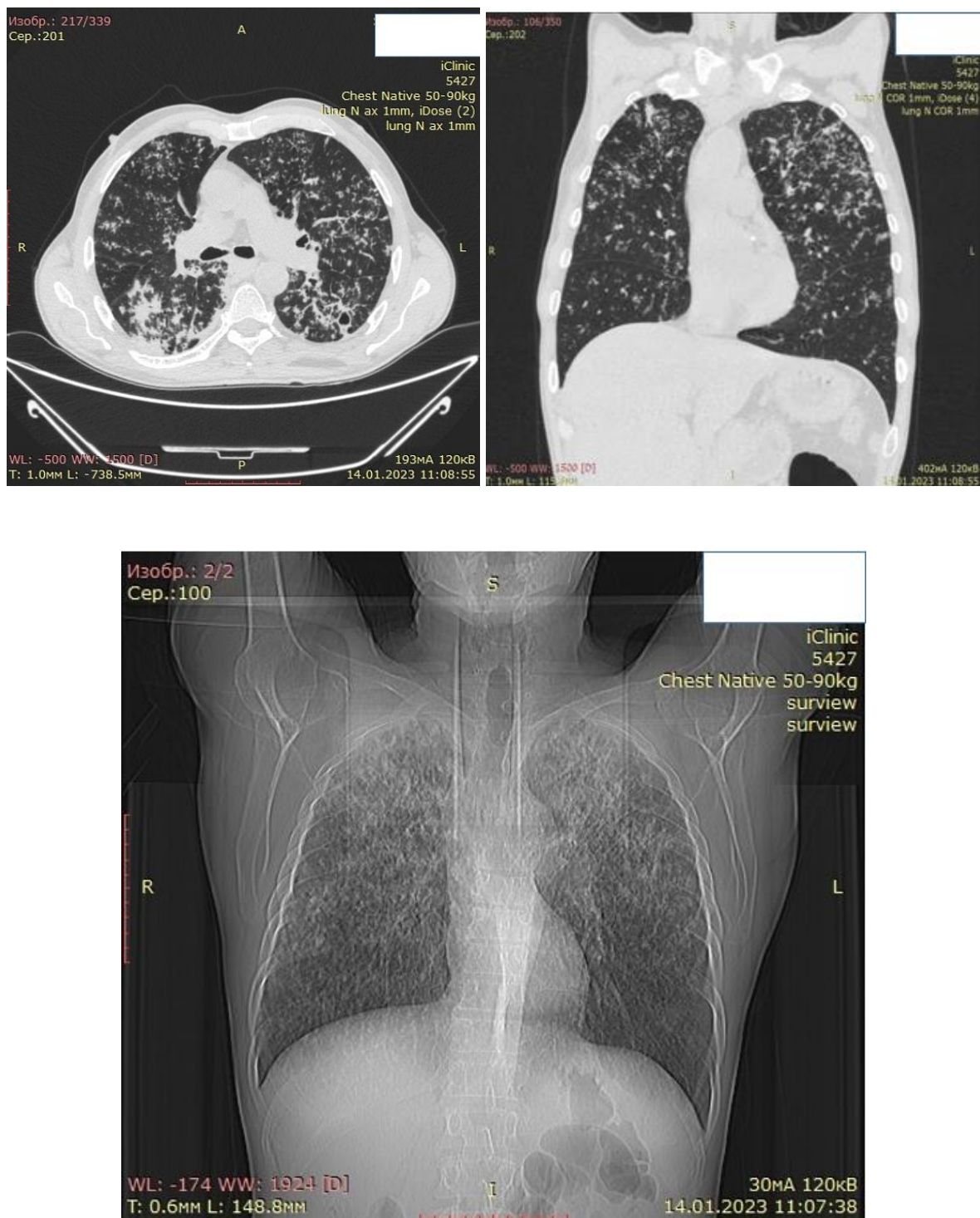


Рисунок 1 – Результаты мультиспиральной компьютерной томографии органов грудной полости отца ребенка. КТ-картина диссеминированного процесса с признаками распада в верхних долях обоих легких

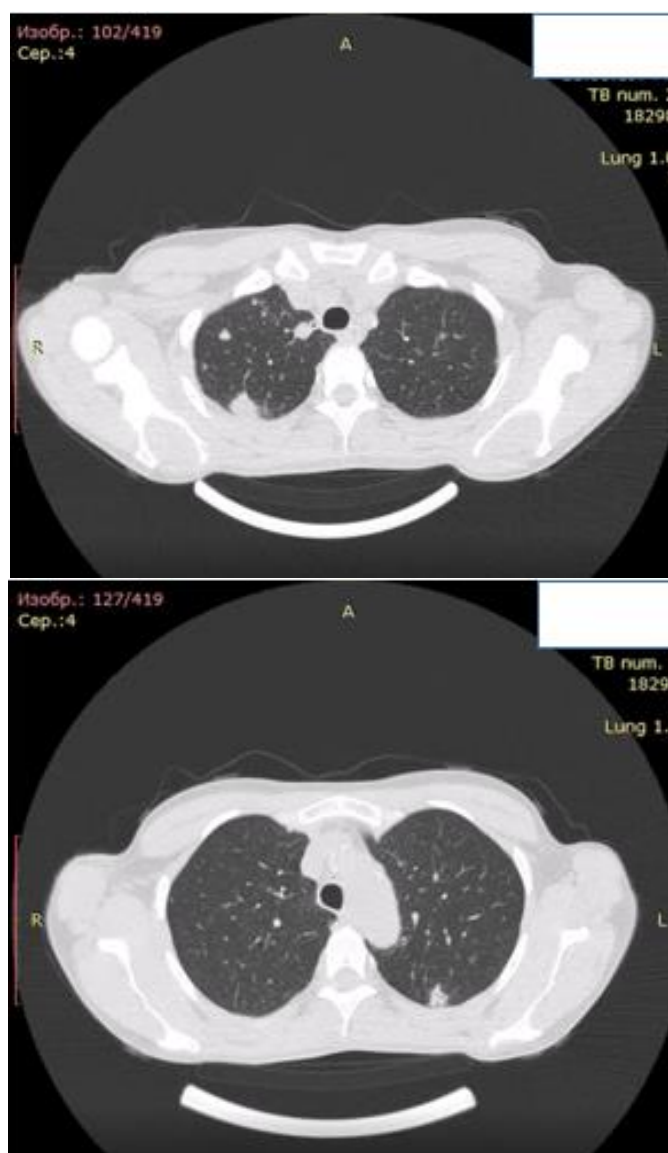


Рисунок 2 – Результаты мультиспиральной компьютерной томографии органов грудной полости матери ребенка. КТ-картина диссеминированного процесса обоих легких

Контакты были разобщены путем госпитализации родителей в стационар, проведена дезинфекция квартиры, где проживает ребенок. Родители проходили лечение в стационаре. Выписаны с положительной клинико-рентгенологической динамикой. Наблюдаются в III группе диспансерного наблюдения (ГДН) с клиническим излечением от ТБ.

Дообследование ребенка в условиях стационара позволило выявить методом МСКТ от января 2023 года в С1–2 обоих легких немногочисленные, различной величины нечетко очерченные очаги. Легочный рисунок усилен за счет сосудистого компонента (рисунок 3). После курса неспецифической антибактериальной терапии в феврале 2023 года нарастание очагов в вышеперечисленных участках легких (рисунок 4).

Комплексное бактериологическое обследование не выявило выделения МБТ. Установлен клинический диагноз: диссеминированный туберкулез верхних долей обоих легких в фазе инфильтрации, МБТ (-).



Рисунок 3 – Результаты мультиспиральной компьютерной томографии органов грудной полости ребенка Щ. в январе 2023 года. КТ-картина очагов в верхних долях легких

Заключение по клиническому примеру. Данный пример приведен с целью продемонстрировать значение отказа от ПЛТ при наличии у ребенка ТИ и туберкулезного контакта с родителями (который не был выявлен своевременно). При обследовании окружения ребенка была выявлена патология у родителей. С учетом многочисленных факторов риска: подростковый возраст, курение, туберкулезный контакт, низкий социальный уровень семьи, отсутствие ПЛТ, – произошла активация ТИ с развитием тяжелой локальной формы (диссеминированный туберкулез).

Заключение

1. Профилактическим лечением туберкулеза было охвачено 180 детей (69,2 %) из 260 с положительной пробой с АТР, что свидетельствует о недостаточной санитарно-просветительской работе и контакте между врачами и родителями по формированию приверженности к лечению.

2. Частота заболевания ТБ у детей, получивших ПЛТ (1,1 % у детей без туберкулезного контакта и 3,3 % при наличии контакта), достоверно ниже, чем у детей в III гр. (8,8 %), родители которых отказались от ПЛТ.

3. Необходимо оценивать эффективность и переносимость курсов ПЛТ с применением основного (отсутствие заболевания) и дополнительных критериев (динамика иммунологических проб, завершенность курсов, нежелательные явления во время ПЛТ), поскольку они влияют на сроки диспансерного наблюдения, показания к повторным курсам и приверженность родителей и детей к лечению.

4. Во избежание нежелательных явлений, перерывов в процессе превентивного лечения, целесообразно внедрять контролируемое ПЛТ с использованием телемедицинских технологий с преимущественным использованием отечественных платформ («Яндекс-телемост»).

5. Дети в очагах семейного туберкулеза имеют высокие шансы развития специфического процесса и особенно нуждаются в превентивном лечении туберкулеза, в связи с чем необходимо выработать меры воздействия на родителей в социально дезадаптированных семьях для охвата ПЛТ всех детей.

Литература

1. Global tuberculosis report 2023. – Geneva: World Health Organization; 2023. – URL: <https://www.who.int/teams/global-tuberculosis-programme/tb-reports/global-tuberculosis-report-2023> (accessed 16 August 2024).

2. Global tuberculosis report 2022. – Geneva: World Health Organization; 2022. – URL: <https://www.who.int/teams/global-tuberculosis-programme/tb-reports/global-tuberculosis-report-2022> (accessed 16 August 2024).

3. Клинические рекомендации: Латентная туберкулезная инфекция у детей. Общероссийская общественная организация «Российское общество фтизиатров». – 2024. – <http://roftb.ru/structure/>

4. Ставицкая, Н.В. Исследование генетических факторов у детей с латентной туберкулезной инфекцией / Н.В. Ставицкая // Фундаментальные исследования. – 2010. – №5. – С. 53–59.

5. Богородская, Е.М., Литвинов, В.И. Латентная туберкулезная инфекция: место в спектре туберкулеза, проблемы / Е.М. Богородская, В.И. Литвинов // Туберкулез и социально значимые заболевания. – 2024. – Т. 12. – №1. – С.48–55.

6. Горбач, Л.А. Региональные особенности динамики заболеваемости туберкулезом детского и подросткового населения в 2007–2021 годы / Л.А. Горбач // Современные перинатальные медицинские технологии в решении проблем демографической безопасности : сборник научных трудов ГУ РНПЦ «Мать и дитя». – Минск, 2022. – Вып. 15. – С. 283–290.

7. Глушаков, И.А. Особенности туберкулезного инфицирования детей с нейросенсорной тугоухостью различной выраженности / И.А. Глушаков // Российский педиатрический журнал. – 2023. – Т. 26. – №S4. – С. 29.

8. Глушаков, И.А. Латентная туберкулезная инфекция у детей и подростков: вопросы превентивного лечения / И. А. Глушаков, М. Э. Лозовская, М.Г. Гуткин [и др.] // Children's Medicine of the North-West. – 2024. – Т. 12. – №2. – С. 187–194. – DOI 10.56871/CmN-W.2024.88.83.018.

9. Лозовская, М.Э. Современное значение вакцинации БЦЖ для профилактики туберкулеза у детей в очагах туберкулезной инфекции / М.Э. Лозовская, Н.А. Никифорова, Ю.А. Яровая [и др.] // Современные перинатальные медицинские технологии в решении проблем демографической безопасности : сборник научных трудов ГУ РНПЦ «Мать и дитя». – Минск, 2023. – Вып. 16. – С. 330–340.

10. Приказ Министерства здравоохранения РФ №124н «Об утверждении порядка и сроков проведения профилактических медицинских осмотров граждан в целях выявления туберкулеза». – 2017.

RELEVANCE OF PREVENTIVE TREATMENT OF TUBERCULOSIS IN CHILDREN

**Glushakov I.A.^{1,2}, Lozovskaya M.E.¹,
Gutkin M.G.²**

¹ Saint Petersburg State Pediatric Medical University»
of the Ministry of Health of the Russian Federation,

² St. Petersburg State Budgetary Healthcare Institution
«Interdistrict Petrogradsko-Primorsky Anti-Tuberculosis Dispensary No. 3»,
Saint Petersburg, Russian Federation

In order to assess the significance of preventive treatment for tuberculosis (PTT) in children with tuberculosis infection (TI), a cohort of 260 children aged 1 to 17 years taken for dispensary observation in group VI A due to TI (positive test result with allergen tuberculosis recombinant (ATR)) was analyzed. Study groups: group I – no family contact with a patient with tuberculosis (TB) (n=90), group II – contacts with a patient with TB (n=90), these groups received PTT. Group III included children whose parents refused PTT despite the presence of indications (n=80). Group III was divided into 2 subgroups: group III A – children without contact with a patient with TB, without PTT (n=40), group III B – children in contact with a patient with TB, without PTT (n=40). The evaluation of the PTT results showed a higher percentage of children in group III A who fell ill within 2 years – 5 % and III B – 12.5 %, compared to group I – 1.1 % and group II – 3.3 %, respectively ($p_{I-III A} = 0.2$; $\chi^2 = 1.8$, $p_{II-III B} = 0.04$; $\chi^2 = 4.1$). Children from group I were significantly more likely to have a decrease in the ATR test (84.4 %) compared to children without PTT ($p = 0.001$, group III A – 20 % and group III B – 12.5 %). Reliable data on the effectiveness of PTT according to the criteria of disease prevention and a decrease in the ATR test results were obtained. It is

concluded that it is necessary to evaluate the effectiveness and tolerability of PTT courses using the main (disease for 2 years) and additional criteria, which can affect the terms of dispensary observation by a phthisiatrician, indications for repeated courses of preventive treatment and the commitment of parents and children to treatment. In order to avoid adverse events, interruptions in the process of preventive treatment, it is advisable to introduce controlled PTT using telemedicine technologies.

Keywords: children, tuberculosis, tuberculosis infection, preventive treatment of tuberculosis.

Поступила 07.09.2024

УДК 616.3-008-07-053.31

<https://doi.org/10.63030/2307-4795/2024.17.P.05>

ПОКАЗАТЕЛИ АМИНОКИСЛОТНОГО ПРОФИЛЯ У НОВОРОЖДЕННЫХ РАЗНОГО ГЕСТАЦИОННОГО ВОЗРАСТА

Гнедько Т.В.¹, Берестень С.А.², Крастелева И.М.², Зиновик А.В.², Паюк И.И.³

¹ *Национальная академия наук Беларуси,*

² *Государственное учреждение*

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

³ *Учреждение образования*

«Белорусский государственный медицинский университет»,

г. Минск, Республика Беларусь

Резюме. Определены значения показателей аминокислотного профиля: аланина, аргинина, глутамина, глицина, орнитина, тирозина, метионина, фенилаланина, цитруллина в сухих пятнах крови у новорожденных разного гестационного возраста. Установлено более низкое содержание аланина, глутамина, глицина и повышенные концентрации аргинина и тирозина у недоношенных детей по сравнению с доношенными новорожденными. Положительная средней силы корреляционная связь выявлена у доношенных детей между уровнем цитруллина и общим белком ($r=0,42$), отрицательная средней силы – у недоношенных между показателем цитруллина и креатинином ($r=-0,51$).

Ключевые слова: доношенные и недоношенные новорожденные, заменимые и незаменимые аминокислоты.

Введение. Аминокислоты относятся к органическим соединениям и являются основными структурными элементами белков, мышечной ткани, генетического материала, гормонов, ферментов, обеспечивают жизнедеятельность на клеточном уровне и все виды окислительно-восстановительных реакций, определяют состояние всего организма в целом, а при нарушении обмена способствуют развитию многих заболеваний. Источниками аминокислот для организма служат белки пищи, собственные белки тканей и продукты синтеза из углеводов и жиров. Пищевые белки подвергаются полному распаду в желудочно-кишечном тракте до аминокислот, которые всасываются через кишечную стенку и с током крови распространяются по всему организму для синтеза эндогенных белков. При этом выделяют заменимые аминокислоты, поступающие в организм человека с пищевыми белками или образующиеся из других аминокислот, и незаменимые аминокислоты, которые должны обязательно поступать с пищей, т.к. не могут быть получены с помощью биосинтеза.

Каждая аминокислота, помимо общих функций, обладает специфическими особенностями. Метионин и фенилаланин относятся к незаменимым аминокислотам в организме и первый снижает содержание холестерина, увеличивает содержание антиоксиданта глутатиона, способствует выводу тяжелых металлов и токсинов из организма, восстановлению тканей внутренних органов, регуляции содержания аммиака, второй – обеспечивает оптимальный уровень серотонина, участвует в работе нервной системы, играет важную роль в синтезе гормона инсулина, тироксина, меланина.

К заменимым аминокислотам относятся аргинин, аланин, глицин, глутамин, тирозин, орнитин. При этом аргинин способствует укреплению иммунитета, регенерации тканей, улучшает кровоток в капиллярах, является ключевым метаболитом азотистого обмена; аланин участвует в укреплении мышечной ткани и способствует повышению выносливости организма, регулирует уровень сахара в крови; глицин улучшает метаболические процессы в тканях мозга, необходим для синтеза креатина; глутамин – ключевой участник азотистого обмена, деятельности скелетной мускулатуры. Тирозин участвует в работе центральной нервной системы и осуществлении высшей нервной деятельности, участвует в выработке гормона щитовидной железы – тироксина, участвует в процессах обмена белков, жиров и углеводов, выработке нейромедиаторов допамина и норэпинефрина, способствует выработке мелатонина и улучшает функцию надпочечников, подавляет аппетит, способствует уменьшению отложения жиров. Орнитин снижает концентрацию аммиака в плазме крови, способствует нормализации кислотно-щелочного состояния организма и выработке инсулина и соматотропного гормона. Цитруллин участвует в метаболизме мочевины, является промежуточным метаболитом в утилизации аммиака.

В последние годы значительно расширились исследования показателей аминокислотного профиля при различных состояниях организма, включая беременность и влияние дефицитных состояний на развитие плода. Анализ содержания аминокислот в биологических жидкостях позволяет проводить оценку степени усвоения пищевого белка и метаболического дисбаланса, изменение их содержания может свидетельствовать о развитии той или иной патологии.

Установлено, что аргинин улучшает кровоснабжение плаценты и обеспечивает развитие плода на всех этапах внутриутробного периода, нормализует уровень глюкозы, что позволяет снизить риск развития сахарного диабета в постнатальном периоде. В течение беременности свободные аминокислоты могут служить индукторами синтеза стероидных гормонов, участвуют в процессе биосинтеза гликопротеинов, порфиринов, нейромедиаторов, полиаминов и оксида азота [1]. Глицин способствует уменьшению количества жировой ткани, препятствует развитию артериальной гипертензии и оказывает противовоспалительное действие после рождения. В экспериментальных исследованиях выявлено, что L-карнитин стимулирует рост мышечной массы и нормализует уровень глюкозы за счет увеличения чувствительности тканей к инсулину [2–4]. Аргинин является предшественником в синтезе множества молекул, включая оксид азота и полиамины, которые имеют ведущее значение во время беременности и развития плода. Ключевую 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 [4].

Возникновение патологических состояний у новорожденных связано с модификацией аминокислотного состава в амниотической жидкости и сыворотке пуповинной крови детей. Формирование задержки роста плода сопряжено с нарушенным балансом в содержании аргинина, пролина и орнитина,

что ассоциировано с церебральными поражениями у новорожденных. Изученные показатели L-аргинина, L-пролина, L-орнитина в амниотической жидкости, пуповинной крови могут быть использованы в качестве тестов ранней диагностики церебральных поражений у новорожденных с внутриутробной задержкой роста. Научно обосновано, что 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 [5].

Исследования концентраций аминокислот в периферической крови у доношенных и недоношенных новорожденных немногочисленны.

При изучении содержания аминокислот в сыворотке крови новорожденных детей, получавших смесь на основе гидролизата белка, было установлено, что они соответствовали нормативным показателям. При этом концентрация в сыворотке крови 5-оксипролина, аргинина, метионина было выше, а тирозина – ниже, чем у доношенных детей, получавших естественное вскармливание [6].

Развитие методов лабораторной диагностики с использованием технологии tandemной масс-спектрометрии в сухом пятне крови позволило определять одновременно концентрации десятков различных метаболитов в минимальном количестве биологического материала. Мировой опыт использования технологии tandemной масс-спектрометрии свидетельствует об его эффективности, экономической рентабельности для проведения неонатального скрининга и для проведения подтверждающей диагностики. Одной из основных проблем диагностики методом tandemной масс-спектрометрии является определение региональных референсных значений физиологических концентраций исследуемых метаболитов. При этом актуальным является изучение и выявление возможных факторов, влияющих на результаты тестов [7].

Цель исследования: определение концентраций отдельных заменимых и незаменимых аминокислот в сухих пятнах крови у новорожденных разного гестационного возраста.

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 36 доношенных и 37 недоношенных 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 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).

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 Ме (25 и 75 перцентиль), что характеризует среднее развитие признака в группе.

Результаты исследования и их обсуждение. Обследованные группы новорожденных детей значимо отличались между собой по гестационному возрасту, массе тела при рождении, длине тела, окружности головы, окружности груди, что представлено в таблице 1.

Таблица 1 – Клиническая характеристика обследованных новорожденных, Ме (Q25–Q75)

Показатели	Обследованная группа		
	Доношенные новорожденные (n-36)	Недоношенные новорожденные (n-37)	P
1	2	3	4
Гестационный возраст, нед	38,9 (38,4–39,7)	33,8 (31,5–35,4)	$P_{2-3}<0,001$
Масса тела при рождении, г	3355,0 (3047,5–3635,0)	2090,0 (1300,0–2490,0)	$P_{2-3}<0,001$
Длина тела, см	52,0 (49,7–53,0)	45,5 (39,7–47,2)	$P_{2-3}<0,001$
Окружность головы, см	35,0 (33,7–36,0)	31,0 (29,7–33,0)	$P_{2-3}<0,001$
Окружность груди, см	34,0 (32,0–35,0)	29,0 (25,0–30,0)	$P_{2-3}<0,001$

Среди недоношенных новорожденных в сроке 34–36 недель гестации (поздняя недоношенность) родилось 45,9 % младенцев, в сроке 33–32 недель гестации и менее 32 недель (глубоко недоношенные) – 21,6 % детей соответственно; в 28 и менее недель гестации – 10,8 % младенцев.

В группе доношенных детей мальчиков было 47,2 %, девочек – 52,8 %, в группе недоношенных – 56,8 % и 43,2 % соответственно.

Среди доношенных новорожденных большее число (47,2 %) детей родилось от первой беременности, в группе недоношенных – от третьей и более беременности (45,9 %). Каждый второй (50,0 %) доношенный ребенок родился от первых родов, недоношенных детей от первых родов было 40,6 %. В группе доношенных детей при абдоминальном родоразрешении родился каждый второй (58,3 %) ребенок, в группе недоношенных – большинство (70,3 %) детей. Паритет беременностей и родов, вид родоразрешения у матерей обследованных групп детей представлены в таблице 2.

Таблица 2 – Паритет беременностей и родов, вид родоразрешения у матерей обследованных групп детей, %

Показатели	Обследованная группа	
	Доношенные новорожденные (n-36)	Недоношенные новорожденные (n-37)
1	2	3
Паритет беременностей		
1	47,2	24,3
2	25,0	29,8
3 и более	27,8	45,9
Паритет родов		
1	50,0	40,6
2	30,6	24,3
3 и более	19,4	35,1
Абдоминальное родоразрешение, в том числе экстренное плановое	58,3	70,3
	33,3	43,3
	25,0	27,0
Естественные родовые пути	41,7	29,7

У доношенных детей состояние при рождении средней степени тяжести оценивалось в большинстве (58,3 %) случаев, тяжелое – у каждого третьего (30,6 %) ребенка и удовлетворительное – в 11,1 % случаев. Среди недоношенных детей состояние при рождении как тяжелое отмечалось у большинства (78,4 %) младенцев, средней степени тяжести – у 18,9 % детей, удовлетворительное – у 2,7 % новорожденных.

В группе доношенных и недоношенных детей основными заболеваниями у каждого третьего ребенка были инфекции, специфичные для перинатального периода (30,6 % и 33,3 % соответственно), врожденная пневмония (37,8 % и 35,1 % соответственно); среди осложнений регистрировались дыхательная недостаточность 41,7 % против 81,1 %, ($\chi^2=12,0$, $p<0,001$), синдром эндогенной интоксикации – 33,3 % против 27,0 %; среди сопутствующей патологии преобладала неонатальная желтуха (52,8 % против 48,6 %), перинатальная энцефалопатия новорожденного регистрировалась без значимых различий у 38,9 % и 59,6 % соответственно.

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. В таблице 3 показаны статистически значимые снижения показателей, что соответствует физиологическим изменениям в динамике неонатального периода.

Таблица 3 – Гематологические показатели периферической крови у новорожденных в динамике наблюдения, Ме (Q25–Q75)

Показатели	Обследованная группа				Р
	Доношенные новорожденные (n-36)		Недоношенные новорожденные (n-37)		
	При рождении	3,5 (2,0–6,0) сутки	При рождении	11,0 (4,0–21,0) сутки	
1	2	3	4	5	6
Эритроциты (×10 ¹² /л)	5,60 (5,04–6,08)	5,32 (4,92–5,85)	4,74 (4,22–5,28)	4,82 (4,42–5,07)	P ₂₋₄ <0,01 P ₃₋₅ <0,01
Гемоглобин (г/л)	204,00 (182,00–217,00)	192,90 172,00 (210,40)	177,00 (157,00–206,75)	172,10 (133,23–185,65)	P ₂₋₄ <0,05 P ₃₋₅ <0,001
Гематокрит (%)	59,32 (53,89–69,30)	58,48 (53,53–66,13)	52,02 (46,49–61,22)	51,82 (40,38–55,73)	P ₂₋₄ <0,001 P ₃₋₅ <0,001
Лейкоциты (×10 ⁹ /л)	18,50 (15,17–23,04)	15,70 (11,88–17,75)	12,57 (8,25–15,92)	13,92 (10,85–17,31)	P ₂₋₄ <0,001
Палочкоядерные нейтрофилы (%) абс (×10 ⁹ /л)	5,00 (2,00–9,00) 0,85 (0,55–1,56)	3,00 (2,00–4,50) 0,43 (0,25–0,84)	5,00 (2,00–7,00) 0,58 (0,24–1,06)	3,00 1,75–4,25) 0,32 (0,18–0,61)	P ₂₋₃ <0,05 P ₄₋₅ <0,01 P ₂₋₃ <0,05 P ₄₋₅ <0,05
Сегментоядерны е нейтрофилы (%) абс (×10 ⁹ /л)	55,00 (50,00–61,00) 9,33 (7,64–13,30)	51,00 (30,50–60,50) 6,68 (4,05–9,51)	39,50 (24,75–49,00) 3,64 (2,52–8,94)	27,00 (19,75–40,75) 3,52 (2,46–6,92)	P ₂₋₃ <0,05 P ₄₋₅ <0,05 P ₂₋₄ <0,001 P ₃₋₅ <0,01 P ₂₋₃ <0,01 P ₂₋₄ <0,001 P ₃₋₅ <0,01

Окончание таблицы 3

1	2	3	4	5	6
Лимфоциты (%)	28,00 (23,00–35,00)	34,00 (24,50–48,00)	44,50 (33,25–57,75)	53,50 (40,75–59,25)	$P_{2-3}<0,05$ $P_{2-4}<0,05$ $P_{3-5}<0,05$
абс ($\times 10^9/\text{л}$)	5,89 (4,40–7,37)	5,26 (3,84–7,04)	4,81 (3,78–6,13)	6,78 (5,43–8,91)	$P_{4-5}<0,01$ $P_{3-5}<0,05$
Моноциты (%)	6,00 (4,75–8,00)	8,00 (6,50–11,00)	6,00 (4,00–9,00)	10,00 (6,75–13,25)	$P_{2-3}<0,01$ $P_{4-5}<0,01$
абс ($\times 10^9/\text{л}$)	1,10 (0,81–1,47)	1,35 (1,01–1,82)	0,76 (0,36–1,44)	1,43 (0,78–1,81)	$P_{4-5}<0,01$
Эозинофилы (%)	2,00 (1,00–3,00)	3,00 (1,50–4,00)	2,00 (1,00–4,00)	4,00 (2,75–6,25)	$P_{4-5}<0,05$ $P_{3-5}<0,05$
абс ($\times 10^9/\text{л}$)	0,32 (0,20–0,73)	0,36 (0,19–0,58)	0,23 (0,14–0,48)	0,55 (0,36–0,94)	$P_{3-5}<0,05$ $P_{4-5}<0,05$
Тромбоциты ($\times 10^9/\text{л}$)	224,50 (192,75–283,00)	276,00 (224,50–408,50)	269,00 (210,00–304,00)	325,00 (268,50–458,50)	$P_{2-3}<0,05$ $P_{4-5}<0,05$
MCV (фл)	110,70 (108,43–116,83)	109,70 (106,60–113,50)	112,05 (109,10–116,85)	106,10 (102,28–109,18)	$P_{4-5}<0,001$ $P_{3-5}<0,01$
MCH (пг)	36,10 (35,20–37,70)	36,48 (34,28–37,70)	37,61 (36,55–39,40)	35,49 (33,68–36,50)	$P_{4-5}<0,001$ $P_{2-4}<0,05$

Нарушения системы пищеварения, согласно заключительному клиническому диагнозу, регистрировались у 13,9 % доношенных детей (ферментопатия неуточненная, парез желудочно-кишечного тракта, парез кишечника, синдром срыгиваний и рвоты у новорожденного) и у 10,8 % недоношенных младенцев (ферментопатия неуточненная, белково-энергетическая недостаточность, дисбиоз кишечника).

На момент определения заменимых и незаменимых аминокислот масса тела доношенных новорожденных была значимо больше ($p<0,001$) по сравнению с недоношенными и составила 3335,0 (3087,5–3695,0) г против 2165,0 (1760,0–2695,0) г.

Энтеральное питание усваивали все младенцы. На искусственном вскармливании находилось большинство доношенных и недоношенных детей (75,0 % и 83,8 % соответственно), на смешанном – 19,4 % против 10,8 %; на грудном вскармливании – 5,6 % и 5,4 % соответственно, без значимых различий в группах.

Первоначальную массу тела восстановили доношенные новорожденные на 10,0 (7,0–12,0) сутки жизни, недоношенные – на 11,0 (9,5–13,5) сутки.

Выписаны из стационара домой все дети. К моменту выписки прибавка массы тела у доношенных детей составила 267,5 (152,5–481,2) г, у недоношенных – 720,0 (355,0–1000,0) г. Масса тела при выписке у доношенных новорожденных была значимо больше ($p<0,001$) по сравнению с недоношенными (3662,5 (3273,75–4137,5) г против 2740,0 (2525,0–3100,0) г).

При оценке показателей заменимым и незаменимым аминокислот отмечалось значимое снижение у недоношенных детей аланина, глутамина, глицина; значимое повышение аргинина и тирозина. Перцентильные значения показателей заменимых и незаменимых аминокислот у новорожденных представлены в таблице 4.

Таблица 4 – Значения заменимых и незаменимых аминокислот у новорожденных детей, Ме (Q25–Q75)

Показатели	Обследованная группа		Р
	Доношенные новорожденные (n-36)	Недоношенные новорожденные (n-37)	
1	2	3	4
Цитруллин, мкмоль/л	15,00 (11,00–16,25)	13,50 (10,00–19,75)	–
Заменимые аминокислоты			
Аланин, мкмоль/л	501,00 (448,00–571,00)	387,00 (347,00–440,00)	P ₂₋₃ <0,001
Аргинин, мкмоль/л	10,50 (8,18–16,00)	17,00 (11,00–29,75)	P ₂₋₃ <0,05
Глутамин, мкмоль/л	667,00 (569,25–838,25)	537,00 (404,00–632,00)	P ₂₋₃ <0,001
Глицин, мкмоль/л	440,50 (367,75–487,75)	339,00 (280,00–436,00)	P ₂₋₃ <0,01
Орнитин, мкмоль/л	61,50 (32,50–109,00)	62,00 (44,00–74,00)	–
Тирозин, мкмоль/л	108,50 (99,25–120,25)	125,00 (106,00–170,00)	P ₂₋₃ <0,05
Незаменимые аминокислоты			
Метионин, мкмоль/л	23,50 (20,75–25,25)	23,00 (20,00–28,00)	–
Фенилаланин, мкмоль/л	57,00 (47,75–64,50)	53,00 (46,00–59,00)	–

По мнению ряда авторов, группой новорожденных, которые требуют особого подхода в интерпретации лабораторных тестов, являются недоношенные дети. При анализе профиля аминокислот и ацилкарнитинов в периферической крови у доношенных и недоношенных новорожденных были установлены статистически значимые различия по концентрациям аланина, глутаминовой кислоты, аспарагиновой кислоты, орнитина, валина, метилмалонилкарнитина в периферической крови и статистически значимая положительная корреляционная связь между массой тела новорожденного и концентрациями аланина, глутаминовой кислоты, аспарагина, орнитина, валина и фенилаланина в периферической крови. Доказано, что при интерпретации результатов исследования концентраций аминокислот и ацилкарнитинов в периферической крови следует учитывать физиологическую зрелость новорожденного, массу тела, состояние тяжелой гипоксии на момент рождения [7].

При изучении аминокислотного профиля у новорожденных рядом ученых было установлено, что концентрации аминокислот, за исключением валина и пролина, были намного выше у младенцев с очень низкой и низкой массой тела при рождении, чем у младенцев с нормальным весом при рождении. Также выявлено повышение концентрации аминокислот (аргинин, лейцин, орнитин, фенилаланин и валин) у недоношенных детей по сравнению с доношенными. В связи с незрелостью функции печени у недоношенных детей часто отмечаются метаболические изменения, связанные с тканеспецифичными метаболическими путями [9, 10]. У недоношенных новорожденных содержание свободных аминокислот в плазме крови зависит не только от уровня потребления белка, но и от степени зрелости ферментных систем, ответственных за метаболизм отдельных аминокислот. Другими исследователями было выявлено более низкое содержание ацилкарнитинов у недоношенных новорожденных по сравнению с доношенными новорожденными [11].

У детей обследованной группы определяли общий белок, общий билирубин, мочевины, глюкозу, креатинин при рождении и на момент определения цитруллина и аминокислот. В динамике неонатального периода отмечалось значимое увеличение общего билирубина и общего белка у доношенных и недоношенных новорожденных

и значимое снижение креатинина у доношенных детей. Биохимические показатели крови у новорожденных в динамике анализируемого периода представлены в таблице 5.

Таблица 5 – Биохимические показатели крови у новорожденных в динамике наблюдения Ме (Q25–Q75)

Показатели	Обследованная группа				Р
	Доношенные новорожденные (n-36)		Недоношенные новорожденные (n-37)		
	При рождении	3,0 (2,0–6,0) сутки	При рождении	11,0 (4,0–21,0) сутки	
1	2	3	4	5	6
Общий белок (г/л)	53,00 47,93–59,00	54,50 (50,0–59,25)	45,88 (39,08–49,00)	47,50 (46,00–50,75)	P ₄₋₅ <0,05 P ₂₋₄ <0,001 P ₃₋₅ <0,001
Общий билирубин (мкмоль/л)	38,73 (34,00–43,00)	115,50 (91,50–135,25)	41,00 (35,25–49,00)	118,00 (77,00–142,00)	P ₂₋₃ <0,001 P ₄₋₅ <0,001
Глюкоза (ммоль/л)	3,14 (2,63–4,30)	3,20 (2,70–3,70)	3,25 (2,78–3,60)	3,70 (3,50–4,60)	–
Мочевина (ммоль/л)	4,35 (3,38–5,50)	3,40 (2,33–4,78)	3,40 (2,83–4,08)	2,60 (1,80–4,20)	–
Креатинин (мкмоль/л)	62,50 (54,50–75,78)	51,50 (33,25–66,75)	60,50 (50,31–70,50)	52,50 (33,25–68,25)	P ₂₋₃ <0,05

Проведен корреляционный анализ между полученными данными цитруллина и биохимическими константами (общий белок, креатинин, мочевина). У доношенных новорожденных выявлены положительная средней силы корреляционная связь между показателем цитруллина и белком ($r=0,42$), доля вариабельности одного признака, зависящая от вариабельности второго признака, составила 18 %; отрицательная средней силы корреляционная связь между показателем цитруллина и креатинином ($r=-0,28$), доля вариабельности одного признака, зависящая от вариабельности второго признака, – 8 %.

У недоношенных новорожденных выявлены отрицательная средней силы корреляционная связь между показателем цитруллина и креатинином ($r=-0,51$), доля вариабельности одного признака, зависящая от вариабельности второго признака, – 26 %.

Заключение. При оценке показателей аминокислотного профиля в образцах сухой крови установлено значимо более низкое содержание аланина, глутамина, глицина и повышенные концентрации аргинина и тирозина у недоношенных детей по сравнению с доношенными новорожденными.

Выявлены положительная средней силы корреляционная связь между уровнем цитруллина и общим белком ($r=0,42$), отрицательная средней силы – между показателем цитруллина и креатинином ($r=-0,28$) в группе доношенных новорожденных и отрицательная средней силы корреляционная связь между показателем цитруллина и креатинином ($r=-0,51$) у недоношенных детей.

Литература

1. Дзгоева, Ф.Х. Питание во внутриутробный период жизни: фетальное программирование метаболического синдрома / Ф.Х. Дзгоева // Ожирение и метаболизм. – 2015. – 12(3):10–17. – doi: 10.14341/ОМЕТ2015310-17.

2. Fernandez-Twinn, D.S., Ozanne, S.E. Early life nutrition and metabolic programming / D.S. Fernandez-Twinn, S.E. Ozanne // *Ann N Y Acad Sci.* – 2010. – 1212(1):78–96. – doi: 10.1111/j.1749-6632.2010.05798.x.
3. Brenseke, B., Prater, M.R., Bahamonde, J., Gutierrez, J.C. Current thoughts on maternal nutrition and fetal programming of the metabolic syndrome / B. Brenseke [et al.] // *J Pregnancy.* – 2013. – 2013:368461. – doi: 10.1155/2013/368461.
4. Петров, Ю.А., Купина, А.Д. Фетальное программирование – способ предупреждения заболеваний во взрослом возрасте / Ю.А. Петров, А.Д. Купина // *Медицинский совет.* – 2020. – (13):50–56. – doi: 10.21518/2079-701X-2020-13-50-56.
5. Крукиер, И.И., Авруцкая, В.В., Нарезная, 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 [и др.] // *Российский вестник акушера-гинеколога.* – 2022. – 22(4):19–24. – <https://doi.org/10.17116/rosakush20222204119>
6. Кушниренко, И.А. Оценка становления пищеварительной функции желудочно-кишечного тракта при естественном вскармливании и специализированном лечебном питании у новорожденных детей: автореферат по ВАК РФ 14.01.08 – кандидат медицинских наук / И.А. Кушниренко. – Москва, 2010. – 29 с.
7. Печатникова, Н.Л., Байдакова, Г.В., Потехин, О.Е., Кекеева, Т.Н., Денисенков, А.И., Витковская, И.П., Шубина, Ю.Ф., Морозик, Е.Г., Назаренко, Я.Д., Захарова, Е.Ю. Референсные значения аминокислот и ацилкарнитин у доношенных и недоношенных новорожденных. / Н.Л. Печатникова [и др.] // *Медицинская генетика.* – 2023. – 22(1): 12–21.
8. Антонен, А.В. Роль tandemной масс-спектрометрии в неонатальном скрининге наследственных болезней обмена веществ: автореферат по ВАК РФ 03.02.07 – кандидат медицинских наук / А.В. Антонен. – Белгород, 2013. – 23с.
9. Mandour, I., El Gayar, D., Amin, M., Farid, T.M., Ali, A.A. Amino acid and acylcarnitine profiles in premature neonates: a pilot study / I. Mandour [et al.] // *The Indian Journal of Pediatrics.* – 2013. – 80(9):736–744.
10. Oladipo, O.O., Weindel, A.L., Saunders, A.N., Dietzen, D.J. Impact of premature birth and critical illness on neonatal range of plasma amino acid concentrations determined by lc-ms/ms. / O.O. Oladipo [et al.] // *Mol Genet Metab.* – 2011. – 104:476–479.
11. Gucciardi, A., Zaramella, P., Costa, I., Pirillo, P., Nardo, D., Naturale, M., Chiandetti, L., Giordano, G. Analysis and interpretation of acylcarnitine profiles in dried blood spot and plasma of preterm and full-term newborns / A. Gucciardi [et al.] // *Pediatric research.* – 2015. – 77(1):36–47.

INDICATORS OF THE AMINO ACID PROFILE IN NEWBORNS OF DIFFERENT GESTATIONAL AGE

Gnedko T.V.¹, Beresten S.A.², Krasteleva I.M.², Zinovik A.V.², Payuk I.I.³

¹*National Academy of Sciences of Belarus,*

²*State Institution «Republican Scientific and Practical Center «Mother and Child»,*

³*Educational institution «Belarusian State Medical University»,
Minsk, Republic of Belarus*

The values of the amino acid profile indicators: alanine, arginine, glutamine, glycine, ornithine, tyrosine, methionine, phenylalanine, citrulline in dry blood spots in newborns of different gestational age were determined. Lower levels of alanine, glutamine, glycine and elevated concentrations of arginine and tyrosine were found in premature infants compared with full-term newborns. A correlation of positive average strength was found in full-term infants between the level of citrulline and total protein ($r=0.42$), negative average strength in premature infants between citrulline and creatinine ($r=-0.51$).

Keywords: full-term and premature newborns, interchangeable and essential amino acids.

Поступила 15.09.2024

ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКИЕ ХАРАКТЕРИСТИКИ ИНФЕКЦИЙ ПЕРИНАТАЛЬНОГО ПЕРИОДА

Гнедько Т.В.¹, Паюк И.И.²

¹ *Национальная академия наук Беларуси,*

² *Учреждение образования*

«Белорусский государственный медицинский университет»,

г. Минск, Республика Беларусь

Резюме. Показатель заболеваемости новорожденных инфекциями, специфичными для перинатального периода, за период 2010–2021 годы регистрировался в диапазоне от 17,02 ‰ до 30,07 ‰, имел разнонаправленные характеристики и общую тенденцию к росту ($R^2=0,52$). Заболеваемость врожденной пневмонией сохранялась на стабильном уровне ($R^2=0,19$) в пределах 16,57–21,55 ‰. Распространенность сепсиса отмечалась на низком уровне от 0,18 ‰ до 0,43 ‰ и характеризовалась стабильностью многолетнего ряда ($R^2=0,04$).

Ключевые слова: новорожденные, инфекционная заболеваемость.

Введение. Неонатальный период относится к критическому этапу в онтогенезе человека, при котором происходит перестройка функциональных систем, связанная с быстрой сменой внутриутробного развития на внеутробное, и адаптация к новым условиям среды [1]. Манифестация инфекционной патологии, специфичной для перинатального периода, в первые недели жизни ребенка формирует риски неблагоприятного исхода и роста хронических заболеваний, неврологических расстройств в более старшем возрасте [2, 3].

Внутриутробные инфекции – группа инфекционно-воспалительных заболеваний плода и детей раннего возраста, которые вызываются различными возбудителями, но характеризуются сходными эпидемиологическими параметрами и однотипными клиническими проявлениями. Заболевания развиваются в результате внутриутробного инфицирования плода до или в процессе родов. При этом в большинстве случаев источником инфекции является мать ребенка. Истинная частота врожденных инфекций до настоящего времени не установлена, по данным ряда авторов их доля может достигать 10 %. В зависимости от различных нозологических форм, распространенность их регистрируется от 1÷1800 до 1÷100 живорожденных. Особенно часто инфекционные заболевания возникают у недоношенных маловесных новорожденных, что в значительной степени определяет комплекс современных технологий их выхаживания, диагностики и лечения. В структуре перинатальной смертности доля этих заболеваний составляет более 30 % [4, 5].

По опубликованным данным регионального эпидемиологического исследования, внутриутробные инфекции регистрируются с частотой 1 на 120–150 новорожденных, что значительно превышает данные зарубежных авторов (стрептококк группы В – 1 на 350–3000, цитомегалия – 1 на 1000–5000, простой герпес – 1 на 1800–70 000, сепсис или менингит, вызванные энтеробактериями – 1 на 100–3000, токсоплазмоз – 1 на 1000–10 000) [6, 9].

В период новорожденности значительная часть внутриутробных инфекций не имеет специфической клинической симптоматики, этиологический спектр достаточно широк и не ограничивается рамками TORCH комплекса. Поэтому диагностика внутриутробной инфекции по клиническим проявлениям без использования

специфических микробиологических исследований приводит к диагностическим ошибкам в 90–95 % случаев [6, 10]. При этом диагностика врожденных инфекций у детей основывается на данных анамнеза матери, симптомах инфекции во время беременности, что без дополнительных инструментальных и лабораторных исследований позволяет предположить возможность внутриутробного инфицирования и выделить группу новорожденных с факторами высокого риска реализации заболеваний в постнатальном периоде развития [6, 10, 11].

Согласно Международной классификации болезней Десятого пересмотра (МКБ-10) инфекции, специфичные для перинатального периода (P35–P39), относятся к XVI классу «Отдельные состояния, возникающие в перинатальном периоде (P00–P96)» и объединяет более 30 нозологических форм. В данном блоке выделяют следующие рубрики: врожденные вирусные инфекции (P35), бактериальный сепсис новорожденного (P36), другие врожденные инфекционные и паразитарные болезни (P37), омфалит новорожденного (P38), другие инфекционные болезни, специфичные для перинатального периода (P39) [12]. Врожденные инфекции характеризуются единым источником и вертикальным путем передачи. К заболеваниям данной категории относится и врожденная пневмония (P23), которая по классификации МКБ-10 относится к блоку «Дыхательные и сердечно-сосудистые нарушения, характерные для перинатального периода».

Внутриутробные инфекции, возникающие вследствие ante- или интранатального инфицирования, при реализации в постнатальном периоде клинически могут проявляться в генерализованной форме с множественными поражениями органов и тканей ребенка (врожденная цитомегаловирусная инфекция, врожденный токсоплазмоз, неонатальный диссеминированный листериоз, бактериальный сепсис новорожденного и врожденная септицемия, внутриамниотическая инфекция плода, не классифицированная в других рубриках) или в локализованной форме с воспалением отдельных структур и систем организма (омфалит новорожденного, неонатальный инфекционный мастит, конъюнктивит и дакриоцистит у новорожденного, неонатальная инфекция кожных покровов).

К генерализованным инфекционным состояниям, вызываемым бактериальными патогенами, относится неонатальный сепсис – не часто регистрируемое заболевание, которое нередко заканчивается летальным исходом. Сложность диагностики неонатального сепсиса связана с тем, что клинические симптомы его слабо выражены и могут быть имитированы другими клиническими состояниями, часто возникающими у новорожденных (гипогликемия, задержка внутриутробного развития, транзиторное тахипноэ) [13].

Одним из важнейших индикаторов качества стартового здоровья детей и репродуктивного благополучия населения является распространённость социально значимых инфекционных болезней, включая врожденные инфекции. Для обоснования мер профилактики по снижению уровня инфекционной заболеваемости требуется знание структурно-количественных особенностей, тенденций и перспектив в развитии эпидемических процессов. Особенности структурных и количественных характеристик инфекционной заболеваемости определяются тем, что в разные временные периоды и на разных территориях значимость и влияние одних факторов риска ослабевают, а других – усиливаются [14].

Цель исследования: определить количественные характеристики и направленность многолетней динамики показателей заболеваемости инфекций, специфичных для перинатального периода, среди новорожденных детей.

Материалы и методы. Проведена эпидемиологическая оценка динамики и структурно-количественных республиканских показателей инфекционно-воспалительной заболеваемости и распространенности инфекций, специфичных для

перинатального периода (P35–P39), среди новорожденных детей в период 2010–2021 гг. с расчетом относительных показателей на 1000 живорожденных детей.

Динамика показателя оценивалась по направленности линии тренда при обработке данных методом аппроксимации и сглаживания с расчетом величины достоверности R^2 . Приведение динамического ряда уровня заболеваемости к одному основанию выполнено путем вычисления показателей наглядности.

Результаты и обсуждение. Относительный показатель заболеваемости новорожденных инфекциями, специфичными для перинатального периода, за анализируемый период регистрировался в диапазоне от минимального 17,02 ‰ в 2010 году до 30,07 ‰ в 2018 году (рисунок 1). Динамика показателей имела общую тенденцию к росту ($R^2=0,52$) и разнонаправленные характеристики – повышение за период 2010–2018 гг. и снижение в 2018–2021 гг. Среднегодовые темпы прироста показателя заболеваемости инфекциями перинатального периода составили 5,11 %.

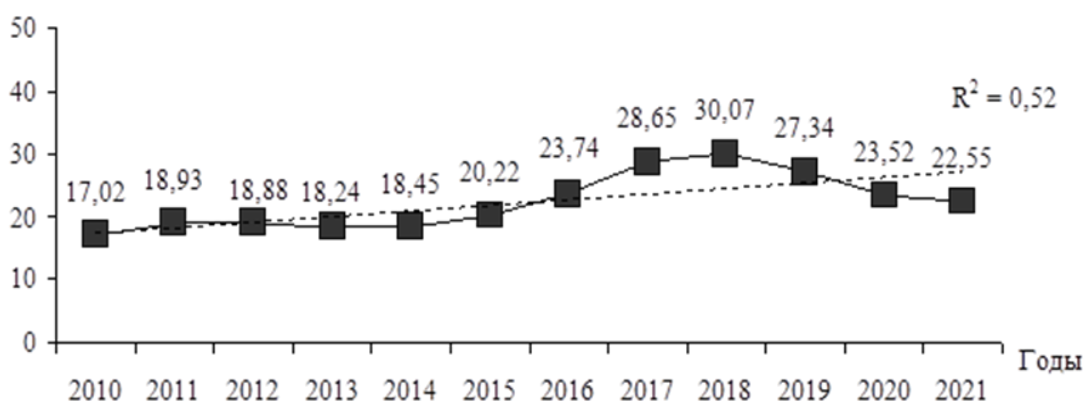


Рисунок 1 – Динамика показателя заболеваемости инфекциями, специфичными для перинатального периода, (‰) среди новорожденных в Республике Беларусь

Снижение частоты заболеваемости новорожденных инфекциями, специфичными для перинатального периода, за последние годы характеризует эффективность профилактических мероприятий по предупреждению внутриутробного заражения плода болезнетворными агентами.

Структура инфекционных заболеваний, специфичных для перинатального периода, составляют врожденные вирусные и паразитарные инфекции, омфалит, неонатальный инфекционный мастит, конъюнктивит и дакриоцистит, внутриамниотическая инфекция плода, неонатальная инфекция мочевых путей, кожных покровов и другие не уточненные нозологические формы, которые не регистрируются в отчетных формах как отдельные учетные единицы. В связи с этим проведение количественной и эпидемиологической оценки отдельных нозологических форм данного блока инфекционных заболеваний у новорожденных на республиканском и региональных уровнях не представляется возможным.

Врожденная пневмония диагностируется у ребенка сразу после его рождения или на протяжении первых трех суток жизни. Показатель заболеваемости врожденной пневмонией за 12-летний период сохранялся на стабильном уровне ($R^2=0,19$) и регистрировался на минимальных значениях 16,57 ‰ в 2020 году и максимальных 21,55 ‰ в 2021 году, что представлено на рисунке 2. Среднегодовые темпы изменения показателя заболеваемости врожденной пневмонией составили 0,95 %.

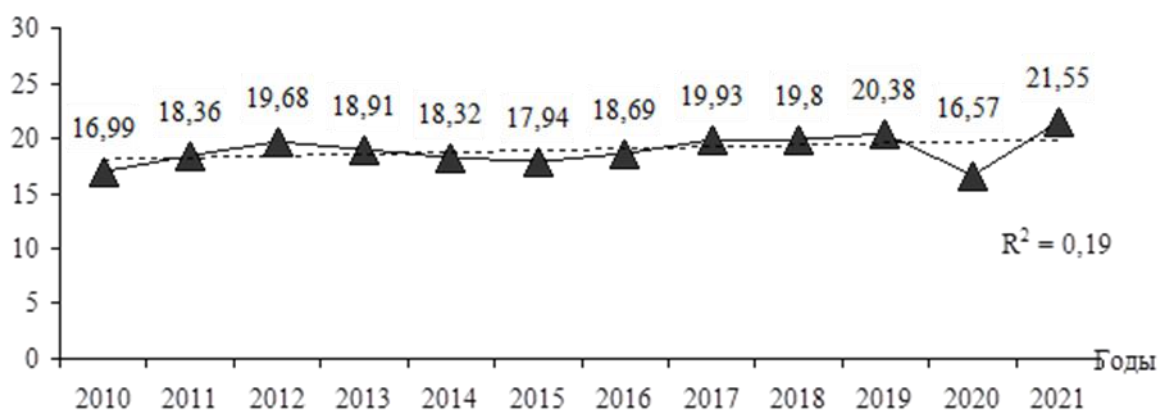


Рисунок 2 – Динамика показателя заболеваемости врожденной пневмонией (%) среди новорожденных в Республике Беларусь

Сепсис новорожденного относится к заболеваниям с клиническими проявлениями полиорганной недостаточности тяжелой степени и высокой летальностью. Среди новорожденных его распространенность регистрировалась на низком уровне от 0,18 ‰ в 2015 году до 0,43 ‰ в 2018 г.

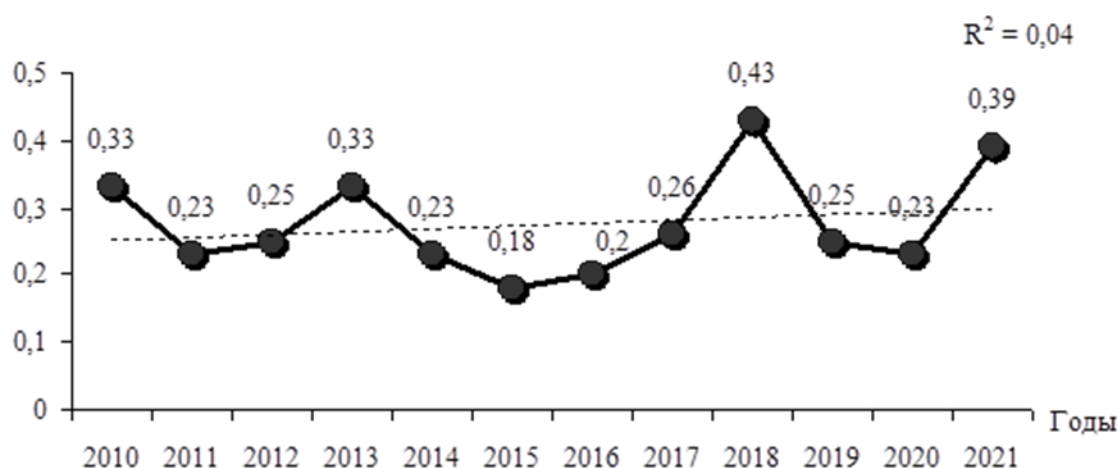


Рисунок 3 – Динамика показателя заболеваемости сепсисом среди новорожденных (%) в Республике Беларусь

Динамика имела разнонаправленные характеристики, которые при выравнивании отражали стабильность многолетнего ряда ($R^2=0,04$). Среднегодовые темпы изменения показателя заболеваемости сепсисом составили 1,90 %.

Вывод. Показатель заболеваемости новорожденных инфекциями, специфичными для перинатального периода, за период 2010–2021 гг. регистрировался в диапазоне от 17,02 ‰ до 30,07 ‰, имел разнонаправленные характеристики и общую тенденцию к росту ($R^2=0,52$). Заболеваемость врожденной пневмонией сохранялась на стабильном уровне ($R^2=0,19$) в пределах 16,57–21,55 ‰. Распространенность сепсиса отмечалась на низком уровне от 0,18 ‰ до 0,43 ‰ и характеризовалась стабильностью многолетнего ряда ($R^2=0,04$).

Литература

1. Милованов, А.П. Патология системы мать-плацента-плод: рук. для врачей / А.П. Милованов. – М.: Медицина, 1999. – 448 с.
2. Лысенко, И.М. Влияние своевременной диагностики внутриутробных инфекций плода и правильно проведенной реабилитации новорожденных на последующее качество жизни ребенка / И.М. Лысенко [и др.] // Охрана материнства и детства. – 2017. – №2. – С. 12–17.
3. Лысенко, И.М. Клиническая характеристика состояния здоровья детей с реализовавшейся внутриутробной инфекцией или имевших риск ее реализации на первом году жизни / И. М. Лысенко [и др.] // Охрана материнства и детства. – 2018. – №2. – С. 5–14.
4. Кузьмин, В.Н. Проблема внутриутробной инфекции в современном акушерстве / В.Н. Кузьмин, Л.В. Адамян // Инфекционные болезни: Новости. Мнения. Обучение. – 2017. – №3 (20). – URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/problema-vnutriutrobnoy-infektsii-v-sovremennom-akusherstve> (дата обращения: 15.11.2023).
5. Заплатников, А.Л., Корнева, М.Ю., Коровина, Н.А. Риск вертикального инфицирования и особенности течения неонатального периода у детей с внутриутробной инфекцией / А.Л. Заплатников [и др.] // Рус. мед. журн. – 2005. – №13 (1). – С. 45–47.
6. Смирнова, С.С., Голубкова, А.А., Алимов, А.В. Внутриутробные инфекции новорожденных как маркер эпидемического неблагополучия в учреждениях родовспоможения / С.С. Смирнова [и др.] // Эпидемиология и Вакцинопрофилактика. – 2019. – Т. 18. – №5. – С. 42–49. – <https://doi.org/10.31631/2073-3046-2019-18-5-42-49>.
7. Врожденные инфекции: клиника, диагностика, лечение, профилактика : учебное пособие для врачей / Под ред. Ю.В. Лобзина. Издание 2-е, исправленное и дополненное. – Санкт-Петербург: Тактик-Студио, 2013. – 104 с.
8. Шакина, И.А. Оптимизация диагностики и врачебной тактики при внутриутробных инфекциях: автореф. дис. ... канд. мед. наук: 14.01.01 / Ирина Александровна Шакина; Омская государственная медицинская академия. – Омск, 2010.
9. Catherine, S. Peckham. Инфекции в период беременности. Врожденные и перинатальные инфекции: предупреждение, диагностика и лечение / Под ред. Мари Луис Ньюэлл и Джаймса Мак-Интайра. Перевод с англ. проф. А.В. Михайлова. – Санкт-Петербург, 2004. – С. 12–26.
10. Иванова, М.В., Миндлина, А.Я., Серебрий, А.Б. О необходимости изменения подходов к регистрации инфекций новорожденных, связанных с оказанием медицинской помощи, и внутриутробных инфекций / М.В. Иванова, А.Я. Миндлина, А.Б. Серебрий // Эпидемиология и Вакцинопрофилактика. – 2019. – Т. 18. – №2. – С. 104–112.
11. Ткаченко, А.К., Романова, О.Н., Марочкина, Е.М. К понятию «внутриутробное инфицирование и внутриутробная инфекция» / А.К. Ткаченко, О.Н. Романова, Е.М. Марочкина // Журнал Гродненского государственного медицинского университета. – 2017. – №1(57). – С. 103–109.
12. Международная классификация болезней. – [Электронный ресурс]. URL:<http://mkb-10.com>.
13. Володин, Н.Н. Использование молекулярно-генетических технологий, основанных на полимеразной цепной реакции, в диагностике инфекционных заболеваний у новорожденных / Н.Н. Володин [и др.] // Вопросы практической педиатрии. – 2010. – Т. 5. – №4. – С. 39–46.
14. Лещенко, Я.А. Эпидемиологическая характеристика социально значимых инфекционных болезней как индикатор качества жизни населения / Я.А. Лещенко, А.А. Лисовцов, М.А. Базяева // Acta biomedica scientifica. – 2022. – №7(2). – С. 292–303. doi: 10.29413/ ABS.2022-7.2.29.

EPIDEMIOLOGICAL CHARACTERISTICS OF INFECTIONS OF THE PERINATAL PERIOD

Gnedko T.V.¹, Payuk I.I.²

¹National Academy of Sciences of Belarus,

² Educational institution «Belarusian State Medical University»,
Minsk, Republic of Belarus

The incidence rate of newborns with infections specific to the perinatal period for the period 2010–2021 was recorded in the range from 17.02% to 30.07 %, had multidirectional characteristics and a general upward trend ($R^2 = 0.52$). The incidence of congenital pneumonia remained at a stable level ($R^2=0.19$) within the range of 16.57–21.55%.

The prevalence of sepsis was noted at a low level from 0.18‰ to 0.43‰ and was characterized by stability in the long-term series ($R^2=0.04$).

Keywords: newborns, infectious morbidity.

Поступила 30.09.2024

УДК 616-002.5-053.2-07(100)

<https://doi.org/10.63030/2307-4795/2024.17.P.07>

ВЫЯВЛЕНИЕ ТУБЕРКУЛЕЗА СРЕДИ ДЕТСКОГО НАСЕЛЕНИЯ В МИРЕ

Горбач Л.А.¹, Якобадзе Б.В.², Шавдия Н.Р.², Якобадзе Т.Б.³

¹ Государственное учреждение

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

г. Минск, Республика Беларусь,

² Батумский государственный университет имени Шота Руставели,

г. Батуми, Грузия,

³ Тбилисский государственный университет имени Иване Джавахишвили,

г. Тбилиси, Грузия

Резюме. Изучено выявление туберкулеза среди детского населения в сопоставлении со взрослым населением по регионам мира и в целом в мире. Удельный вес пропущенных случаев туберкулеза был значительно выше среди детского населения, по сравнению со взрослым населением. Самый высокий удельный вес пропущенных случаев туберкулеза отмечался среди детей в возрасте 0–4 лет. Несколько лучше показатели выявления туберкулеза были среди детского населения в возрасте 5–14 лет. Между возрастными группами и удельным весом пропущенных случаев установлена статистически значимая связь. Полученные результаты свидетельствуют о недостаточном выявлении случаев туберкулеза среди детского населения по сравнению со взрослым, особенно в раннем возрасте – от 0 до 4 лет.

Ключевые слова: туберкулез, детское население, пропущенные случаи.

Введение. В 2022 году в мире, согласно расчетным данным Всемирной организации здравоохранения, заболело туберкулезом 10 миллионов 600 тысяч человек. Из этого числа дети в возрасте 0–14 лет составили 1 миллион 250 тысяч человек. В структуре всех впервые заболевших туберкулезом в мире удельный вес детей был 12 %. Умерло от туберкулеза в мире 1 миллион 300 тысяч человек. Среди этого числа дети в возрасте 0–14 лет составили 214 тысяч человек или 15 %. Более высокий удельный вес детей в структуре смертности (15 %) по сравнению со структурой заболеваемости (12 %) свидетельствует о высокой значимости туберкулезной инфекции в детском возрасте [1].

Реагирование на пандемию COVID-19 отодвинуло на задний план работу по борьбе с туберкулезом, что привело к снижению на 20 % показателей диагностики и лечения этого заболевания во всем мире [2]. В 9 странах, на которые приходится 60 % глобального бремени туберкулеза, в 2020 году наблюдалось резкое снижение показателей диагностики и лечения туберкулеза, в среднем – на 23 % [2]. Общее число людей, диагностированных и пролеченных от туберкулеза в этих странах, достигло уровня 2008, что означает отставание на 12 лет [2].

Наиболее негативное влияние оказала пандемия COVID-19 на организацию противотуберкулезной помощи детскому населению [3].

Цель. Целью настоящей работы было изучение выявления случаев туберкулеза среди детского населения в сопоставлении со взрослым населением на основе сравнения удельного веса выявленных и пропущенных случаев туберкулеза в регионах мира и в целом в мире.

Материал и методы исследования. Материалом для исследования послужили данные цифровой версии Глобального доклада по туберкулезу 2023 года, размещенного на сайте Всемирной организации здравоохранения. Были собраны и подсчитаны данные о расчетных и выявленных случаях туберкулеза среди детского населения в возрасте 0–4 года, 5–14 лет и среди взрослого населения старше 15 лет во всех регионах мира и в целом в мире за 2022 год. В каждой возрастной группе определен удельный вес выявленных случаев туберкулеза по отношению к расчетным случаям. На основе вычисления разницы между расчетным и выявленным числом случаев туберкулеза подсчитано число пропущенных случаев, определен удельный вес пропущенных случаев туберкулеза по отношению к расчетному числу. Проведено сравнение удельного веса пропущенных случаев туберкулеза во всех регионах мира и в целом в мире. Сравнение удельного веса выявленных и пропущенных случаев туберкулеза среди детского населения в возрасте 0–4 года, 5–14 лет и среди взрослого населения старше 15 лет проводилось с помощью произвольных таблиц сопряженности и вычисления критерия хи-квадрат (χ^2). Статистическая значимость оценена по критическому значению χ^2 .

Результаты исследования и обсуждение. Как показало наше исследование, самые лучшие показатели выявления туберкулеза среди детского населения отмечались в Восточном Средиземноморье. В этом регионе наблюдался самый низкий удельный вес пропущенных случаев туберкулеза среди детского населения в возрасте 0–4 года и 5–14 лет. Среди детского населения в возрасте 0–4 года расчетное число случаев туберкулеза составило 54 000 случаев, выявлен 35 231 случай, удельный вес выявленных случаев по отношению к расчетному числу составил 65,2 %, удельный вес пропущенных случаев – 34,8 %. Среди детского населения в возрасте 5–14 лет расчетное число случаев туберкулеза составило 65 000 случаев, выявлено 45 892 случая, удельный вес выявленных случаев – 70,6 %, удельный вес пропущенных случаев – 29,4 %. Среди взрослого населения старше 15 лет расчетное число случаев туберкулеза составило 737 000 случаев, выявлено 506 223 случая, удельный вес выявленных случаев – 68,7 %, удельный вес пропущенных случаев – 31,3 %. При сравнении полученных показателей значение критерия χ^2 составило 406,263; уровень значимости $p < 0,001$. Следовательно, между возрастными группами и удельным весом пропущенных случаев туберкулеза нами установлена статистически значимая связь с уровнем значимости $p < 0,001$.

Второе ранговое место по уровню выявления туберкулеза среди детского населения занимали два региона – Африка и Америка.

В Африканском регионе расчетное число случаев туберкулеза среди детского населения в возрасте 0–4 года составило 155 000 случаев, выявлено 72 037 случаев, удельный вес выявленных случаев – 46,5 %, удельный вес пропущенных случаев – 53,5 %. Расчетное число случаев туберкулеза среди детского населения в возрасте 5–14 лет составило 170 000 случаев, выявлено 104 854 случая, удельный вес выявленных случаев – 61,7 %, удельный вес пропущенных случаев – 38,3 %. Расчетное число случаев туберкулеза среди взрослого населения старше 15 лет составило 2 154 000 случаев, выявлено 1 555 032 случая, удельный вес выявленных случаев – 72,2 %, удельный вес пропущенных случаев – 27,8 %. При сравнении полученных показателей значение критерия χ^2 составило 51 229,149; уровень значимости $p < 0,001$. Следовательно, между возрастными группами и удельным весом пропущенных случаев установлена статистически значимая связь с уровнем значимости $p < 0,001$.

В Американском регионе расчетное число случаев туберкулеза среди детского населения в возрасте 0–4 года составило 8 600 случаев, выявлено 3 924 случая, удельный вес выявленных случаев – 45,6 %, удельный вес пропущенных случаев – 54,4 %. Расчетное число случаев туберкулеза среди детского населения в возрасте 5–14 лет составило 10 300 случаев, выявлено 6 010 случаев, удельный вес выявленных случаев – 58,3 %, удельный вес пропущенных случаев – 41,7 %. Расчетное число случаев туберкулеза среди взрослого населения старше 15 лет составило 308 000 случаев, выявлено 232 371 случай, удельный вес выявленных случаев – 75,4 %, удельный вес пропущенных случаев – 24,6 %. При сравнении полученных показателей значение критерия χ^2 составило 5 257,217; уровень значимости $p < 0,001$. Таким образом, нами установлена статистически значимая связь с уровнем значимости $p < 0,001$ между возрастными группами и удельным весом пропущенных случаев.

Третье ранговое место по уровню выявления туберкулеза среди детского населения занимали два региона – Европейский регион и Юго-Восточная Азия.

В Европейском регионе расчетное число случаев туберкулеза среди детского населения в возрасте 0–4 года составило 5 200 случаев, выявлено 2 023 случая, удельный вес выявленных случаев – 38,9 %, удельный вес пропущенных случаев – 61,1 %. Расчетное число случаев туберкулеза среди детского населения в возрасте 5–14 лет составило 7 500 случаев, выявлено 4 712 случая, удельный вес выявленных случаев – 62,8 %, удельный вес пропущенных случаев – 37,2 %. Расчетное число случаев туберкулеза среди взрослого населения старше 15 лет составило 217 300 случаев, выявлено 163 276 случаев, удельный вес выявленных случаев – 75,1 %, удельный вес пропущенных случаев – 24,9 %. При сравнении полученных показателей значение критерия χ^2 составило 3 953,183; уровень значимости $p < 0,001$. Нами установлена статистически значимая связь с уровнем значимости $p < 0,001$ между возрастными группами и удельным весом пропущенных случаев.

В Юго-Восточной Азии расчетное число случаев туберкулеза среди детского населения в возрасте 0–4 года составило 295 000 случаев, выявлено 111 145 случаев, удельный вес выявленных случаев – 37,7 %, удельный вес пропущенных случаев – 62,3 %. Расчетное число случаев туберкулеза среди детского населения в возрасте 5–14 лет составило 333 000 случаев, выявлено 170 760 случаев, удельный вес выявленных случаев – 51,3 %, удельный вес пропущенных случаев – 48,7 %. Расчетное число случаев туберкулеза среди взрослого населения старше 15 лет составило 4 225 000 случаев, выявлено 3 268 210 случаев, удельный вес выявленных случаев – 77,4 %, удельный вес пропущенных случаев – 22,6 %. При сравнении полученных показателей значение критерия χ^2 составило 308 146,585; уровень значимости $p < 0,001$. Таким образом, нами выявлена статистически значимая связь с уровнем значимости $p < 0,001$ между возрастными группами и удельным весом пропущенных случаев.

Самые худшие показатели по выявлению туберкулеза среди детского населения отмечались в Тихоокеанском регионе. В этом регионе наблюдался самый высокий удельный вес пропущенных случаев туберкулеза среди детского населения в возрасте 0–4 года и 5–14 лет. Расчетное число случаев туберкулеза среди детского населения в возрасте 0–4 года составило 66 000 случаев, выявлено 21 076 случаев, удельный вес выявленных случаев – 31,9 %, удельный вес пропущенных случаев – 68,1 %. Расчетное число случаев туберкулеза среди детского населения в возрасте 5–14 лет составило 81 000 случаев, выявлено 36 900 случаев, удельный вес выявленных случаев – 45,6 %, удельный вес пропущенных случаев – 54,4 %. Расчетное число случаев туберкулеза среди взрослого населения старше 15 лет составило 1 715 000 случаев, выявлено 1 122 151 случай, удельный вес выявленных случаев – 65,4 %, удельный вес пропущенных случаев – 34,6 %. При сравнении полученных показателей значение критерия χ^2 составило 42 318,040; уровень значимости $p < 0,001$. Полученные данные

свидетельствуют о статистически значимой связи между возрастными группами и удельным весом пропущенных случаев туберкулеза с уровнем значимости $p < 0,001$.

В целом в мире удельный вес пропущенных случаев туберкулеза среди детского населения в возрасте 0–4 года и 5–14 лет оставался высоким по сравнению со взрослыми старше 15 лет. Расчетное число случаев туберкулеза среди детского населения в возрасте 0–4 года составило 583 800 случаев, выявлено 245 436 случаев, удельный вес выявленных случаев – 42,0 %, удельный вес пропущенных случаев – 58,0 %. Расчетное число случаев туберкулеза среди детского населения в возрасте 5–14 лет составило 666 800 случаев, выявлено 369 128 случаев, удельный вес выявленных случаев – 55,4 %, удельный вес пропущенных случаев – 44,6 %. Расчетное число случаев туберкулеза среди взрослого населения старше 15 лет составило 9 356 300 случаев, выявлено 6 847 263 случаев, удельный вес зарегистрированных случаев – 73,2 %, удельный вес пропущенных случаев – 26,8 %. При сравнении полученных показателей значение критерия χ^2 составило 332 148,467; уровень значимости $p < 0,001$. Таким образом, нами выявлена статистически значимая связь между возрастными группами и удельным весом пропущенных случаев с уровнем значимости $p < 0,001$.

Удельный вес пропущенных случаев туберкулеза среди детского населения в возрасте 0–4 года, 5–14 лет и среди взрослого населения старше 15 лет представлен на рисунке 1.

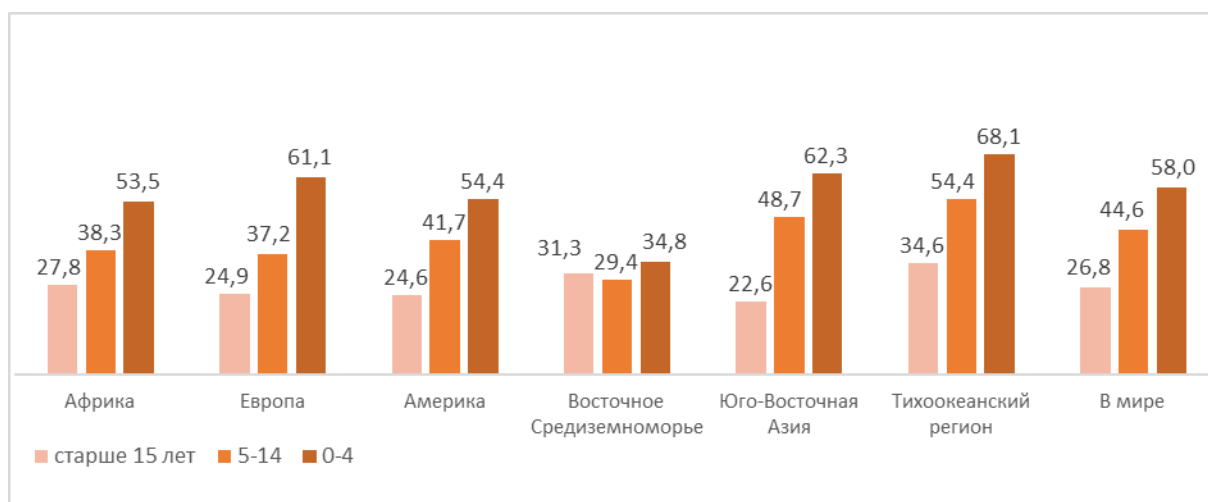


Рисунок 1 – Удельный вес пропущенных случаев туберкулеза среди детского населения в возрасте 0–4, 5–14 лет и среди взрослого населения старше 15 лет в мире в 2022 году (%)

Как видно из представленного рисунка 1, удельный вес пропущенных случаев туберкулеза был значительно выше среди детского населения, по сравнению со взрослым населением в возрасте старше 15 лет, по всем регионам мира. Среди взрослого населения удельный вес пропущенных случаев туберкулеза колебался от 22,6 % (Юго-Восточная Азия) до 34,6 % (Тихоокеанский регион). В мире он составил 26,8 %. Среди детского населения в возрасте 5–14 лет удельный вес пропущенных случаев туберкулеза был выше, по сравнению со взрослым населением, в мире он составил 44,6 %. По регионам мира этот показатель варьировал от 29,4 % (Восточное Средиземноморье) до 54,4 % (Тихоокеанский регион). Самый высокий удельный вес пропущенных случаев туберкулеза отмечался среди детского населения в возрасте 0–4 года. В мире он составил 58 %. По регионам мира этот показатель варьировал от 34,8 % (Восточное Средиземноморье) до 68,1 % (Тихоокеанский регион). Представленные данные показывают недостаточное выявление случаев туберкулеза среди детского населения по сравнению со взрослым. Особенно это касается детей раннего возраста, от 0 до 4 лет.

Нами проведено вычисление и сравнение удельного веса пропущенных случаев туберкулеза среди детского и среди взрослого населения по полу. Результаты этих исследований представлены на рисунках 2 и 3.

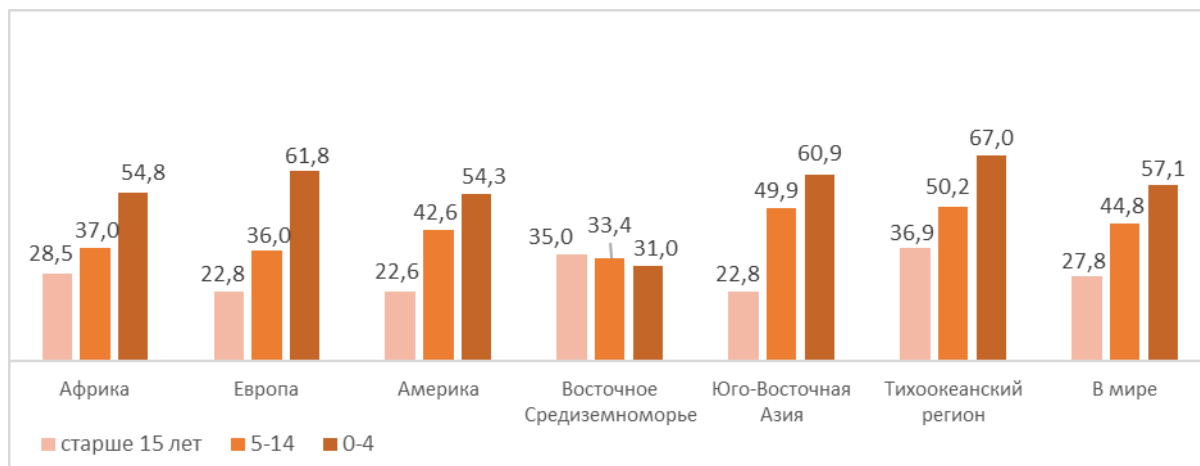


Рисунок 2 – Удельный вес пропущенных случаев туберкулеза среди лиц мужского пола в возрасте 0–4, 5–14 лет и старше 15 лет в мире в 2022 году (%)

Как видно из представленного рисунка 2, тенденции, выявленные при исследовании пропущенных случаев туберкулеза среди лиц обоего пола, сохранились при аналогичном исследовании среди лиц мужского пола. Среди взрослого населения мужского пола удельный вес пропущенных случаев туберкулеза колебался от 22,6 % (Америка) до 36,9 % (Тихоокеанский регион). В мире он составил 27,8 %. Среди мальчиков в возрасте 5–14 лет удельный вес пропущенных случаев туберкулеза был выше, в мире он составил 44,8 %. По регионам мира этот показатель варьировал от 33,4 % (Восточное Средиземноморье) до 50,2 % (Тихоокеанский регион). Самый высокий удельный вес пропущенных случаев туберкулеза отмечался среди мальчиков в возрасте 0–4 года. В мире он составил 57,1 %. По регионам мира этот показатель варьировал от 31,0 % (Восточное Средиземноморье) до 67 % (Тихоокеанский регион).

Удельный вес пропущенных случаев туберкулеза среди лиц женского пола в возрасте 0–4, 5–14 лет и старше 15 лет в мире в 2022 году представлен на рисунке 3.

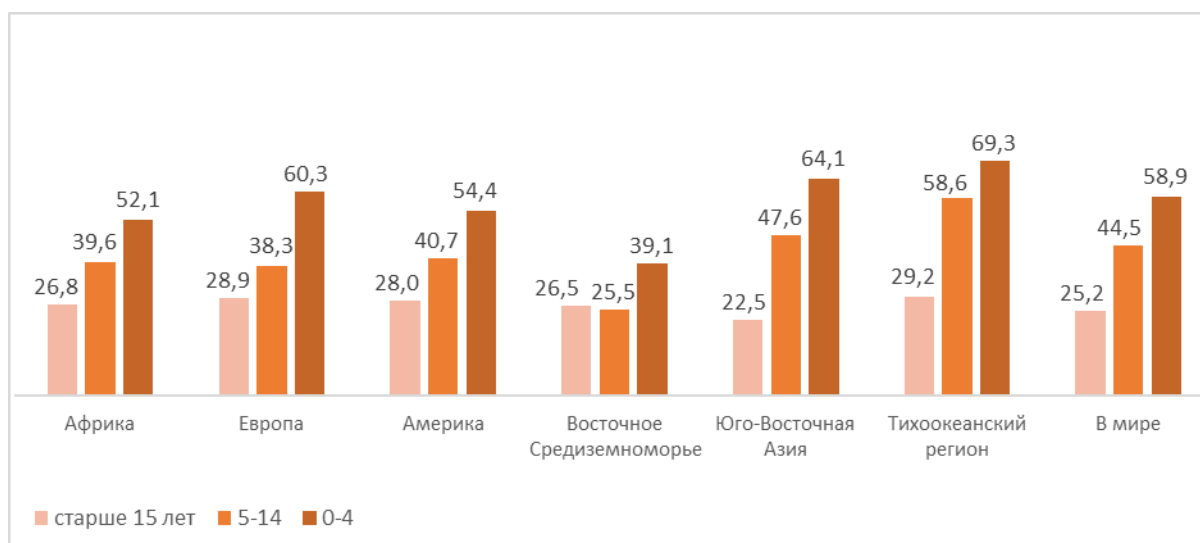


Рисунок 3 – Удельный вес пропущенных случаев туберкулеза среди лиц женского пола в возрасте 0–4, 5–14 лет и старше 15 лет в мире в 2022 году (%)

Как видно из представленного рисунка 3, тенденции, выявленные при исследовании пропущенных случаев туберкулеза среди лиц обоего пола, сохранились при аналогичном исследовании среди лиц женского пола. Среди взрослого населения женского пола удельный вес пропущенных случаев туберкулеза колебался от 22,5 % (Юго-Восточная Азия) до 29,2 % (Тихоокеанский регион). В мире он составил 25,2 %. Среди девочек в возрасте 5–14 лет удельный вес пропущенных случаев туберкулеза был выше, в мире он составил 44,5 %. По регионам мира этот показатель варьировал от 25,5 % (Восточное Средиземноморье) до 58,6 % (Тихоокеанский регион). Самый высокий удельный вес пропущенных случаев туберкулеза отмечался среди девочек в возрасте 0–4 года. В мире он составил 58,9 %. По регионам мира этот показатель варьировал от 52,1 % (Африка) до 69,3 % (Тихоокеанский регион).

Заключение

На основании проведенных исследований можно сделать следующие выводы:

1. Самые лучшие показатели по выявлению туберкулеза среди детского населения отмечались в Восточном Средиземноморье. Второе ранговое место по уровню выявления туберкулеза среди детского населения занимали Африка и Америка, третье ранговое место – Европейский регион и Юго-Восточная Азия. Самые худшие показатели отмечались в Тихоокеанском регионе.

2. Между возрастными группами и удельным весом пропущенных случаев туберкулеза установлена статистически значимая связь. Данная тенденция отмечена во всех регионах мира.

3. Удельный вес пропущенных случаев туберкулеза был значительно выше среди детского населения, по сравнению со взрослым населением в возрасте старше 15 лет по всем регионам мира. Самый высокий удельный вес пропущенных случаев туберкулеза отмечался среди детского населения в возрасте 0–4 года. В мире он составил 58 %. По регионам мира этот показатель варьировал от 34,8 % (Восточное Средиземноморье) до 68,1 % (Тихоокеанский регион). Полученные нами данные показывают недостаточное выявление случаев туберкулеза среди детского населения по сравнению со взрослым, особенно в раннем возрасте – от 0 до 4 лет.

4. Тенденции, выявленные при исследовании пропущенных случаев туберкулеза среди лиц обоего пола, сохранились при исследовании в разрезе каждого пола.

Литература

1. Roadmap towards ending TB in children and adolescents, third edition. Geneva: World Health Organization; 2023. Licence: CC BY-NC-SA 3.0 IGO. – Электронный доступ: <https://iris.who.int/bitstream/handle/10665/373949/9789240084254-eng.pdf>. – Дата доступа 25 сентября 2024 года.

2. 12 Months of COVID-19 Eliminated 12 Years of Progress in the Global Fight Against Tuberculosis. Stop TB Partnership. – Электронный доступ: <https://www.stoptb.org/news/12-months-of-covid-19-eliminated-12-years-of-progress-global-fight-against-tuberculosis>. – Дата доступа 25 сентября 2024 года.

3. Verkuil, S. Global reporting on TB in children and adolescents: how far have we come and what remains to be done? / S. Verkuil, M. Bastard, A. Brands, K. Viney, T. Masini, F. Mavhunga, K. Floyd, T. Kasaeva // IJTL OPEN. – January 2024. – Vol. 1. – №1. – P. 3–6 (4). – Publisher: International Union Against Tuberculosis and Lung Disease. – DOI: <https://doi.org/10.5588/ijtdopen.23.0529>

DETECTION OF TUBERCULOSIS AMONG CHILDREN'S POPULATION IN THE WORLD

Gorbach L.A.¹, Yakobadze B.V.², Shavdia N.R.², Yakobadze T.B.³

¹ State Institution «Republican Scientific and Practical Centre «Mother and Child»,
Minsk, Republic of Belarus

² Batumi State University Named after Shota Rustaveli,
Batumi, Georgia

³ Tbilisi State University named after Ivane Javakhishvili,
Tbilisi, Georgia

The detection of tuberculosis among the child population in comparison with the adult population by regions of the world and in the world as a whole was studied. The proportion of undetected cases of tuberculosis was significantly higher among the child population compared to the adult population. The highest proportion of undetected cases of tuberculosis was noted among children aged 0–4 years. Somewhat better indicators of detection of tuberculosis were among the child population aged 5–14 years. A statistically significant relationship was established between age groups and the proportion of undetected cases. The obtained results indicate insufficient detection of cases of tuberculosis among the child population compared to adults, especially at an early age, from 0 to 4 years.

Keywords: tuberculosis, child population, undetected cases.

Поступила 30.09.2024

УДК 617.55-007.82-08-053.31

<https://doi.org/10.63030/2307-4795/2024.17.P.08>

ОПЫТ ЛЕЧЕНИЯ ОМФАЛОЦЕЛЕ У НОВОРОЖДЕННЫХ

Заполянский А.В., Новосельцева Ю.А.

*Государственное учреждение
«Республиканский научно-практический центр детской хирургии»,
кафедра детской хирургии с курсом повышения квалификации
и переподготовки учреждения образования
«Белорусский государственный медицинский университет»,
г. Минск, Республика Беларусь*

Резюме. Омфалоцеле представляет собой врожденный вентральный дефект в области пупочного канатика и является одним из наиболее частых врожденных пороков развития передней брюшной стенки. За период с 2015 по 2024 гг. в РНПЦ детской хирургии находились на лечении 10 новорожденных с омфалоцеле. Первичная абдоминопластика выполнена у 6 пациентов с омфалоцеле малых и средних размеров. У 4 пациентов с омфалоцеле больших размеров применялась двухэтапная хирургическая коррекция с использованием системы активного вытяжения. Летальных исходов не было. Косметический результат лечения был удовлетворительным. Многокомпонентная оценка внутрибрюшного давления в послеоперационном периоде позволяет предотвратить развитие тяжелых послеоперационных осложнений.

Ключевые слова: омфалоцеле, абдоминопластика, новорожденный.

Введение. Пороки развития органов брюшной полости и передней брюшной стенки составляют около 40–50 % в структуре всех врожденных аномалий [1]. Омфалоцеле представляет собой врожденный вентральный дефект в области пупочного канатика и является одним из наиболее частых врожденных пороков развития передней брюшной стенки у новорожденных. Частота омфалоцеле составляет 1–3:5000 новорожденных [1]. Порок возникает за счет нарушения возврата кишечника в брюшную полость после естественного периода эмбриональной грыжи, когда он выходит за пределы брюшной полости в пупочный канатик в течение 6–10 недели внутриутробного развития. При этом нарушение эмбриогенеза связано с возникновением дефекта передней брюшной стенки, а не с генами, ответственными за удлинение и ротацию средней кишки [2]. Классификация омфалоцеле определяется размерами дефекта передней брюшной стенки: омфалоцеле малых размеров – дефект до 2–3 см с расположением петель кишечника в грыжевом содержимом; средних размеров – дефект до 4–5 см; больших размеров – дефект более 5 см с расположением печени в грыжевом содержимом.

Хирургическое лечение детей с омфалоцеле остается актуальной проблемой детской хирургии. При дефектах малых и средних размеров, общая частота которых в структуре форм порока не превышает 25 %, хирургическое вмешательство не представляет особых сложностей и заключается в выполнении первичной абдоминопластики. Вместе с тем при больших дефектах передней брюшной стенки имеется выраженное недоразвитие объема брюшной полости, что приводит к значительному повышению внутрибрюшного давления при первичном закрытии дефекта и развитию синдрома интраабдоминальной компрессии. Оптимальный метод хирургического лечения омфалоцеле больших размеров остается спорным с момента первого описания этого порока развития передней брюшной стенки в 1634 году. Несмотря на то, что было предложено множество методов закрытия дефекта, на сегодняшний день не существует операции, которая бы во всем мире считалась золотым стандартом [3]. Существующие хирургические методики лечения омфалоцеле больших размеров делятся на первичное, этапное и отсроченное закрытие дефекта. По мнению большинства авторов, лучшие анатомические, функциональные и косметические результаты достигаются при завершении коррекции этого порока в период новорожденности и без использования синтетических пластических материалов [3, 4].

Цель работы: провести анализ и сравнительную оценку эффективности хирургического лечения новорожденных с омфалоцеле в РНПЦ детской хирургии. Определить зависимость исхода лечения от наличия висцеро-абдоминальной диспропорции и оценить способы динамического мониторинга внутрибрюшного давления в послеоперационном периоде.

Материалы и методы. В ретроспективное исследование включено 10 новорожденных с омфалоцеле, которые находились на лечении в РНПЦ детской хирургии в период с 2015 по 2024 гг. Созданная база данных характеризовала следующие параметры: акушерско-гинекологический анамнез матери, гестационный возраст ребенка и вес при рождении, размер дефекта, время от рождения до перевода в профильный стационар, время от рождения до оперативного вмешательства, наличие висцеро-абдоминальной диспропорции и параметры, косвенно характеризующие ее, сопутствующие врожденные аномалии, вид и количество выполненных оперативных вмешательств, особенности течения послеоперационного периода. Первичная абдоминопластика выполнена в 6 случаях. У 4 пациентов с омфалоцеле больших размеров была использована двухэтапная хирургическая коррекция дефекта

передней брюшной стенки с системой активного внешнего вытяжения мышечно-апоневротического слоя.

Статистическая обработка данных проводилась с использованием пакета программ Statistica 10. Анализ соответствия вида распределения признака закону нормального распределения проводился по критериям Колмогорова–Смирнова и Шапиро–Уилка. Представление количественных данных в выборке с нормальным распределением приводилось в виде $M \pm m$, где M – средняя арифметическая величина, а m – стандартная ошибка средней арифметической. В описании количественных данных в выборке с распределением отличным от нормального, использовались медиана и интерквартильный размах: Me (25–75 %), где Me – медиана, 25 % – 25-й процентиль, 75 % – 75-й процентиль. При сравнении двух выборок с распределением признака отличным от нормального анализ проводился с использованием непараметрического критерия Манна–Уитни. При всех использованных статистических методах уровень значимости статистического критерия брался $p < 0,05$.

Результаты и их обсуждение. За период с 2015 по 2024 гг. в РНПЦ детской хирургии на лечении находилось 10 новорожденных с омфалоцеле, из них 5 мальчиков и 5 девочек. Средний срок гестации составил 270 (269–274) дней, масса тела при рождении 3390 ± 260 г. Пренатальная диагностика порока осуществлялась посредством ультразвукового исследования на 12–16 неделе беременности, самое позднее – в 21 неделю. Диагноз был точно установлен при среднем и большом размере дефекта передней брюшной стенки. Преимущественным способом родоразрешения было кесарево сечение – 8/10 новорожденных.

Данный порок развития передней брюшной стенки сочетается с другими врожденными аномалиями в 35–40 % случаев [5]. Среди сопутствующих пороков у 8/10 пациентов нашей серии клинических наблюдений имелись: врожденные пороки сердца (формирующаяся коарктация аорты, множественный мышечный ДМЖП, ДМПП), пороки ЖКТ (удвоение тонкой кишки, дивертикул Меккеля, незавершенный поворот кишечника), пороки развития мочевыводящей системы (калик- и пиелоэктазии). Изолированное омфалоцеле выявлено в 2 случаях.

Омфалоцеле не является патологией, требующей экстренного хирургического лечения, так как грыжевые оболочки толстые и органы брюшной полости изолированы от внешней среды. Это позволяет компенсировать состояние ребенка и выполнить полноценную подготовку к транспортировке. Все пациенты были доставлены в РНПЦ детской хирургии реанимационной транспортной бригадой в компенсированном состоянии, на спонтанном дыхании, в среднем через 220 минут после рождения. Среднее время транспортировки в пределах города Минска составило 25 минут.

Распределение пациентов по размерам дефекта передней брюшной стенки было следующим: омфалоцеле малых размеров было у 2 детей, средних размеров – у 4, больших размеров – у 4. Характеристика новорожденных по размеру дефекта и выполненному хирургическому лечению представлена в таблице 1.

Таблица 1 – Характеристика пациентов по размеру дефекта и виду операции

Омфалоцеле	Диаметр дефекта, см	Грыжевое содержимое	Вид оперативного вмешательства
Малое (n=2)	2	Дивертикул меккеля	Резекция участка подвздошной кишки с дивертикулом Меккеля, энтеро-энтероанастомоз, пластика передней брюшной стенки
	2	Петля поперечно-ободочной кишки	Первичная абдоминопластика
Среднее (n=4)	4	Тонкая кишка	Первичная абдоминопластика
	4	Тонкая и толстая кишка	
	4		
	4		Резекция участка подвздошной кишки с удвоением, энтеро-энтероанастомоз, пластика передней брюшной стенки
Большое (n=4)	6	Кишечник и печень	Двухэтапная абдоминопластика с системой активного вытяжения
	10		
	7		
	5		

Раннее закрытие дефекта в течение первых дней жизни является методом выбора в лечении омфалоцеле [4, 6]. Выбор тактики хирургического лечения новорожденных с омфалоцеле определялся размерами дефекта. Первичная пластика и закрытие дефекта передней брюшной стенки выполнены у 6 пациентов с омфалоцеле малых и средних размеров (рисунок 1).



Рисунок 1 – Омфалоцеле малых (слева) и средних (справа) размеров

Техника операции заключалась в иссечении оболочек омфалоцеле с лигированием пупочных сосудов и уракуса. Ввиду отсутствия висцеро-абдоминальной диспропорции полнослойное закрытие мышечно-апоневротического дефекта не вызывало трудностей. Пластика дефекта осуществлялась отдельными узловыми швами. У одного пациента с малым омфалоцеле и сопутствующим дивертикулом Меккеля была выполнена резекция участка тонкой кишки с дивертикулом и энтеро-энтероанастомоз «конец-в-конец». У одного пациента с омфалоцеле средних размеров в ходе операции выявлено кистозное удвоение подвздошной кишки, в связи с чем также выполнена резекция участка кишки с удвоением и наложение межкишечного анастомоза. Одномоментная пластика кожного

пупка с применением кисетного шва позволяла «спрятать» хирургический доступ и обеспечить великолепный косметический эффект операции (рисунок 2).



Рисунок 2 – Пластика кожного пупка погружным кисетным швом

Средняя длительность нахождения в отделении реанимации в послеоперационном периоде составила 8 дней.

У пациентов с омфалоцеле больших размеров (рисунок 3) ввиду выраженной висцеро-абдоминальной диспропорции, выполнить первичное закрытие дефекта удается крайне редко. Анализ отдаленных результатов показывает, что частота послеоперационных грыж при первичном закрытии дефекта достигает 58 %, тогда как при этапном закрытии – 18 %, а при отсроченном – 9 % [6, 7]. Этапное закрытие дефекта основано на медленном, постепенном погружении грыжевого содержимого в брюшную полость с последующим выполнением пластики передней брюшной стенки.



Рисунок 3 – Омфалоцеле больших размеров

В лечении 4-х пациентов с омфалоцеле больших размеров нами использовался двухэтапный метод абдоминопластики, основанный на операции Гросса и использовании системы наружного вытяжения мышечно-апоневротического слоя брюшной стенки для создания объема брюшной полости. В основе метода лежат пластичные свойства тканей и способность их к растяжению при постепенном вытяжении с постоянной силой. Методика Гросса представляет собой иссечение

оболочек омфалоцеле с формированием вентральной грыжи кожными лоскутами и наложения системы из 6-ти или 7-ми держалок для активного вытяжения передней брюшной стенки, путем подшивания петель в симметричных точках передней брюшной стенки, по внутренним краям прямых мышц, с погружением кишечника и печени под кожные лоскуты (рисунок 4). Среднее фактическое время операции составило 80 минут.



Рисунок 4 – Система активного внешнего вытяжения передней брюшной стенки

Средняя длительность вытяжения составила 5 дней (5–13 дней). Этого периода хватало для достаточного увеличения брюшной полости. Основной проблемой на этом этапе может быть раневая инфекция, что контролировалось на ежедневных перевязках и постоянном мониторинге раны. На втором этапе хирургической коррекции у всех пациентов выполнена полнослойная пластика передней брюшной стенки собственными тканями (рисунок 5). Во время операции степень интраабдоминальной компрессии определялась измерением центрального венозного давления (ЦВД) в нижнем бассейне. У всех пациентов на этапе вправления содержимого и пластики давление в нижней полой вене не превышало 12 мм рт. ст. Средняя длительность нахождения в отделении реанимации составила 17 дней, длительность стационарного лечения 26 суток.



**Рисунок 5–12-е сутки после второго этапа хирургической коррекции порока.
Передняя брюшная стенка состоятельна**

Важным показателем гладкого течения послеоперационного периода является восстановление функции ЖКТ, что можно оценить по уменьшению объемов застойного отделяемого по желудочному зонду и возможности начать энтеральное

кормление, а также появление самостоятельного стула. В таблице 2 представлены данные, характеризующие послеоперационный период пролеченных пациентов.

Таблица 2 – Показатели восстановления пассажа по ЖКТ

Вид оперативного вмешательства	Старт энтерального кормления, сутки после операции	Самостоятельный стул, сутки после операции
Резекция участка подвздошной кишки с удвоением, энтеро-энтероанастомоз, пластика передней брюшной стенки (n=1)	4	2
Резекция участка подвздошной кишки с дивертикулом Меккеля, энтеро-энтероанастомоз, пластика передней брюшной стенки (n=1)	4	3
Двухэтапная абдоминопластика с системой активного вытяжения (n=4)	15	8
	4	7
	10	6
	13	3
Первичная пластика передней брюшной стенки (n=4)	2	2
	2	3
	3	1
	1	1

Анализируя данные таблицы, можем сделать вывод, что после первичной абдоминопластики, даже с резекцией кишки, возможность начать энтеральное кормление появлялась на 2 (2–3) день после операции, тогда как после двухэтапного хирургического лечения на 10 (7–11) ($U=0,5$; $p=0,03$). Другой показатель – появление самостоятельного стула также достоверно отличался в сравниваемых группах ($U=0,9$; $p=0,04$): после первичной пластики на 2 (1–3) послеоперационные сутки, после двухэтапного лечения на 6 (4,5–6,5). По-видимому, данные факты определяют длительность адаптации ЖКТ новорожденных с омфалоцеле больших размеров в процессе нивелирования значительной висцеро-абдоминальной диспропорции.

При выборе тактики лечения новорожденных с омфалоцеле необходимо всегда оценивать риск повышения внутрибрюшного давления при закрытии дефекта и развитие синдрома интраабдоминальной компрессии. Возможные осложнения этого состояния включают: дыхательные расстройства, уменьшение венозного возврата с олигурией и снижением сердечного выброса, ишемию кишечника и ацидоз [8]. Для оценки почечной перфузии и диагностики почечной недостаточности в послеоперационном периоде измерялся суточный диурез и длительность стимуляции диуреза. Снижение диуреза и повышение уровня креатинина в сыворотке крови говорит о синдроме интраабдоминальной компрессии. В нашем исследовании у пациентов при двухэтапной хирургической коррекции суточный диурез составил 3,5 (3,4–3,6) мл/кг/ч, а среднее количество дней стимуляции фуросемидом 10 (7–14,5). Кратковременный подъем креатинина на 10–30 мкмоль/л в этой группе пациентов отмечался на 2–3 сутки после заключительного этапа коррекции порока, нормализация показателя происходила на 15–21 сутки после операции. После первичной абдоминопластики у пациентов с омфалоцеле малых и средних размеров значения суточного диуреза не отличались от пациентов после двухэтапной коррекции, однако длительность стимуляции была существенно ниже – $3,2 \pm 0,7$ суток ($U=1,5$; $p=0,03$).

Также для оценки висцеро-абдоминальной диспропорции и угрозы развития компартмент-синдрома оценивались маркерные параметры ИВЛ: среднее PEEP и Pins.

В нашем ретроспективном исследовании у оперированных пациентов параметры ИВЛ в послеоперационном периоде были «мягкие»: РЕЕР составляло 4,0–4,5, P_{ins} менее 25, что свидетельствовало об отсутствии критического повышения внутрибрюшного давления. В послеоперационном периоде длительность кардиотонической поддержки составила в среднем 4,9 дней (от 1 до 11 дней).

Согласно данным всемирного сообщества по изучению абдоминального компартмент-синдрома, значения внутрибрюшного давления для детей не должны превышать 10 мм рт. ст. (13,5 см вод. ст.). Для мониторинга этого показателя мы применяли измерение давления в мочевом пузыре. По нашим данным, при первичной абдоминопластике в группе пациентов с омфалоцеле малых и средних размеров внутрипузырное давление в раннем послеоперационном периоде не превышало 12 см вод. ст. У 2 пациентов с дефектом больших размеров после второй операции пластики передней брюшной стенки давление в первые 3 суток составляло 16–17 см вод. ст., после чего нормализовалось в референсные значения. Для комплексной оценки нарушений гемодинамики, а в частности венозного возврата, необходимо также проводить мониторинг центрального венозного давления. У пациентов с двухэтапным закрытием дефекта вправление органов в брюшную полость сопровождалось кратковременным повышением ЦВД до 15 мм рт. ст. Нормализация давления происходила к 3–4 суткам послеоперационного периода и к моменту второй операции сохранялось в диапазоне 11–12 мм рт. ст.

Косметический результат хирургического лечения пациентов с омфалоцеле был удовлетворительный. При контрольных осмотрах через 3 и 6 месяцев после операции у двух пациентов с омфалоцеле больших размеров выявлена вентральная грыжа в верхней трети раны, что связано с гипоплазией мышц передней брюшной стенки в этих критических точках. Одному из них потребовалось выполнение пластики дефекта с применением ксеноперикарда «Биокард». Летальных исходов не было.

Заключение. Первичная абдоминопластика является операцией выбора в лечении новорожденных с омфалоцеле малых и средних размеров.

Способ двухэтапного хирургического лечения омфалоцеле больших размеров обеспечивает равномерное постепенное вытяжение мышечно-апоневротического слоя передней брюшной стенки и кожи, что позволяет закончить хирургическую коррекцию порока к 7–8 суткам жизни ребенка.

Для своевременной диагностики и профилактики развития абдоминального компартмент-синдрома в послеоперационном периоде необходима многокомпонентная модель оценки внутрибрюшного давления и рисков его повышения.

Литература

1. Akinkuotu, A.C. Giant omphaloceles: surgical management and perinatal outcomes / A.C. Akinkuotu [et al.] // J. Surg. Res. – 2015. – Vol. 198. – №2. – P. 388–92.
2. Buinewicz, J., Laub, D.Jr. Giant omphalocele treated with intramuscular tissue expansion / J. Buinewicz, D.Jr. Laub // Eplasty. – 2014. – Vol. 14. – ic3.
3. van Eijck, F.C. Past and current surgical treatment of giant omphalocele: outcome of a questionnaire sent to authors / F.C. van Eijck [et al.] // J. Pediatr. Surg. – 2011. – Vol. 46. – №3. – P. 482–8.
4. Patkowski, D. Active enlargement of the abdominal cavity – a new method for earlier closure of giant omphalocele and gastroschisis / D. Patkowski [et al.] // Eur. J. Pediatr. Surg. – 2005. – Vol. 15. – №1. – P. 22–5.
5. Mack, A.J., Rogdo, B. Giant omphalocele: current perspectives / A.J. Mack, B. Rogdo // Research and Reports in Neonatology. – 2016. – Vol. 6. – P. 33–9.
6. Lee, S.L. Initial nonoperative management and delayed closure for treatment of giant omphaloceles / S.L. Lee [et al.] // J. Pediatr. Surg. – 2006. – Vol. 41. – №11. – P. 1846–9.
7. van Eijck, F.C. Closure of giant omphaloceles by the abdominal wall component separation technique in infants / F.C. vanEijck [et al.] // J. Pediatr. Surg. – 2008. – Vol. 43. – №1. – P. 246–50.
8. Mocanu, R.A. Avoiding high pressure abdominal closure of congenital abdominal wall defects – one step further to improve outcomes / R.A. Mocanu [et al.] // Children. – 2023. – Vol. 10. – №8. – P. 1384.

EXPERIENCE IN MANAGEMENT OF OMPHALOCELE IN NEWBORNS

Zapalianski A.V., Novoseltseva Y.A.

*Republican scientific and practical center of pediatric surgery,
Department of pediatric surgery, Belarusian State Medical University,
Minsk, Republic of Belarus*

Omphalocele is one of the most common congenital abdominal wall defects. The management of patients with giant omphalocele remains a difficult problem. The size of the defect and the severity of the associated anomalies determine the overall morbidity and mortality. The purpose of this study is to carry out an analysis and comparative assessment of the effectiveness of surgical treatment of 10 newborns with different size of omphalocele and to determine the dependence of outcomes on the presence of viscerο-abdominal disproportion. Primary abdominoplasty was performed in 6 patients with small and medium-sized omphalocele. In 4 patients with giant omphalocele, two-stage surgical correction was performed using an active traction system. There were no fatal outcomes. The aesthetic result of the treatment was satisfactory. Multicomponent assessment of intra-abdominal pressure in the postoperative period helps to prevent the development of severe postoperative complications.

Keywords: omphalocele, abdominoplasty, newborn.

Поступила 15.09.2024

УДК 616.831/.832-008.6-056.7

<https://doi.org/10.63030/2307-4795/2024.17.P.09>

СИНДРОМ ЛЕЯ – ПОДОСТРАЯ НЕКРОТИЗИРУЮЩАЯ ЭНЦЕФАЛОМИЕЛОПАТИЯ (КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ)

Зиновкина Н.С.

*Учреждение здравоохранения
«Могилевская областная детская больница»,
г. Могилев, Республика Беларусь*

Резюме. Синдром Лея (СЛ) представляет собой системное митохондриальное заболевание, вызванное мутациями в генах, отвечающих за синтез полипептидов, входящих в состав комплексов дыхательной цепи митохондрий, а также белков, участвующих в процессе их сборки. Клиническая дифференциальная диагностика митохондриальных дефектов является одной из самых сложных в детской неврологии. В этой статье рассматривается случай клинического наблюдения ребенка с диагнозом подострой некротизирующей энцефаломиелопатии. Описаны клинические симптомы заболевания, а также результаты лабораторных и инструментальных исследований, которые были выполнены для уточнения диагноза.

Ключевые слова: синдром Лея, подострая некротизирующая энцефаломиелопатия, митохондриальные заболевания.

Введение. СЛ, также известный как подострая некротизирующая энцефаломиелопатия, болезнь Лея или болезнь Ли, представляет собой системное

митохондриальное заболевание. Оно обусловлено мутациями в генах, которые кодируют полипептиды комплексов дыхательной цепи митохондрий, а также белков, участвующих в их сборке на внутренней поверхности митохондриальной мембраны [1].

Данный синдром был впервые описан в 1951 году. При этом заболевании наблюдаются двусторонние поражения, включая очаги некроза и глиоза, а также прорастание сосудов в таких структурах, как ствол мозга, зрительный бугор, базальные ганглии, мозжечок и спинной мозг. Распространенность заболевания при рождении ребенка составляет примерно 1 на 36 тысяч случаев [2].

СЛ является генетически гетерогенным заболеванием, которое может наследоваться по нескольким механизмам: аутосомно-рецессивному, митохондриальному и X-сцепленному рецессивному. При аутосомно-рецессивном наследовании ребенок заболевает, если получает от обоих родителей по одной копии мутантного гена, при этом сами родители являются бессимптомными носителями. При митохондриальном типе наследования все дети больной матери будут подвергнуты заболеванию, в то время как дети больного отца и здоровой матери будут здоровы. При X-сцепленной рецессивной форме заболевания имеется дефект в одном из генов, расположенных на половой X-хромосоме. У женщин-носителей мутантного гена сыновья заболевают в 50 % случаев, тогда как дочери могут заболеть только в том случае, если болен их отец. Эти механизмы наследования подчеркивают сложность генетической предрасположенности к СЛ и необходимость внимательного генетического консультирования семей, у которых есть случаи данного заболевания [3].

Дебют СЛ обычно происходит в раннем детском возрасте и сопровождается прогрессирующими неврологическими расстройствами. К основным симптомам относятся мышечная гипотония (приводит к потере ранее приобретенных психомоторных навыков), судороги (проявляются в виде миоклоний), расстройства мозжечковой и экстрапирамидной систем (происходит нарушение координации и движений). Также характерен лактат-ацидоз, что указывает на метаболические нарушения, и специфические нейрорадиологические изменения, выявляемые при магнитно-резонансной томографии (МРТ) головного мозга. Прогрессирование заболевания обычно происходит постепенно, часто усугубляясь после перенесенных интеркуррентных заболеваний, что может служить триггером для ухудшения состояния [3].

Неврологические расстройства чаще всего развиваются постепенно, но в редких случаях могут проявляться остро. Если заболевание начинается на первом году жизни, то ребенок теряет ранее приобретенные психомоторные навыки, отмечается пониженный мышечный тонус, появляются проблемы со вскармливанием (слабость сосания, отказ от пищи, необъяснимые рвоты), повышенная возбудимость или наоборот сонливость, эпилептические судороги чаще всего возникают миоклонические [4].

При начале заболевания на втором году жизни основными симптомами являются задержка моторного развития, мозжечковые расстройства, утрата ранее приобретенных навыков. С течением времени к этим симптомам добавляются генерализованные эпилептические приступы, дыхательные расстройства (эпизоды апноэ, которые могут ухудшаться во время инфекционных заболеваний), наружная офтальмоплегия, спонтанный нистагм, бульбарный синдром и экстрапирамидные расстройства в виде дистонии и неконтролируемых движений [5].

На сегодняшний день этиотропное лечение СЛ отсутствует. В связи с этим основное внимание уделяется патогенетическому и симптоматическому лечению. Терапия включает использование энерготропных препаратов: кофакторы энергетического обмена (витамины группы В, рибофлавин (В2), L-карнитин) – помогают улучшить метаболизм клеток, антиоксиданты (витамины С и Е) – защищают клетки от окислительного стресса, а также вещества, переносящие электроны (коэнзим

Q10 и янтарная кислота) – участвуют в энергетическом обмене и помогают улучшить функцию митохондрий [6].

Разнообразие клинической картины характерно для СЛ, что делает диагностику митохондриальных заболеваний одной из самых трудных для врача-невролога.

Цель работы: изучить клинические проявления заболевания, результаты лабораторных и инструментальных данных у пациента с СЛ.

Материалы и методы. Описан клинический случай СЛ у мальчика 1 года 3 месяцев. Применены методы клинико-неврологического, инструментального обследования и молекулярно-генетического исследования.

Результаты и их обсуждение. Пациент Р. поступил впервые в отделение медицинской реабилитации для лечения детей раннего возраста с поражением ЦНС с нарушением функции опорно-двигательного аппарата УЗ «Могилевская областная клиническая больница» в возрасте 1 года 3 месяцев с жалобами на задержку в приобретении моторных навыков: голову удерживает с 5 месяцев, переворачивается на живот с 6–6,5 месяцев, сидит при поддержке, ползает с 10 месяцев, встает у опоры с 1 года, не ходит.

Из анамнеза: первая беременность и первые роды, которые завершились на 41-й неделе. Во время беременности наблюдались осложнения, такие как угроза прерывания и гидронефроз. При рождении вес ребенка составил 3140 г, оценка по шкале Апгар составила 8/8 баллов. УЗИ головного мозга, проведенное в родильном доме, не выявило патологий. Ребенок находился на грудном вскармливании до одного года. Наблюдался амбулаторно у невролога с диагнозом: задержка темпов моторного развития. Амбулаторно получал массаж, лечебную физическую культуру. Улучшения не выражены. Сопутствующий диагноз: низкорослость смешанного генеза. Пупочная грыжа.

При поступлении в отделение неврологический статус ребенка был следующим: находился в сознании, проявлял активность и эмоциональную лабильность. Лицо мальчика имело гипомимичный характер, но он хорошо ориентировался в окружающей обстановке. Общемозговых и менингеальных симптомов не наблюдалось. Череп округлой формы, окружность головы – 45,8 см. Зрачки D=S, реакция на свет сохранена. Взгляд фиксирует, прослеживает. Глазодвигатели в норме. Нистагма нет. Звук в пространстве локализует. В речи лепет. Игрушками интересуется, манипулирует симметрично. Судорог и судорожной готовности на момент осмотра не отмечалось. Мышечный тонус дистоничен с тенденцией к снижению, опора снижена. В положении на животе удерживает голову. Группируется на высокие руки. Присаживается, сидит самостоятельно, недлительно, неуверенно, спина «круглая», встает у опоры, не ходит.

В соматическом статусе ребенка отмечается низкое и дисгармоничное физическое развитие, масса тела составляет 7740 г, а рост – 70 см. Кожные покровы смуглые и чистые, гипопигментация не выявлена, однако подкожно-жировой слой развит недостаточно. Частота дыхания составляет 26 в минуту. При аускультации легких дыхание везикулярное, хрипов не обнаружено. Тоны сердца приглушены, частота сердечных сокращений – 124 удара в минуту. Живот мягкий, безболезненный при пальпации. Печень по краю реберной дуги. Селезенка не увеличена. Стул и мочеиспускание соответствует норме. В обследовании значимых изменений не выявлено. Проводился курс реабилитации. Ребенок направлен к генетику для дообследования с целью исключения митохондриальных заболеваний.

Через 2 недели ребенок поступает в экстренном порядке в отделение анестезиологии и реанимации УЗ «Могилевская областная детская больница». Состояние пациента Р. при поступлении крайне тяжелое, сознание по шкале комы Глазго – 8 баллов, ребенок мраморный, выраженный периоральный акроцианоз, кожные покровы холодные, сухие. Редкое неэффективное спонтанное дыхание.

Температура тела 35,5 °С, SpO₂ 83 %. Частота сердечных сокращений 154 в минуту, артериальное давление 115/70 мм. рт. ст. Мальчик заинтубирован и переведен на искусственную вентиляцию легких.

Из анамнеза жалобы родителей: ребенка покормили кашей. Через 30 минут мальчик перевернулся на живот. Мать увидела, что ребенок закатил глаза, обмяк и побледнел, взяла на руки вертикально и сразу его вырвало желудочным содержимым, после чего стал вялый, появился цианоз носогубного треугольника.

В динамике состояние пациента Р. оценивалось как нестабильное и тяжелое, при поступлении было отмечено повышение уровня лактата до 12,5 ммоль/л, однако в дальнейшем уровень лактата снизился до нормы. Результаты стационарных обследований:

Общий анализ крови – выявлен лейкоцитоз с повышением палочкоядерных и сегментоядерных нейтрофилов;

Биохимический анализ крови: отмечена гиперлактатемия и повышение С-реактивного белка;

Компьютерная томография головного мозга: патологических изменений со стороны головного мозга не выявлено;

Компьютерная томография грудной клетки: признаки двусторонней полисегментарной пневмонии;

Электроэнцефалограмма: в доступной для расшифровки участках диффузные изменения энцефалограммы с наличием медленных волн амплитудой до 200 мкВ в лобно-центральных отведениях справа;

Электрокардиограмма: ухудшение процессов реполяризации в миокарде желудочков. Признаки удлинения электрической систолы желудочков. Далее улучшилась электрическая систола желудочков, синусовая тахикардия;

Ультразвуковое исследование сердца с тканевым доплеровским исследованием: снижение глобальной сократительной способности миокарда левого и правого желудочка (фракция выброса – 54 %, фракция укорочения – 27 %, TAPSE 0,98 см). Расширение полости левого желудочка. Открытое овальное окно на фоне аневризматической деформации межпредсердной перегородки. Минимальное количество жидкости в полости перикарда. Регургитация: аортальная минимальная (непостоянная), митральная – 1 степени, трикуспидальная – 1 степени. Дополнительные хорды в полости левого желудочка.

Через 1 неделю выполнен контроль ультразвукового исследования сердца с тканевым доплеровским исследованием – положительная динамика фракции выброса – 77 %, фракции укорочения – 44 %. Заключение: диагностирована диастолическая дисфункция миокарда левого желудочка. Также выявлены следующие степени регургитации: митральная – 1–2 степени, регургитация с клапана легочной артерии 1 степени, трикуспидальная – 1 степени. Дополнительная хорда в полости левого желудочка.

Назначено лечение, включающее антибактериальную терапию, поддержку сердечной деятельности с помощью кардиотоников, гормональную терапию, применение кофакторов для энергообмена и симптоматическое лечение.

В ходе лечения состояние ребенка с выраженной положительной динамикой. Судорог и судорожных эквивалентов за время госпитализации не отмечалось. Через 11 дней пациент Р. переведен из отделения анестезиологии и реанимации в общесоматическое отделение. При поступлении в отделение общее состояние мальчика оценивалось как средней степени тяжести. Это было связано с выраженной мышечной гипотонией и задержкой психомоторного развития.

В соматическом статусе ребенка наблюдаются следующие показатели: физическое развитие выражено низко, дисгармоничное, масса тела составляет 8500 г,

окружность головы – 70 см. Кожные покровы смуглые, чистые, с мраморным рисунком. Конечности на ощупь прохладные, кожная складка расправляется мгновенно, недостаточное развитие подкожно-жирового слоя. Частота дыхания составляет 28 в минуту, при аускультации дыхание в легких жесткое, хрипов не выявлено. Тоны сердца приглушены, частота сердечных сокращений – 128 ударов в минуту. Живот мягкий, безболезненный при пальпации. Печень выступает из-под края реберной дуги на 1 см. Селезенка не увеличена. Стул и мочеиспускание – без патологических особенностей.

Неврологический статус: мальчик вялый, сонливый, в сознании. Эмоциональная сфера несколько обеднена, лицо гипомимичное. Голос тихий. Общемозговых, менингеальных симптомов нет. Зрачки D=S, реакция на свет сохранена. Взгляд фиксирует, прослеживает. Звук в пространстве локализует. Глазные щели полуптоз (впервые отмечен), симметричны. Корнеальный и конъюнктивальный рефлекс сохранены. Нистагма нет. При глотании периодически поперхивается, акт сосания слабый. Глоточный и небный рефлекс снижены. В речи единичные слоги (мало). Игрушками интересуется, манипулирует симметрично, быстро отвлекается. Мышечный тонус дистоничен с тенденцией к снижению, опора снижена. Сухожильно-периостальные рефлекс с рук и ног симметричны (D=S). Ребенок способен самостоятельно переворачиваться и удерживать голову в положении на животе, группируется на высокие руки. Однако он не присаживается, не сидит самостоятельно и не встает у опоры. Также отмечается, что пациент Р. не удерживает голову и не переворачивается.

Учитывая клиническо-неврологическую картину заболевания, было заподозрено наличие митохондриального заболевания – пациент направлен к генетику. В этот период ребенку на базе РНПЦ «Мать и дитя» было проведено МРТ головного мозга – выявлены МР-признаки дисметаболического нейродегенеративного заболевания.

Получен результат молекулярно-генетического исследования: установлен вариант нуклеотидной замены гена SURF1 с. 845delCT в гомозиготном состоянии. Проведена молекулярно-генетическая диагностика СЛ – установлен вариант нуклеотидной замены гена SURF1 с. 845delCT в гетерозиготном состоянии.

В данном случае мы обратили внимание на основные клинические проявления митохондриальных заболеваний:

1. Поражение нервной системы с развитием респираторного и нейродистресс-синдромов, нарушения психического и статико-моторного развития, включая регресс приобретенных навыков, появлением миоклонических судорог, атаксии, спастичности или атонии, птоза и наружной офтальмоплегии, гемипарезов, периферической нейропатии, парезов.

2. Птоз является ранним и типичным симптомом, часто наблюдаемым симметрично и билатерально. С течением времени медленно развивается ограничение движений глазных яблок, что ведет к полной наружной офтальмоплегии. Также может присоединиться кардиомиопатический синдром, который имеет тенденцию к неуклонному прогрессированию. В дальнейшем наблюдается атрофия мышц рук, а затем и ног, что указывает на развитие миопатии, которая имеет характерное направление прогрессирования – сверху вниз [7].

3. Лечение подострой некротизирующей энцефаломиелопатии и ее неврологических проявлений основывается на принципах симптоматической терапии, направленной на улучшение состояния пациента и поддержание его качества жизни. Важно соблюдать режим питания, избегая длительных промежутков между приемами пищи, чтобы дети не испытывали голода. В остром периоде важно обеспечить частое кормление и обильное питье. Регулярные приемы пищи помогают поддерживать уровень энергии. Рекомендуется снизить потребление жиров до 15–20 % от общей

калорийности рациона, что может помочь снизить нагрузку на организм. В то же время следует увеличить квоту углеводов до более чем 60 % по калорийности.

4. Для замедления атрофических процессов в мышечной ткани необходима физическая активность. Дополнительное введение глюкозы, в том числе парентерально, может быть рекомендовано для обеспечения быстрого поступления энергии, особенно если пациент испытывает трудности с приемом пищи. Также возможно назначение препаратов, направленных на коррекцию энергетического дефекта – метаболическая терапия: L-карнитин, тиамин, витамин Е, коэнзим Q10, цитофлавин, биотин – курсами длительно до 2–3 месяцев. Следует избегать препаратов, угнетающих функцию митохондрий, таких как солей вальпроовой кислоты барбитуратов.

Заключение. Диагноз митохондриальных заболеваний является одним из самых сложных в детской неврологии. Синдром СЛ на сегодняшний день характеризуется трудно контролируемым и неуклонно прогрессирующим течением, что часто приводит к летальному исходу в раннем возрасте. Ранний дебют заболевания, полиморфизм клинических проявлений, а также обязательное поражение нервной и мышечной систем могут служить основанием для подозрения на СЛ. Однако окончательно подтвердить диагноз можно только с помощью молекулярно-генетического обследования, которое позволяет выявить специфические мутации, связанные с митохондриальными расстройствами.

Литература

1. Лепесова, М.М., Нукебаева, Ж.М., Султамуратова Ф.Б. Синдром Лея подострая некротизирующая энцефаломиелопатия. Сложный клинический случай / М.М. Лепесова [и др.] // Наука о жизни и здоровье. – 2020. – №4. – С. 32–36. – doi:10.24411/1995-5871-2020-10120.
2. Аверина, О.А., Кузнецова, С.А., Пермяков, О.А., Сергиев, П.В. Животные модели митохондриальных заболеваний, вызванных мутациями в ядерных генах / О.А. Аверина [и др.] // Acta Naturae (русскоязычная версия). – 2023. – Т. 15. – №4. – С. 4–22. – doi: 10.32607/actanaturae.25442.
3. Самойленко, И.Г., Хапченкова, Д.С., Ткаченко, Е.В., Соколова, Ю.В. Клинический случай синдрома Лея у ребенка раннего возраста / И.Г. Самойленко [и др.] // Международный неврологический журнал. – 2017. – Т. 87. – №1. – С. 123–127.
4. Шишкина, Е.В., Базилевская, Т.Н., Новикова, И.В., Леонова, И.В., Астанина, Ю.Г., Ческидова, И.И., Маисенко, Д.А. Семейные случаи подострой некротизирующей энцефаломиелопатии (Синдрома Ли) / Е.В. Шишкина [и др.] // РМЖ. Мать и дитя. – 2021. – Т. 14. – №4. – С. 371–375.
5. Онегин, Е.В., Бердовская, А.Н., Домаренко, Т.Н., Данилова, Г.С., Мотюк, И.Н. Подострый некротизирующий энцефаломиелит. Клинические наблюдения / Е.В. Онегин [и др.] // Вестник Витебского государственного медицинского университета. – 2016. – Т. 15. – №1. – С. 77–84.
6. Прыгунова, Т.М., Радаева, Т.М., Степанова, Е.Ю. Митохондриальные заболевания в детской неврологической практике (клиническое наблюдение) / Т.М. Прыгунова [и др.] // Медицинский альманах. – 2014. – Т. 33. – №3. – С. 84–87.
7. Овчинникова, В.О., Котов, А.С., Пантелеева, М.В., Мухина, Е.В. Энцефалопатия Вернике в сочетании с острой полиневропатией под маской демиелинизирующего заболевания у подростка с расстройством пищевого поведения / В.О. Овчинникова [и др.] // Русский журнал детской неврологии. – 2024. – Т. 19. – №1. – С. 54–60. – doi: 10.17650/2073-8803-2024-19-1-54-60.

LEIGH SYNDROME IS SUBACUTE NECROTIZING ENCEPHALOMYELOPATHY (A CLINICAL CASE)

Zinovkina N.S.

*Mogilev Regional Children's Hospital,
Mogilev, Republic of Belarus*

Leigh syndrome is a systemic mitochondrial disease caused by mutations in the genes responsible for the synthesis of polypeptides that are part of the complexes of the mitochondrial respiratory chain, as well as proteins involved in the process of their assembly.

The clinical differential diagnosis of mitochondrial diseases is one of the most difficult in pediatric neurology. This article examines a case of clinical observation of a child diagnosed with subacute necrotizing encephalomyelopathy. The clinical symptoms of the disease are described, as well as the results of laboratory and instrumental studies that were conducted to clarify the diagnosis.

Keywords: Leigh syndrome, subacute necrotizing encephalomyelopathy, mitochondrial diseases.

Поступила 30.09.2024

УДК 616.35-007-089-053.2

<https://doi.org/10.63030/2307-4795/2024.17.P.10>

ОПЫТ ХИРУРГИЧЕСКОГО ЛЕЧЕНИЯ ДЕТЕЙ С АНОРЕКТАЛЬНЫМИ ПОРОКАМИ РАЗВИТИЯ

Кандратьева О.В.¹, Аверин В.И.², Заполянский А.В.¹, Коростелев О.Ю.¹

¹ *Государственное учреждение*

«Республиканский научно-практический центр детской хирургии»,

² *Учреждение образования*

«Белорусский государственный медицинский университет»,

г. Минск, Республика Беларусь

Резюме. В статье приведен анализ хирургической коррекции пациентов детского возраста с аноректальными пороками развития (АПР) в Республиканском научно-практическом центре детской хирургии за период с 2016 по январь 2024 годы, где было пролечено 187 детей с различными формами мальформации. Одноэтапная заднесагиттальная проктопластика выполнена 43 пациентам в возрасте от 0 суток до 6 месяцев. Традиционным трехэтапным методом оперировано 144 детей. Период наблюдения за детьми в послеоперационном периоде составил от 3 месяцев до 1 года. Исходя из полученных данных, сделан вывод, что выбор тактики в неонатальном периоде определяется видом порока и общим состоянием пациента, а минимальная заднесагиттальная проктопластика у детей с низкими формами АПР является операцией выбора.

Ключевые слова: аноректальные пороки развития, заднесагиттальная проктопластика, одноэтапная аноректопластика.

Введение. В последние годы в детской хирургии достигнуты значительные успехи в лечении детей с аноректальными пороками развития (АПР) благодаря внедрению современных методов хирургической коррекции. Несмотря на это, выбор оптимального вида оперативного лечения детей с аноректальной мальформацией остается актуальной темой на этапе современной хирургии. По данным различных авторов, частота ассоциации АПР с пороками развития других органов и систем варьируется от 4 % до 55 % [2–4]. Актуальность обусловлена не только высокой частотой встречаемости порока – 2–6 на 10000 новорожденных, но и отсутствием единой тактики хирургической коррекции при различных видах порока, большим количеством неудовлетворительных результатов в послеоперационном периоде [1]. Соответственно, метод выбора коррекции некоторых форм аноректальных мальформаций остается неоднозначным.

При УЗИ исследовании плода признаки АПР можно обнаружить лишь у 10–20 % плодов в третьем триместре беременности, и в большинстве случаев при высоких формах атрезии – определяются косвенные признаки низкой кишечной непроходимости.

Основной задачей радикальной операции является низведение прямой кишки в центр мышечного комплекса для обеспечения нормальной функции прямой кишки. Многие авторы не зависимо от типа порока выполняют аноректопластику с наложением превентивной колостомы (трехэтапная коррекция), снижая риск инфекционных осложнений со стороны промежности [5].

Операцией выбора для низких форм порока, на наш взгляд, является одноэтапная аноректопроктопластика с использованием заднесагиттального доступа (ЗСАП), впервые предложенным Питером Деврисом и Альберто Пенья в 1982 году, который обеспечивает четкую визуализацию анатомических структур промежности, обеспечивает легкую мобилизацию терминального отдела толстой кишки, а также позволяет избежать повреждения нервных сплетений и органов малого таза [5].

Цель исследования: определение оптимального вида хирургической коррекции при различных формах АПР.

Материал и методы. За период с 2016 года по январь 2024 года в Республиканском научно-практическом центре детской хирургии выполнено 187 проктопластик у детей с различными формами АПР.

В зависимости от анатомического варианта порока выполнялись первичная проктопластика, заднесагиттальная и брюшно-промежностная проктопластики с наложением превентивной колостомы (табл. 1).

Таблица 1 – Распределение по типу оперативного вмешательства

Вид операции	Первичная проктопластика	Трехэтапное лечение		Повторные реконструктивные операции
		Заднесагиттальная проктопластика	Брюшно-промежностная	
Количество (n / %)	43 / 23,0 %	130 / 69,5 %	8 / 4,2 %	6 / 3,2 %

В 43 случаях с низкими формами АПР (12 мальчиков и 31 девочка) выполнена одноэтапная проктопластика без наложения превентивной сигмостомы.

Ретроспективно стремились классифицировать все пороки в соответствии с Международной Krickenbeck-классификацией. Данные по распределению пациентов по полу и виду порока представлены в таблице 2.

Таблица 2 – Характеристика оперированных пациентов

Девочки	94 / (50.2 %)
Мальчики	93 / (49.8 %)
Ректопромежностный свищ	95 / (50.8 %)
Ректovesибулярный свищ	29 / (15.5 %)
Ректоуретральный свищ	32 / (17.1 %)
Атрезия без свища	17 / (9.09 %)
Стеноз анального отверстия	5 / (2.67 %)
Ректovesикальный свищ	3 / (1.6 %)
Стеноз	2 / (1.06 %)
Ректovesлагалищный	1 / (0.53 %)
Редкие формы	3 / (1.6 %)

Минимальный возраст на момент аноректопластики составил 1-е сутки жизни, максимальный – 13 лет. Оперативное вмешательство выполнялось после комплексного диагностического скрининга (общеклинические анализы, УЗИ, рентгенография, эхокардиография, ирригография, ирригоскопия), исключения сопутствующей патологии и тщательной подготовки толстой кишки при наличии свища. Основным методом диагностики порока у новорожденных являлся осмотр промежности. При атипичных вариантах, вторичных изменений со стороны промежности после уже выполненных проктопластик, выполнялся обязательный осмотр промежности с электростимулятором для миоидентификации наружного мышечного комплекса.

Первую группу составили 144 пациента, когда применялась тактика трехэтапного лечения. Первым этапом выполнялось выведение превентивной сигмостомы в 1–3 сутки жизни новорожденного. Наиболее оптимальным вариантом, на наш взгляд, является двойная сигмостома с выведением её в левом мезогастрии, на 5–7 см сигмовидной кишки от переходной складки брюшины. Двойная сигмостома отличается простотой формирования, удобством ухода и применения калоприемника, отсутствием заброса в дистальную стому, легкостью закрытия и косметичностью (рис. 1).



Рисунок 1 – Двойная сигмостома у новорожденного

Во вторую группу вошли 43 пациента, оперированные в один этап. Всем выполнена аноректопластика с использованием заднесагиттального доступа по методике Alberto Pena. Выполнялся минимальный доступ на промежности, заканчивающийся в пределах задней порции наружного сфинктера.

Оценивались ранние и отдаленные (до 1 года) результаты лечения с акцентом на косметический и функциональный результаты.

Результаты. В большинстве случаев диагноз установлен в роддоме в течение первых суток после рождения (69 %), в 4 случаях диагноз при полной атрезии установлен на 2–3 сутки жизни, а у 54 детей с АПР со свищом на промежность диагноз установлен в первые 1–3 года. Все это говорит об отсутствии настороженности

в диагностике АПР со стороны неонатологов. Наиболее частое количество диагностических ошибок встречаются у детей с ректопромежностным свищом. На наш взгляд, это связано с тем, что прямая кишка практически полностью расположена в пределах наружного сфинктера. В норме анальное отверстие у доношенного новорожденного ребенка расположено в середине линии, соединяющей седалищные бугры, и пропускает катерер Фоллея 14 FR. Все пациенты с подозрением на ректопромежностный свищ обследованы с применением электростимулятора. В нашем центре это наиболее часто встречающийся вид порока – 95 детей, что составило 50,8 %.

Атрезии ануса без свища была диагностирована у 17 детей, причем в 41 % отмечается ассоциация с синдромом Дауна (7 детей). При первичном осмотре у данной группы пациентов выполняется тщательный осмотр промежности с оценкой выраженности анальной ямки, гиперпигментации кожи, радиальной складчатости кожи в проекции наружного сфинктера, что может косвенно указывать на уровень атрезии. Так же следует помнить о возможном прокрашивании меконием к концу первых суток жизни точечного свища как на промежности, так и по ходу к корню мошонки и полового члена (рис.2).



Рисунок 2 – Новорожденный мальчик с ректопромежностным свищом, который прокрасился к концу третьих суток жизни

Ключевым методом диагностики атрезии без свища на промежности являлось рентгенологическое исследование в положении на животе с приподнятым тазом (prone-position) (рис.3).

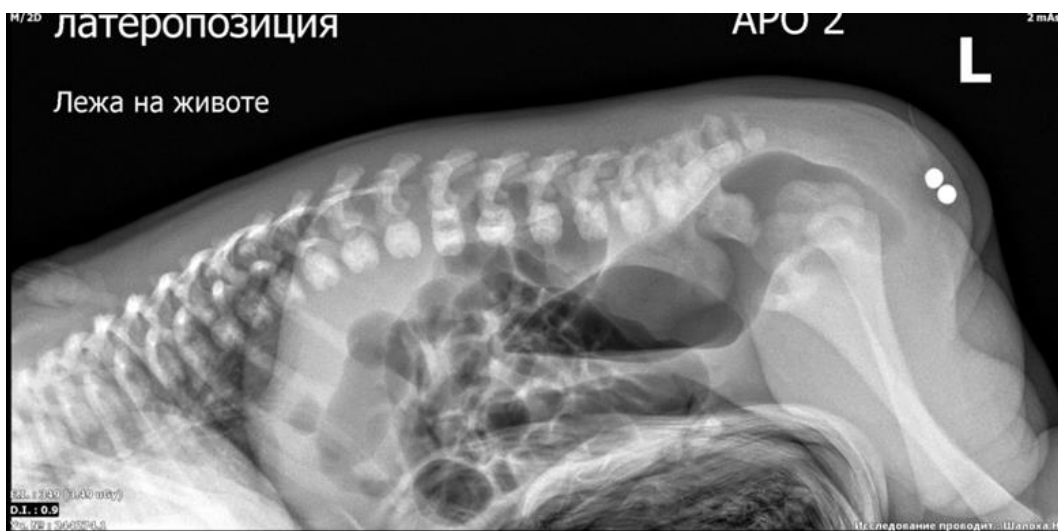


Рисунок 3 – Рентгенография новорожденного ребенка в prone – position

Необходимо отметить, что рентгенологическое исследование проводили не ранее, чем через 18–24 часов после рождения ребенка (снимки, выполненные в более ранние сроки, могут создать ложное впечатление о высокой атрезии прямой кишки и диктовать необходимость колостомии).

В последние несколько лет внедряем ультразвуковое исследование промежности для определения уровня атрезии и наличия свища, либо сопутствующей патологии, в т.ч. со стороны промежности (рис. 4).



Рисунок 4 – Липома промежности у мальчика с атрезией прямой кишки

Показаниями для выполнения одноэтапной коррекции АПР были: промежностный свищ, атрезия ануса без свища с расстоянием от слепого мешка прямой кишки до кожной метки менее 10 мм, отсутствие тяжелых сопутствующих пороков развития, общее стабильное состояние пациента. При других формах АПР оперативное вмешательство выполнялось в три этапа: колостомия, проктопластика, закрытие колостомы. У 8 пациентов с высокой атрезией прямой кишки выполнялась заднесагиттальная проктопластика с брюшно-промежностным доступом (в том числе у 2-х пациентов с лапароскопической мобилизацией и отсечением свища): 3 пациентов с ректовезикальным свищом, 5 пациентов с коротким дистальным участком толстой кишки и невозможностью его низведения на промежность.

У 35 пациентов на линию швов на промежности дополнительно наносился медицинский клей Indermil для защиты послеоперационной раны и уменьшения необходимости в частых перевязках. В послеоперационном периоде пациенты получали антибиотики широкого спектра действия, мочевого катетер сохраняли в течение 5–7 дней. Всем детям выполнялось плановое бужирование анального канала через 2–3 недели после проктопластики по разработанной схеме.

Осложнения. Интраоперационных осложнений не было. Раневая инфекция с несостоятельностью раны промежности у детей, оперированных одноэтапно, отмечена у 4/43 (9,3 %) пациентов, что потребовало наложения колостомы. В 75 % случаев наличие осложнений в послеоперационном периоде связаны с отягощенным коморбидным фоном. Однако, несмотря на вторичное заживление раны, наблюдался хороший косметический и функциональный результат лечения. Операцию по закрытию колостомы выполняли после окончания бужирования ануса.

После этапной хирургической коррекции осложнения отмечены у 22 пациентов, что составило 15,2 %.

Контрольные осмотры пациентов проводились через 3, 6 и 12 месяцев после радикального оперативного лечения с оценкой функциональных и косметических результатов. У 40 пациентов, оперированных одноэтапно, жалоб со стороны родителей не было, что составило в данной группе 93 %. Во второй группе у 62,5 % (117 пациентов) родители жалоб не предъявляли и были полностью удовлетворены результатом лечения – частота дефекаций у оперированных детей соответствовала возрастной норме, каломазание отсутствовало. У 8 пациентов отмечался неудовлетворительный функциональный результат: дети нуждались в ежедневных очистительных клизмах для профилактики запора и/или каломазания. При осмотре промежности и стимуляции наружного сфинктера у 1 пациента после этапного лечения отмечена вторичная эктопия ануса, что потребовало повторной реконструктивной операции. Во всех остальных случаях (99,4 %) отмечено точное расположение прямой кишки в центре сфинктерного аппарата. Отмечался удовлетворительный косметический результат в 94 % (178 детей): рубец на коже промежности практически не различим.

Заключение

1. Выбор тактики хирургической коррекции детей с АПР определяется видом порока, наличием сопутствующей патологии, а также общим состоянием пациента.

2. Пациенты с АПР подвержены риску снижения качества жизни, которые негативно влияют на их физическое и психосоциальное здоровье. Поэтому важно постоянно совершенствовать хирургические методы лечения и методы реабилитации за данной группой пациентов, опираясь на собственный опыт, передовые научные исследования и публикации.

3. Первичная заднесагиттальная проктопластика является операцией выбора у детей с промежностным свищом и атрезией ануса без свища.

4. Ввиду особенностей строения мягких тканей у новорожденных и детей рубец со стороны промежности практически неразличим.

Литература

1. Theron, A.P., Brisighelli, G., Theron, A.E., Leva, E., Numanoglu, A. Comparison in the incidence of anorectal malformations between a first- and third-world referral center / A.P. Theron [et al.] // *Pediatr. Surg. Int.* – 2015. – 31, 759–764. [Google Scholar] [CrossRef] [PubMed].
2. Dewberry, L., Alaniz, V., Wilcox, D.T. From Prenatal Diagnosis Through Transition to Adult Care: What Everyone Should Know About Anorectal Malformations / L. Dewberry [et al.] // *Curr. Treat. Options Peds.* – 2020. – 6: 91. – <https://doi.org/10.1007/s40746-020-00194-4>.
3. Marenco, C.W. 30-day postoperative outcomes of neonatal versus delayed anoplasty for perincal and vestibular fistulas / Christopher W. Marenco [et al.] // *J. Pediatr. Surg.* – 2021. – 56 (8):1454-1458. – <https://doi.org/10.1016/j.jpedsurg.2021.04.023>.
4. Lauriti, G. One-stage repair of anorectal malformations in females with vestibular fistula: a systematic review and meta-analysis / Giuseppe Lauriti, Dacia Di Renzo, Picluigi Lelli Chiesa [et al.] // *Pediatr. Surg. Int.* – 2019. – 35 (1): 77-85. – <http://doi: 10.1007/s00383-018-4378-2>.
5. Бозоров, Ш.Т., Туракулов, З.Ш., Тошбоса, Ш.О. Оценка эффективности одноэтапной коррекции свищевых форм аноректальных пороков развития у новорожденных / Ш.Т. Бозоров. [и др.] // *Новый день в медицине.* – 2019. – №8. – С. 136–139.
6. de Vries, P.A., Peña, A. Posterior sagittal anorectoplasty/ P.A. de Vries [et al.] // *J. Pediatr. Surg.* – 1982. – 17, 638–643. [CrossRef].

EXPERIENCE IN SURGICAL TREATMENT OF CHILDREN WITH ANORECTAL MALFORMATIONS

Kandratsyeva O.V.¹, Averin V.I.², Zapalianski A.V.¹, Korostelev O.Y.¹

¹ *Republican Scientific and Practical Center for Pediatric Surgery,*

² *Belarusian State Medical University,
Minsk, Republic of Belarus*

The article provides an analysis of surgical correction of pediatric patients with anorectal malformations for the period from 2016 to January 2024. During this period, 187 children were treated at the Republican Scientific and Practical Center for Pediatric Surgery. Single-stage posterior vagittal proctoplasty was performed in 43 patients aged 0 days to 6 months. 144 children were operated on using the traditional three-stage method. The follow-up period for children in the postoperative period ranged from 3 months to 1 year. Based on the data obtained, it is concluded that the choice of tactics in the neonatal period is determined by the type of defect and the general condition of the patient, and minimal posterolateral proctoplasty in children with low forms of anorectal malformations is the operation of choice.

Keywords: anorectal malformations, posterior sagittal proctoplasty, single-stage anorectoplasty.

Поступила 30.09.2024

НОВЫЕ ПОДХОДЫ К ДИАГНОСТИКЕ И ЛЕЧЕНИЮ НЕОНАТАЛЬНОЙ ЭНЦЕФАЛОПАТИИ

Козловский Д.А., Девялтовская М.Г.

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

Резюме: В статье представлены данные об использовании новых методов в диагностике и лечении неонатальной энцефалопатии. В исследовании приняли участие 90 новорожденных детей в возрасте 1 и 3 месяца. Дети были распределены на 2 группы. Первая группа включала 60 младенцев с неонатальной энцефалопатией. Вторую группу составили 30 детей, не имевших неврологической патологии. В ходе исследования были установлены различия в концентрациях нейротрофина-4 и 25(OH)D в сыворотке крови, различия уровней психоневрологического развития. Определены корреляционные связи между концентрацией нейротрофина-4 в сыворотке крови и психоневрологическим развитием на различных возрастных этапах, концентрацией 25(OH)D в сыворотке крови и психоневрологическим развитием на различных возрастных этапах.

Ключевые слова: новорожденные дети, неонатальная энцефалопатия, психоневрологическое развитие, диагностика, нейротрофин-4, лечение, холекальциферол.

Введение. В детской неврологической практике одним из самых распространенных заболеваний является неонатальная энцефалопатия. Неонатальная энцефалопатия – клинический синдром нарушения неврологической функции у младенца в первые недели после рождения, проявляющийся субнормальным уровнем сознания или судорогами, часто сопровождающийся трудностями с инициацией и поддержанием дыхания, а также угнетением тонуса и рефлексов [1]. Этиология данного заболевания многообразна, однако исследования показывают, что внутриутробная гипоксия-ишемия является причиной в 60 % случаев. Важно понимать, что термин «неонатальная энцефалопатия» следует использовать, когда неизвестен определенный этиологический фактор. Термин «гипоксическая-ишемическая энцефалопатия» применяется в случае, если гипоксия-ишемия явилась основной причиной психоневрологических нарушений у новорожденного. В настоящее время не представляется возможным оценить истинную частоту неонатальной энцефалопатии среди новорожденных детей из-за отсутствия соответствующего кода в Международной классификации болезней. Частота инвалидизации у детей, перенесших перинатальные поражения центральной нервной системы, достигает 30 % в группе доношенных новорожденных и 60 % в группе недоношенных новорожденных [2]. На сегодняшний день диагностика неонатальной энцефалопатии основана преимущественно на использовании клинических методов. В лечении данной патологии у детей используются только неспецифические для заболеваний нервной системы лекарственные средства. Необходима разработка новых методов диагностики и патогенетически обоснованных подходов к терапии неонатальной энцефалопатии.

Одним из современных диагностических направлений является использование нейротрофических факторов. Нейротрофические факторы – молекулы, которые выполняют различные и важные функции в центральных и периферических нервных

тканях, опосредуя развитие клеток, их выживание и поддержание. Изменение уровня их экспрессии в организме на протяжении всей жизни связывают с неврологическими и психическими заболеваниями. В связи с этим в настоящее время актуальна оценка концентрации нейротрофических факторов в периферических образцах: крови, спинномозговой жидкости, иммунных клетках при различных патологических состояниях. Одним из множества нейротрофических факторов является нейротрофин-4. Он экспрессируется многими тканями человека и во многих зонах мозга. Его особенность заключается в предупреждении гибели двигательных нейронов в перинатальном и постнатальном периодах [3]. Последние мировые исследования показали, что высокие концентрации нейротрофина-4 в сыворотке крови способствуют восстановлению нервной системы после ишемических повреждений [4].

Актуальное терапевтическое направление в детской неврологии – использование аминокислот и витаминов. Витамин D занимает важное место в формировании нервной системы и ее реакции на действие повреждающих факторов. Различные исследования показывают низкие уровни 25-гидроксивитамина D (25(OH)D) в сыворотке крови у новорожденных детей, в том числе и у детей с перинатальной патологией нервной системы [5]. Известно, что холекальциферол способен оказывать нейропротекторный эффект через воздействие на определенные звенья патогенеза неонатальной энцефалопатии с гипоксическим компонентом. Известно, что при введении кальцитриола подавляется высокий уровень ионов кальция, который усиливает нейротоксичность. Этот эффект достигается двумя путями: кальцитриол стимулирует в мозге экспрессию парвалбумина и ингибирует экспрессию Ca^{2+} -каналов L-типа в гиппокампе. Оба процесса эффективно защищают нейроны от токсического повреждения на фоне снижения уровня кальция в клетках. Действие холекальциферола связано также с ингибированием в мозге γ -глутамилтранспептидазы – ключевого фермента метаболизма глутатиона. Повышение уровня глутатиона усиливает антиоксидантную защиту мозга. Кальцитриол способен защищать нейроны от непосредственного действия супероксида и пероксида водорода, которые оказывают негативный эффект на состояние нервной системы.

Многочисленные исследования касаются исходов и осложнений перинатальной патологии центральной нервной системы в зависимости от степени тяжести заболевания в остром периоде, ведущих клинических синдромов и морфологических изменений в церебральных структурах. Показано, что неонатальная энцефалопатия легкой степени имеет благоприятный прогноз с регрессом неврологической симптоматики без выраженных остаточных явлений. Тяжелое течение неонатальной энцефалопатии чаще имеет неблагоприятный прогноз с формированием двигательных и психических нарушений – до 70 % случаев.

Цель исследования: определить возможность использования новых современных подходов в диагностике и лечении неонатальной энцефалопатии, оценить исходы данной патологии.

Материалы и методы исследования. Объектом исследования явились новорожденные, находившиеся на стационарном лечении 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 психоневрологического состояния проведена с использованием инструкции по применению 096-1006 «Алгоритм балльной оценки и программа комплексной коррекции психоневрологических нарушений у новорожденных детей», утвержденной Министерством здравоохранения 27.04.2007 [6]. Нейросонография выполнялась с помощью цифровой цветной ультразвуковой системы SonoScap S40Pro. Определение концентрации нейротрофина-4 и 25(OH)D в сыворотке крови

осуществлены методом иммуноферментного анализа на анализаторе «Tekan». Полученные результаты обработаны с применением пакета прикладной программы «Statistica 8.0» (Лицензия № STA 862D175437Q).

Результаты и обсуждение. Первичный неврологический осмотр с оценкой показателей психоневрологического развития у детей на первом месяце жизни показал достоверные различия между двумя группами. Средний уровень психоневрологического развития у детей основной группы на первом месяце жизни был равен 60,54 % от возрастной нормы, что определяется как умеренное отставание в психоневрологическом развитии. У детей группы сравнения среднее значение данного показателя на первом месяце жизни составило 90,85 %, что соответствует возрастной норме.

При оценке показателей психоневрологического развития на третьем месяце жизни у детей основной группы и группы сравнения не наблюдалось достоверных различий. Средний уровень психоневрологического развития у детей с неонатальной энцефалопатией на третьем месяце жизни составил 89,23 %, что соответствует возрастной норме. У здоровых детей значение данного показателя было на уровне 92,64 %. Полученные результаты соответствуют нормальным значениям и свидетельствуют об отсутствии неврологических нарушений у исследуемых детей на этом возрастном этапе. В таблице 1 представлены результаты оценки уровня психоневрологического развития на первом и третьем месяцах жизни.

Таблица 1 – Уровень психоневрологического развития исследуемых детей на первом и третьем месяцах жизни

Показатель	Уровень психоневрологического развития (% от возрастной нормы)			
	Основная группа, n=60		Группа сравнения, n=30	
	1-й месяц	3-й месяц	1-й месяц	3-й месяц
Грубая моторика	40,77 %	83 %	87,62 %	91,09 %
Тонкая моторика	88,46 %	84,62 %	90,38 %	77,27 %
Перцепция	73,07 %	98,08 %	100 %	100 %
Довербальное развитие	80,77 %	100 %	96,15 %	95,45 %
Социальное развитие	92,31 %	100 %	100 %	100 %
Общий уровень развития	60,54 %	89,23 %	90,85 %	92,64 %

При определении концентрации нейротрофина-4 в сыворотке крови установлены достоверно более высокие значения у новорожденных детей основной группы по сравнению с детьми группы сравнения. На первом месяце жизни концентрация нейротрофина-4 в сыворотке крови у пациентов с неонатальной энцефалопатией составила $226,09 \pm 63,44$ пг/мл, а у здоровых детей концентрация нейротрофина-4 в сыворотке крови была на уровне $6,44 \pm 2,47$ пг/мл. Различия между группами в десятки раз свидетельствует о возможности использования этого метода в практике. На третьем месяце жизни у детей, перенесших неонатальную энцефалопатию, концентрация нейротрофина-4 в сыворотке крови снизилась и составила $57,98 \pm 28,78$ пг/мл. Но, несмотря на ее снижение и значительную положительную динамику в неврологическом статусе, она по-прежнему была выше, чем у здоровых детей, у которых результаты были на уровне $3,80 \pm 2,61$ пг/мл. Снижение данного показателя в основной группе может свидетельствовать о завершении регенеративных процессов в нервной системе после перенесенных повреждений в перинатальном периоде и являться маркером качества оказанной медицинской помощи.

С целью определения взаимосвязей между психоневрологическим развитием и концентрацией нейротрофина-4 в сыворотке крови был проведен корреляционный

анализ. Выявлена обратная корреляционная связь между уровнем нейротрофина-4 в сыворотке крови и развитием грубой моторики, социальным развитием, общим показателем психоневрологического развития 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, тонкой моторики, перцепции, общим показателем психоневрологического развития. Полученные данные подтверждают эффективность использования данного лабораторного метода в диагностике. В таблице 2 представлены результаты определения концентрации нейротрофина-4 в сыворотке крови у исследуемых детей на первом и третьем месяцах жизни.

Таблица 2 – Концентрация нейротрофина-4 в сыворотке крови на первом и третьем месяцах жизни

Возраст	Концентрация нейротрофина-4 (пг/мл)	
	Основная группа, n=60	Группа сравнения, n=30
1-й месяц	226,09±63,44	6,44±2,47
3-й месяц	57,98±28,78	3,80±2,61

Для определения возможности использования холекальциферола в лечении неонатальной энцефалопатии сначала было проведено определение концентрации 25(ОН)D в сыворотке крови у новорожденных детей на первом месяце жизни, имевших данную патологию. Среднее значение данного показателя находилось на уровне 19,47±1,25 нг/мл, что соответствует дефициту витамина D. У здоровых новорожденных детей среднее значение концентрации 25(ОН)D в сыворотке крови составило 24,06±2,93 нг/мл, что определяется как недостаточность витамина D. При повторном исследовании на третьем месяце жизни средние концентрации 25(ОН)D в сыворотке крови детей обеих групп были в пределах нормальных значений. В таблице 3 представлены результаты определения концентрации 25(ОН)D в сыворотке крови исследуемых детей на первом и третьем месяцах жизни.

Таблица 3 – Концентрация 25(ОН)D в сыворотке крови на первом и третьем месяцах жизни

Возраст	Концентрация 25(ОН)D (нг/мл)	
	Основная группа, n=60	Группа сравнения, n=30
1-й месяц	19,47±1,25	24,06±2,93
3-й месяц	44,01±6,17	49,37±4,40

С учетом полученных данных и характеристик психоневрологического развития у исследуемых детей были определены корреляции между концентрацией 25(ОН)D в сыворотке крови и уровнем психоневрологического развития. На первом месяце жизни наблюдалась прямая корреляционная связь между концентрацией 25(ОН)D в сыворотке крови и развитием грубой моторики, а также между концентрацией 25(ОН)D в сыворотке крови и общим уровнем психоневрологического развития. В зависимости от исходной концентрации 25(ОН)D в сыворотке крови исследуемым детям было рекомендовано принимать лекарственные формы холекальциферола в дозах от 500 МЕ до 2000 МЕ ежедневно.

Заключение. Результаты исследования свидетельствуют о том, что определение концентрации нейротрофина-4 в сыворотке крови можно использовать для диагностики и оценки эффективности лечения неонатальной энцефалопатии у новорожденных детей. Использование данного лабораторного анализа поможет быстрее и эффективнее проводить диагностику неонатальной энцефалопатии. Анализ содержания

нейротрофина-4 в сыворотке крови можно рекомендовать для оценки степени тяжести и прогнозирования исходов неонатальной энцефалопатии.

Исследование показало, что применение холекальциферола в качестве дополнительного компонента в лечении неонатальной энцефалопатии обеспечивает как коррекцию D-витаминного статуса, так и восстановление психоневрологических функций пациентов.

При оценке исходов неонатальной энцефалопатии у исследуемых детей установлены благоприятные исходы у большинства пациентов, что было достигнуто благодаря использованию не только классических, но и современных подходов в диагностике и лечении неонатальной энцефалопатии.

Литература

1. Козловский, Д.А. Комплексный подход в диагностике неонатальной энцефалопатии / Д.А. Козловский // Сборник материалов IX Всероссийского форума «Современная педиатрия. Санкт-Петербург – Белые ночи – 2024». – 2024 – С. 35–37.
2. Volpe, J.J. The encephalopathy of prematurity – brain injury and impaired brain development inextricably intertwined / J.J. Volpe // *Semin Pediatr Neurol.* – 2009. – 16(4):167–178. – doi: 10.1016/j.spn.2009.09.005.
3. 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.
4. Abdorreza E.M. Neuroprotective effects of pre-ischemic exercise are linked to expression of NT-3/NT-4 and TrkB/TrkC in rats / E.M. Abdorreza, Y. Mohtaram, R. Sajad, D. Abdullah, S. Mehdi, A.S. M.Gerlinde, F. Zeinab // *Brain Research Bulletin.* – 2023. – Vol. 194. – P. 54–63.
5. Al-Beltagi, M. Vitamin D status in preterm neonates and the effects of its supplementation on respiratory distress syndrome / M. Al-Beltagi, M. Rowiesha, A. Elmashad [et al.] // *Pediatr Pulmonol.* – 2020. – №55(1). – P. 108–115.
6. 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.

NEW APPROACHES TO THE DIAGNOSIS AND TREATMENT OF NEONATAL ENCEPHALOPATHY

Kozlovsky D.A., Devyaltovskaya M.G.

*Republican Scientific and Practical Center «Mother and Child»,
Minsk, Republic of Belarus*

The article presents data on the use of new methods in the diagnosis and treatment of neonatal encephalopathy. The study involved 90 newborn children aged 1 and 3 months. The children were divided into 2 groups. The first group included 60 infants with neonatal encephalopathy. The second group consisted of 30 children who did not have neurological pathology. The study revealed differences in the concentrations of neurotrophin-4 and 25(OH)D in blood serum, differences in levels of neuropsychiatric development. Correlations between the concentration of neurotrophin-4 in blood serum and neuropsychiatric development at various age stages, concentration of 25(OH)D in blood serum and neuropsychiatric development at various age stages.

Keywords: newborn children, neonatal encephalopathy, neuropsychiatric development, diagnosis, neurotrophin-4, treatment, cholecalciferol.

Поступила 30.09.2024

ДИАГНОСТИЧЕСКИЕ ВОЗМОЖНОСТИ ОПРЕДЕЛЕНИЯ ЭНДОТЕЛИНА-1 ПРИ ХРОНИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЯХ ПОЧЕК У ДЕТЕЙ

Кондратенко О.А.¹, Козыро И.А.²

¹Учреждение здравоохранения
«10-я городская детская клиническая поликлиника»,
²Учреждение образования
«Белорусский государственный медицинский университет»,
г. Минск, Республика Беларусь

Резюме. Неуклонный рост хронических заболеваний почек у детей, их частое прогрессирование до терминальной почечной недостаточности, приводящей к ранней инвалидизации пациентов уже в детском возрасте, остается одной из наиболее актуальных проблем современной педиатрии и детской нефрологии [1]. Несмотря на широкие возможности современных методов терапии, раннее выявление хронических заболеваний почек разной этиологии, замедление их прогрессирования, снижение осложнений, обусловленных почечной дисфункцией, по-прежнему требует совершенствования. В статье представлены результаты определения уровня маркера эндотелиальной дисфункции – эндотелина-1 в сыворотке крови и моче детей с хроническими заболеваниями почек для оценки возможности его использования в диагностике как гломерулярной, так и негломерулярной патологии. Установлено, что эндотелиальная дисфункция является центральным компонентом механизмов, лежащих в основе развития и поддержания хронического почечного повреждения. Исследование концентрации эндотелина-1 в сыворотке крови и моче позволит расширить диагностические возможности в выявлении хронических заболеваний почек у детей.

Ключевые слова: эндотелин-1, неиммуноопосредованные гломерулопатии, иммуноопосредованные гломерулопатии, негломерулярные заболевания, эндотелиальная дисфункция.

Введение. Эндотелины – мощные вазоконстрикторные пептиды, состоящие из 21 аминокислоты и присутствующие во многих тканях. Эндотелины выполняют множество физиологических функций и участвуют в качестве медиаторов при многих патологических состояниях. Эндотелин-1 (ЭТ-1) – самый распространенный среди эндотелинов, вырабатывается сосудистым эндотелием, а также эпителиальными клетками почек, легких и толстой кишки. Это мощный вазоконстриктор, который в том числе способствует сердечному, сосудистому и почечному воспалению, гипертрофии и фиброзу. ЭТ-1 участвует в развитии фокального сегментарного склероза при различных болезнях почек, включая диабетическую и серповидноклеточную нефропатию, а также интерстициального фиброза в почечной ткани даже при отсутствии гипертензии [2].

Связь между заболеванием почек и эндотелином-1 (ЭТ-1) достаточно хорошо изучена. Современная морфологическая концепция хронической болезни почек (ХБП) базируется на том, что патологические изменения, такие как гломерулярный склероз, интерстициальный фиброз, гломерулярная гипертензия, клеточная гипертрофия, воспаление и застой внеклеточного матрикса, лежат в основе патофизиологии [3]. При хронических заболеваниях почек ЭТ-1 играет центральную и хорошо картированную физиологическую роль в механизме, который может предшествовать обнаруживаемому снижению скорости клубочковой фильтрации (СКФ) и альбуминурии, вызывая

повышенную гломерулярную гипертонию, клеточную гипертрофию и воспаление. Эти изменения в разной степени способствуют снижению функции почек [4]. Эндотелий клубочков вырабатывает основную часть ЭТ-1 в почках и называется «паракринным производством», однако именно сывороточные уровни обычно доступны для анализа. Повышенные уровни ЭТ-1 могут повреждать подоциты (висцеральные эпителиальные клетки капилляров клубочка), вызывать структурные изменения и снижение их барьерной функции. Предположительно, дискретная эндотелиальная дисфункция у более молодой популяции может предшествовать другим наблюдаемым факторам риска, таким как снижение СКФ или альбуминурия, которые являются суррогатами прогрессирования заболевания, а ЭТ-1 может выступать в качестве маркера риска метаболических нарушений, связанных с эндотелиальной дисфункцией [5].

Метаболический ацидоз при ХБП стимулирует выработку внутрипочечных паракринных гормонов, включая ангиотензин II, альдостерон и ЭТ-1, которые способствуют воспалению и фиброзу, что приводит к ускоренному снижению СКФ [6]. Для предотвращения этого пагубного развития и предоставления надлежащей профилактической помощи осложнений раннее выявление почечной дисфункции имеет большое значение.

Цель работы: определить уровень эндотелина-1 в сыворотке крови и моче пациентов с хроническими заболеваниями почек и оценить возможность использования этого маркера в их диагностике.

Материалы и методы. В исследование включены 135 пациентов педиатрического отделения №1 (для нефрологических больных) Белорусского Центра детской нефрологии и заместительной почечной терапии УЗ «2-я городская детская клиническая больница» г. Минска с хроническими заболеваниями почек в возрасте от 2 до 17 лет. Обследованные дети были распределены по группам: с первичными иммуноопосредованными гломерулопатиями (ГП) (n=32), с вторичными иммуноопосредованными ГП (n=37), с неиммуноопосредованными ГП (n=32), а также с негломерулярными хроническими заболеваниями почек (n=34), 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» г. Минска) без признаков поражения почек и наличия аутоиммунного процесса.

Объектом исследования была сыворотка крови и моча пациентов исследуемых групп и группы контроля. Для определения уровня эндотелина-1 в сыворотке крови производился забор венозной крови с последующим центрифугированием образцов. Полученная сыворотка хранилась в пробирках без использования консерванта при температуре -20 °С. Для определения концентрации исследуемого маркера эндотелиальной дисфункции в моче забор материала производился из утренней порции, полученной путем естественного мочеиспускания. Образцы также хранились в пробирках без использования консерванта при температуре -20 °С.

Молекулы эндотелиальной дисфункции исследовались с использованием тест-систем для ИФА-диагностики нескольких производителей с различной чувствительностью: Endothelin-1 ELISA Kit (EH0648, FineTest, Китай); Endothelin 1 ELISA Kit (E-EL-H0064, Elabscience, США); Endothelin 1 ELISA Kit (E1238Hu, BT LAB, Китай); Endothelin 1 (CEA482Hu, Cloud-Clone Corp., США). С учетом того, что концентрации исследуемой молекулы в биологических средах были исключительно малые, и чувствительность использованных наборов разных производителей отличалась, оценка производилась в баллах исходя из нормирования пределов измерений на 10.

Статистические данные представляли в виде Ме (25–75 %), где Ме – медиана, (25–75 % – межквартильный размах). Статистическая обработка полученного материала проводилась с применением стандартного пакета «Statistica 10.0», программы Microsoft Excel. Различия в группах были приняты статистически значимыми на уровне значимости $p < 0,05$.

Результаты и их обсуждение. Эндотелиальная дисфункция представляет собой наиболее раннее и стойкое проявление сердечно-сосудистых заболеваний и является начальным признаком атеросклероза. Дети с ХБП имеют высокий риск развития сердечно-сосудистой патологии, которая может не проявляться до начала взрослой жизни. Появляется все больше доказательств того, что дети с ХБП, в свою очередь, имеют высокую частоту сердечно-сосудистых факторов риска и развивают на ранних стадиях заболевания изменения со стороны сердца и сосудов, которые считаются суррогатными маркерами ранних сердечно-сосудистых заболеваний и включают гипертрофию левого желудочка, дисфункцию левого желудочка, атеросклероз, кальцификаты аорты, утолщение интимы сонных артерий [7]. Полученные нами данные свидетельствуют о наличии эндотелиальной дисфункции у пациентов с хроническими заболеваниями почек.

Уровни содержания эндотелина-1 в сыворотке крови и моче пациентов исследуемых групп, а также пациентов группы контроля представлены в баллах исходя из нормирования пределов измерений на 10 в таблице 1.

Таблица 1 – Концентрация эндотелина-1 в сыворотке крови и моче

Исследуемая группа	Эндотелин-1, сыворотка крови, Ме (25–75 %)	Эндотелин-1, моча, Ме (25–75 %)
Первичные иммуноопосредованные ГП (n=32)	1,03 (0,06–2,5)	1,52 (1,11–2,64)
Вторичные иммуноопосредованные ГП (n=37)	1,54 (0,63–2,5)	2,5 (2,41–2,7)
Неиммуноопосредованные ГП (n=32)	1,10 (0,63–2,5)	1,86 (0,63–2,5)
Негломерулярные заболевания (n=34)	1,78 (1,04–2,73)	7,68 (5,12–12,8)
Группа контроля (n=30)	0 (0–0,1)	1,1 (0,4–3,3)

По тесту Краскела-Уоллиса отмечены различия концентраций эндотелина-1 в сыворотке крови пациентов всех групп, $p < 0,001$. Полученные результаты наглядно демонстрирует рисунок 1.

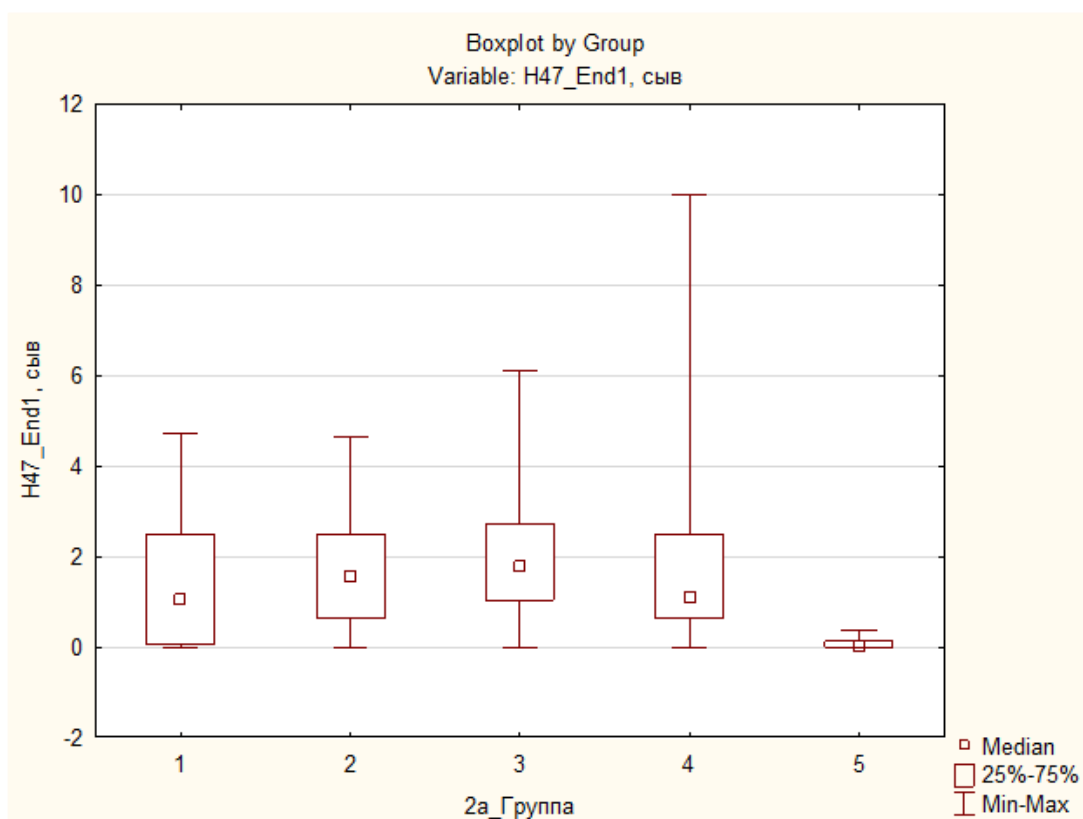


Рисунок 1 – Рассеяние уровня эндотелина-1 в сыворотке крови у детей исследуемых групп и контроля

В моче различия содержания эндотелина-1 по тесту Краскела-Уоллиса также статистически значимы, $p=0,001$ (рисунок 2).

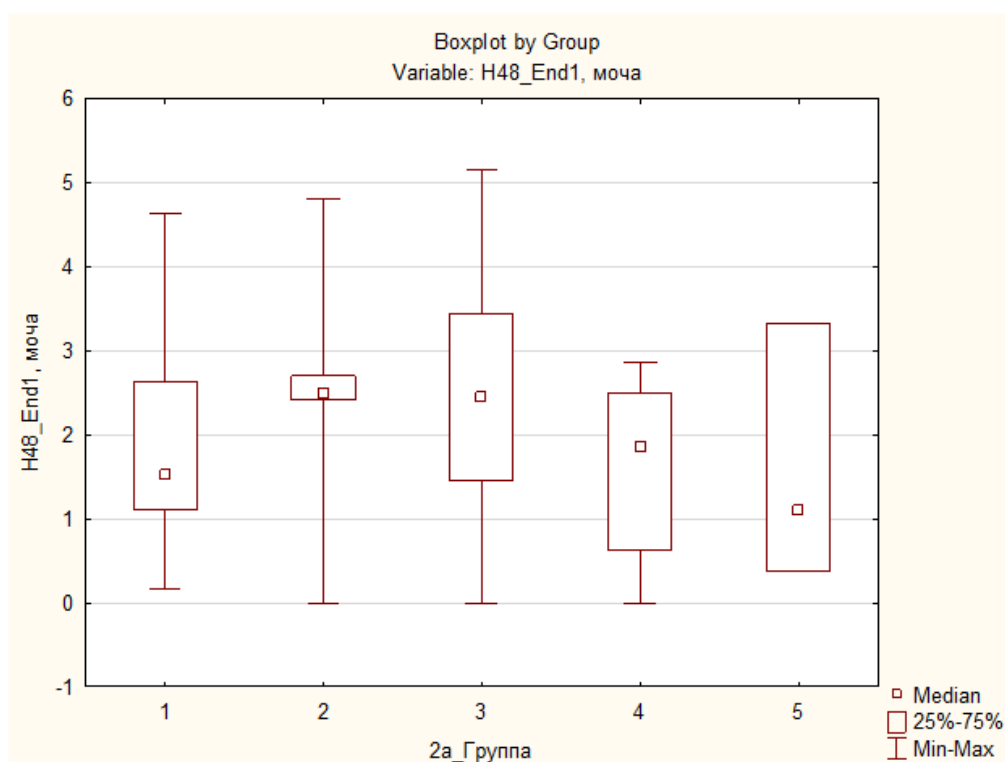


Рисунок 2 – Рассеяние уровня эндотелина-1 в моче у детей исследуемых групп и контроля

Исходя из полученных достоверных различий содержания эндотелина-1 в сыворотке крови и моче детей с хроническими заболеваниями почек и пациентов

из группы контроля можно сделать вывод о возможном использовании данного маркера эндотелиальной дисфункции в комплексной диагностике хронических заболеваний почек у детей.

Интересно проанализировать, как отличается содержание эндотелина-1 в сыворотке крови и моче пациентов исследуемых групп между собой. Результаты представлены в таблице 2.

Таблица 2 – Сравнение содержания эндотелина-1 в сыворотке крови и моче между пациентами разных групп

Биологическая среда	Уровень значимости различий, р				
	Группы	1 группа	2 группа	3 группа	4 группа
Сыворотка крови	2 группа	0,082			
	3 группа	<0,05	0,077		
	4 группа	0,20	0,86	<0,05	
	5 группа	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001
Моча	2 группа	<0,05			
	3 группа	<0,05	0,75		
	4 группа	0,30	<0,05	<0,05	
	5 группа	0,13	<0,001	<0,05	0,85

Статистически достоверные различия содержания эндотелина-1 в сыворотке крови согласно критерию Манна-Уитни (U) отмечены между пациентами с первичными иммуноопосредованными ГП и неиммунными ГП, неиммунными ГП и негломерулярными заболеваниями почек ($p<0,05$), между пациентами всех групп и контролем ($p<0,001$). Уровень эндотелина-1 в моче у пациентов с первичными иммуноопосредованными ГП значимо отличен между группами с вторичными иммуноопосредованными ГП и неиммунными ГП ($p<0,05$). Также достоверные различия содержания эндотелина-1 в моче получены между пациентами со вторичными иммуноопосредованными ГП, неиммунными ГП и негломерулярными заболеваниями, а также среди пациентов с вторичными иммуноопосредованными ГП, неиммунными ГП и контролем ($p<0,05$). Таким образом, можно предположить, что эндотелин-1 может быть использован в дифференциальной диагностике гломерулярных и негломерулярных хронических заболеваний почек, а также гломерулопатий между собой.

Основываясь на анализе концентрации эндотелина-1 в сыворотке крови можно оценить характеристики наличия хронического заболевания почек у детей. Параметры математической модели представлены в таблице 3.

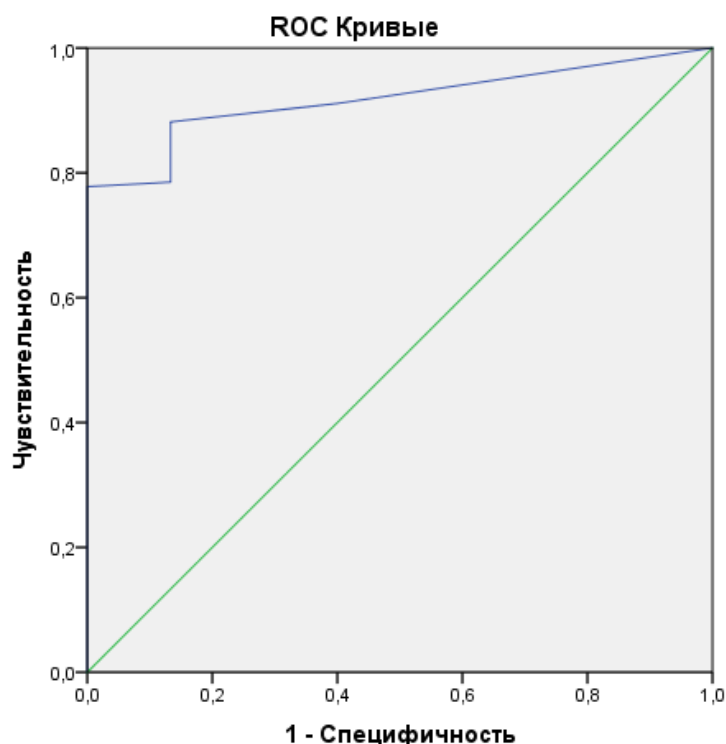
Таблица 3 – Параметры математической модели отношения шансов наличия заболевания по уровню эндотелина-1 в сыворотке крови

	В	Средне-квадратичная ошибка	Значимость	Exp (В)	95 % доверительный интервал для Exp (В)	
					Нижняя	Верхняя
Уровень эндотелина-1 в сыворотке	5,589	1,445	0,000	267,379	15,745	4540,700
Константа	-0,505	0,322	0,117	0,603		

Таким образом, при уровне эндотелина-1 5,59 статистическая значимость составила $p<0,001$, а отношение шансов достигло Exp (В) 267,38, из чего можно сделать

вывод, что определение эндотелина-1 в сыворотке крови обладает высоким свойством в отношении наличия ХБП у пациента.

На рисунке 3 представлены полученные результаты ROC-анализа.



Диагональные сегменты, сгенерированные связями.

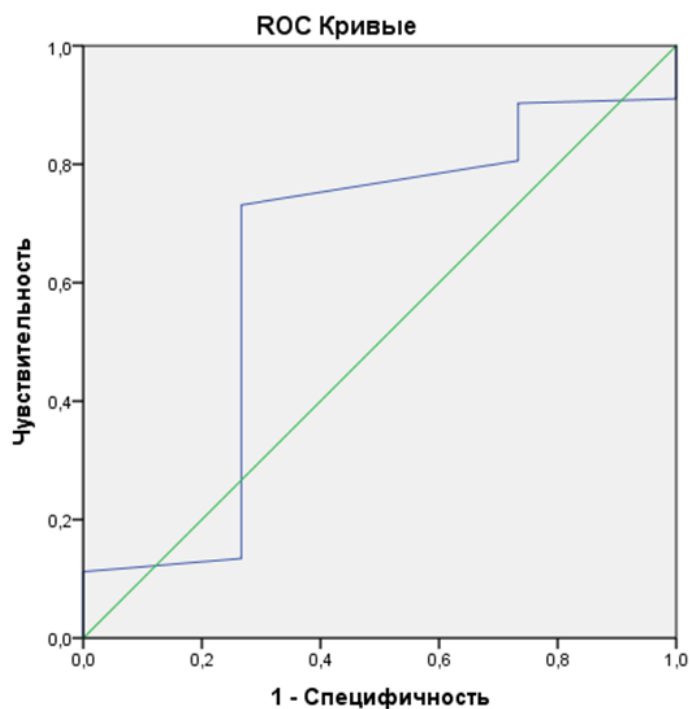
Рисунок 3 – Анализ концентрации эндотелина-1 в сыворотке крови

При пороговом значении 0,80 для уровня эндотелина-1 в сыворотке крови чувствительность (Se) составляет 78,5 %, специфичность (Sp) – 86,7 %. AUC составила 0,92 при 95 % ДИ 87,5–95,8.

Таким же образом была рассчитана монофакторная логистическая регрессия для оценки диагностической возможности определения уровня эндотелина-1 в моче. Отношение шансов при концентрации эндотелина-1 в моче 0,46 достигло 1,58 при $p < 0,05$ (таблица 4). Как видно, статистическая значимость значительно ниже относительно значения измерений эндотелина-1 в сыворотке крови. В целом AUC составила 0,63 при 95 % ДИ 51,2–75,5, что для нашей клинической задачи следует считать неудовлетворительным (рисунок 4).

Таблица 4 – Параметры математической модели отношения шансов наличия заболевания по уровню эндотелина-1 в моче

	В	Средне- квадратичная ошибка	Значимость	Exp (В)	95 % доверительный интервал для Exp (В)	
					Нижняя	Верхняя
Уровень эндотелина-1 в моче	0,455	0,186	0,014	1,577	1,096	2,268
Константа	0,673	0,363	0,064	1,960		



Диагональные сегменты, сгенерированные связями.

Рисунок 4 – Анализ концентрации эндотелина-1 в сыворотке крови

Нами проведен корреляционный анализ статистической связи (ρ , $p < 0,05$) содержания эндотелина-1 в сыворотке крови и моче пациентов исследуемых групп с показателями, характеризующими почечную функцию (креатинин сыворотки, мочевины сыворотки, скорость клубочковой фильтрации (СКФ)), активность патологического процесса (С-реактивный белок, СОЭ, суточная протеинурия). Результаты представлены в таблице 5.

Таблица 5 – Корреляционный анализ эндотелина-1, маркеров активности заболевания и почечной функции

	Уровень значимости различий, ρ					
	Креатинин	Мочевина	СРБ	СОЭ	СКФ	Суточная протеинурия
Эндотелин-1, сыворотка крови	0,0639	0,1178	0,0030	-0,0494	-0,1318	-0,2282
Эндотелин-1, моча	0,0323	0,1840	0,0948	-0,0211	-0,1767	-0,1987

Из полученных данных следует, что корреляционной связи между уровнем эндотелина-1 в исследуемых биологических средах и маркерами активности патологического процесса и почечной функции нет либо она слабая. Однако с учетом того, что корреляционный анализ актуален только при наличии пропорциональных соотношений показателей, было проведено исследование зависимостей с помощью диаграмм рассеяния. Рассмотрим на примере креатинина (рисунок 5).

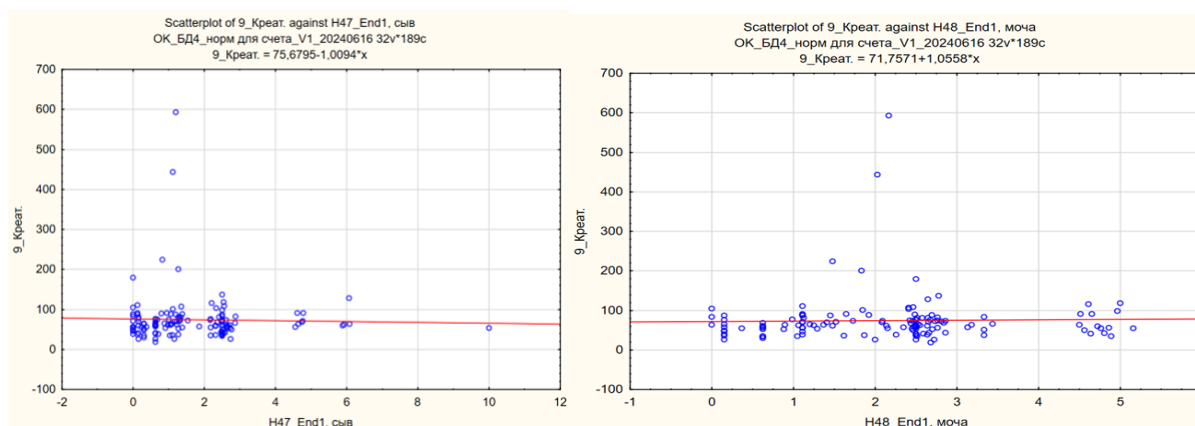


Рисунок 5 – Рассеяние уровня креатинина относительно эндотелина-1 в сыворотке крови и моче

Визуальный анализ выявил закономерность, при которой концентрация креатинина, превышающая нормальные значения, наблюдается при уровне эндотелина-1 в сыворотке меньше 2,9, однако достигнутый уровень статистической значимости этой гипотезы составил $p=0,64$. Исходя из анализа рассеяния остальных показателей относительно уровня эндотелина-1 в сыворотке крови и моче с учетом мощности исследования также можно говорить только о тенденции к взаимосвязи, что не может претендовать на диагностический метод.

Заключение. Нарушение функции эндотелия является важным звеном патогенеза хронических заболеваний почек. Достоверные различия содержания эндотелина-1 в сыворотке крови и моче детей с хроническими заболеваниями почек против контроля позволяют предложить использовать данный маркер эндотелиальной дисфункции в комплексной диагностике хронических заболеваний почек у детей. Исследование концентрации эндотелина-1 для дифференциальной диагностики гломерулярных и негломерулярных заболеваний почек, а также гломерулопатий между собой представляется актуальным. На данном этапе исследования говорить об использовании эндотелина-1 в качестве маркера прогрессирования патологического процесса в почечной ткани не представляется возможным.

Литература

1. Epidemiology of chronic kidney disease in children: a report from Lithuania / J. Masalskiene [et al.] // Medicina (Kaunas). – 2021. – P. 2–9.
2. Schiffrin, E.L. Endothelin System in Hypertension and Chronic Kidney Disease / E.L. Schiffrin, D.M. Pollock // Hypertension. – 2024. – P. 691–701.
3. Jankowich, M. Endothelin-1 levels and cardiovascular events / M. Jankowich, G. Choudhary // G Trends Cardiovasc. Med. – 2020. – P. 1–8.
4. Barton, M. Endothelin and the glomerulus in chronic kidney disease / M. Barton, A. Sorokin // Semin. Nephrol. – 2015. – P. 156–167.
5. Hellgren, M. Circulating endothelin-1 levels are positively associated with chronic kidney disease in women but not in men: a longitudinal study in the Vara-Skövde cohort / M. Hellgren [et al.] // BMC Nephrol. – 2021. – P. 2–22.
6. Wesson, D.E., Buysse, J.M., Bushinsky D.A. Mechanisms of Metabolic Acidosis-Induced Kidney Injury in Chronic Kidney Disease / D.E. Wesson [et al.] // J. Am. Soc. Nephrol. – 2020. – P. 469–482.
7. García-Bello, J.A. Endothelial dysfunction in children with chronic kidney disease / J.A. García-Bello [et al.] // Nefrologia (Engl. Ed). – 2021. – P. 436–445.

DIAGNOSTIC POSSIBILITIES OF DETERMINING ENDOTHELIN-1 IN CHRONIC KIDNEY DISEASES IN CHILDREN

Kondratenko O.A.¹, Kazyra I.A.²

¹10th City Children's Clinical Polyclinic,

²Belarusian State Medical University,
Minsk, Republic of Belarus

The steady increase in chronic kidney diseases in children, their frequent progression to terminal renal failure, leading to early disability of patients already in childhood, remains one of the most pressing problems of modern pediatrics and pediatric nephrology. Despite the wide possibilities of modern methods of therapy, early detection of chronic kidney diseases of various etiologies, slowing down their progression, reducing complications caused by renal dysfunction, still requires improvement. The article presents the results of determining the level of the endothelial dysfunction marker – endothelin-1 in the 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 pathology. It was found that endothelial dysfunction is a central component of the mechanisms underlying the development and maintenance of chronic kidney damage. The study of the concentration of endothelin-1 in the serum and urine will expand the diagnostic capabilities in identifying chronic kidney diseases in children.

Keywords: endothelin-1, non-immune-mediated glomerulopathies, immune-mediated glomerulopathies, non-glomerular diseases, endothelial dysfunction.

Поступила 30.09.2024

УДК 004.8:[001+61(048.8)]

<https://doi.org/10.63030/2307-4795/2024.17.P.13>

АСПЕКТЫ ПРИМЕНЕНИЯ ИСКУССТВЕННОГО ИНТЕЛЛЕКТА В НАУКЕ И МЕДИЦИНЕ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

Крамко Д.А., Артамонова О.В., Девялтовская М.Г.

Государственное учреждение

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

Резюме. В статье представлен обзор литературы об аспектах применения искусственного интеллекта в современных науке и медицине. Дана характеристика систем искусственного интеллекта, их основные особенности, перспективы применения, влияние на развитие науки и медицины. Рассматриваются вопросы прозрачности, объяснимости и понятности его использования, синергии между медициной и технологией искусственного интеллекта.

Ключевые слова: искусственный интеллект, здравоохранение, медицинские данные, технологии, кибернетическое моделирование.

Введение. Искусственный интеллект (ИИ) – это способность созданных на основе алгоритмов интеллектуальных систем, разработанных с применением современных технологий кибернетического моделирования, обучаться и на основе полученных данных выполнять автоматизированные задачи, которые традиционно считаются прерогативой человека, без прямого непосредственного участия самого человека [1].

Сильный ИИ выполняет функции, свойственные человеческому разуму (восприятие, обучение, рассуждение, взаимодействие с окружающей средой, решение проблем, принятие решений и даже демонстрация креативности). Системы искусственного интеллекта могут обрабатывать огромные массивы данных, распознавать закономерности и взаимодействовать с людьми способом, имитирующим человеческий интеллект. Работы по созданию ИИ начались вскоре после Второй мировой войны, сам термин «искусственный интеллект» был придуман в 1956 году [2].

В настоящее время ИИ находится в стадии непрерывного прогресса в области науки, здравоохранения, а также в других областях. На сегодняшний момент общество уже столкнулось с новыми проблемами, и в ходе дальнейшей имплементации автоматизированных систем принятия решений в жизнь человека, вероятно, будут возникать новые вопросы. Несмотря на явный прогресс, который ИИ привнес в развитие науки, использование ИИ вскрывает множество проблем. Среди них есть вопросы социально-экономические, например, угроза редуцирования некоторых профессий, риски увеличения безработицы, юридические вопросы негативных последствий решений, принятых не человеком, а искусственным разумом, а также фундаментальные вопросы, касающиеся норм этики, ответственности, человеческого достоинства и отношений между людьми.

Цель работы: отразить аспекты применения искусственного интеллекта в современных науке и медицине.

Материалы и методы. В обзоре приведены данные отечественных авторов, специалистов ближнего и дальнего зарубежья по данной проблеме за последние 10 лет.

Результаты и их обсуждение. Искусственный интеллект (ИИ) все чаще интегрируется в научные исследования, помогает проектировать, выдвигать гипотезы, обрабатывать огромные массивы данных. Ученые активно используют методы искусственного разума и кибернетического моделирования сознания в различных сферах науки.

Система, генерирующая гипотетические решения задач исследователя, может оказать значительное влияние на развитие науки, в то же время ученые хотели бы иметь возможность самостоятельно понимать, как генерируются прогнозы, и предвидеть последствия в конкретных ситуациях. ИИ может сформировать новое научное понимание. Подобно микроскопу с функцией вычисления, он имеет возможность предоставить исследователю ту информацию, которую раньше было недостижимо получить методом эксперимента. ИИ генерирует новые данные, а ученый, пользуясь ими, создает свое новое понимание. Еще один путь влияния на развитие науки – это источник вдохновения или, говоря словами авторов «искусственная муза», дающая пищу для воображения и расширяющая возможности человеческой креативности, ускоряя научно-технический прогресс. Третий путь влияния на научное понимание, по мнению исследователей, это рассмотрение ИИ в качестве "агента понимания", который заменяет человека в обобщении наблюдений и переносе этих новых научных гипотез на различные явления, а также передаче этих идей другим ученым [3].

Внедрение технологии ИИ в сферу заботы о здоровье можно увидеть в использовании специализированных приложений для смартфонов, которые проводят диагностику пациентов, в открытии и разработке лекарств, в улучшении взаимодействия в сфере коммуникации в диаде «врач-пациент». ИИ применяется в расшифровке медицинских документов и дистанционном лечении пациентов. Компьютерные системы зачастую выполняют задачи эффективнее, чем люди. На современном этапе развития ИИ применяемые новейшие компьютерные алгоритмы достигли точности, сравнимой и даже превосходящей точность экспертов-людей в области медицинских наук.

Развитие кибернетики (науки об оптимальном управлении сложными подвижными динамическими системами) привело к проникновению методики кибернетического моделирования в различные области науки. Суть методики состоит в представлении функции изучаемого объекта в виде отдельных формальных физических или математических моделей, что позволяет изучать поведение объекта исследования и прогнозировать результаты различных его взаимодействий. Представление сознания человека в виде кибернетической модели по сути является основой написания алгоритмов работы ИИ, с другой стороны, анализ работы ИИ и, в частности, тех методов, которые позволяют машине получить и обработать информацию, оценить ее и в конечном счете сделать выбор, меняет наше понимание и представление о функции сознания человека [4].

Большое количество высококачественных данных необходимо для корректной работы программы, однако сбор данных часто затруднен из-за конфиденциальности информации о пациентах. Уровень технологического прогресса позволяет хранить огромные объемы информации. В то же время пациенты имеют право на неприкосновенность частной жизни и право выбирать, какими данными они хотят поделиться. Утечка такой информации о здоровье может, например, позволить страховой компании отказать в медицинской страховке человеку, которого ИИ определил как более дорогостоящего. Право на конфиденциальность пациентов ведет к ограничению доступа к данным, что ограничивает обучение компьютерных программ. Еще одним ограничением использования ИИ в здравоохранении является создание необъективных моделей. Если собранные данные предвзяты, например, ориентированы на определенную расу, пол и возрастную группу, то и полученная модель будет предвзятой. Поэтому собранная информация должна точно отражать используемую группу людей. Собранные данные, прежде чем их можно будет применять для обучения алгоритма, должны быть предварительно обработаны, а необработанные данные могут содержать ошибки, вызванные, например, ошибками ручного ввода данных или другими причинами. На следующем этапе запуска ИИ при выборе между несколькими алгоритмами и моделями необходимо выбрать тот алгоритм, который лучше всего подходит для конкретной задачи. Таким образом пользователь сможет лучше интерпретировать результаты работы программы и решить, как использовать алгоритмы, чтобы конечный пользователь программы ИИ получал показатели эффективности модели. Еще одним ограничением применения искусственного интеллекта является то, что ИИ не может использоваться разными организациями без предварительной перекалибровки. Опять же из соображений конфиденциальности обмен данными между медицинскими организациями часто невозможен или ограничен, что приводит к фрагментации данных и нарушению надежности программ [5].

Лавинообразный рост объема медицинских данных, включая клинические, геномные и данные визуализации, будет только ускоряться по мере развития высокоточной и персонализированной медицинской помощи [6].

Одной из тем, которая продолжает оставаться спорной, является надежность искусственного интеллекта. Доверие является важным элементом внедрения устройств с искусственным интеллектом в повседневную практику. Одним из показателей «надежности» инструмента является желание пользователей полагаться на решения ИИ в случае возникновения опасной ситуации [7].

Концептуализация того, что делает ИИ заслуживающим доверия, на сегодняшний день остается неоднозначной и широко обсуждаемой в исследованиях и практике. Существует ограниченное количество признанных стандартов или методов для управления и тестирования медицинских систем искусственного интеллекта. Неподготовленное и несправедливое внедрение ИИ и его повсеместное применение

в медицинских услугах могут создать новые препятствия, потенциально вызвав цепочку скептицизма, недоверия, критики, сокращения бюджета. Следовательно, надлежащее внедрение и распространение искусственного интеллекта в здравоохранении требует надежной базы [8].

Еще одна проблема, связанная с применением искусственного интеллекта в науке, – это прозрачность, объяснимость и понятность. По сути объяснимость можно понимать как свойство систем, управляемых ИИ, которое позволяет людям восстановить причины, приведшие к результатам, представленным конкретным ИИ. Объяснимость широко обсуждается как тема с последствиями, выходящими за рамки технических свойств искусственного интеллекта. Исследования показывают, что алгоритмы ИИ могут превосходить человека в некоторых аналитических задачах (например, распознавание изображений в диагностической визуализации), однако отсутствие объяснимости подвергается критике в научной сфере. Правовая и этическая неопределенность, связанная с этим вопросом, может сдерживать прогресс и мешать новым технологиям реализовать свой потенциал. Тем не менее без тщательного рассмотрения роли подотчетности в ИИ эти технологии могут нарушать основополагающие этические и профессиональные принципы, игнорировать вопросы регулирования и причинять значительный вред [9].

Прозрачность способствует принятию обоснованных решений и является ключевым компонентом в создании надежных систем искусственного интеллекта. ИИ напоминает «черный ящик». Системы искусственного интеллекта, которые не уделяют особого внимания различным показателям прозрачности (прозрачность использования данных, четкое раскрытие информации, прослеживаемость, проверяемость и понятность), следует избегать в клинических условиях, насколько это возможно [10].

В результате уже в обозримом будущем медицина станет еще более зависимой от данных, а синергия между медициной и технологиями ИИ, вероятно, станет еще более выраженной. Учитывая эту важную тенденцию в современной медицине, медицинские вузы уже расширяют свои учебные программы по новым технологиям. Медицинские школы предлагают новые курсы по технологической инфраструктуре. ИИ будет поддерживать будущие потребности здравоохранения, анализируя огромные объемы и различные формы данных, которые регистрируют пациенты и медицинские работники. ИИ, вероятно, будет поддерживать и дополнять врачей, устраняя рутинные части их работы [6].

Ориентируясь в этой постоянно меняющейся ситуации, важно помнить, что этические соображения, связанные с ИИ, – это не просто абстракции, они имеют ощутимые и далеко идущие последствия для отдельных людей, обществ и человечества в целом. Обеспечение того, чтобы прогресс искусственного интеллекта гармонично соответствовал нашим моральным и философским ценностям, – это ответственность, которую мы все разделяем.

Заключение. Искусственный интеллект в области здравоохранения необходимо рассматривать как средство достижения цели, а не как саму цель. Это не панацея от проблем, с которыми сталкивается медицина. Но при тщательной разработке и внедрении систем искусственного интеллекта, их можно использовать для повышения качества, безопасности и эффективности работы здравоохранения. Искусственный интеллект и робототехника обладают потенциалом для повышения эффективности и качества оказания медицинской помощи, но их следует воспринимать как дополнение к ранее существовавшим функциям здравоохранения и снижение нагрузки на персонал.

Литература

1. Соменков, С.А. Искусственный интеллект: от объекта к субъекту? / С.А. Соменков // Вестник университета имени О.Е. Кутафина. – 2019. – №2 (54). – С. 75–85.
2. Russell, S.J., Norvig, P. Artificial intelligence: a modern approach / S.J. Russell, P. Norvig. – Pearson, 2016.

3. Krenn, M. On scientific understanding with artificial intelligence / M. Krenn [et al.] // Nature Reviews Physics. – 2022. – Т. 4. – №12. – С. 761–769.
4. Турчин, В. Эволюционно-кибернетический подход к проблеме познания / В. Турчин. – 2005. – <https://keldysh.ru/pages/mrbur-web/philosophy/evcyber.pdf>.
5. Basu, K. Artificial intelligence: How is it changing medical sciences and its future? / K. Basu [et al.] // Indian journal of dermatology. – 2020. – Т. 65. – №5. – С. 365–370.
6. Ahuja, A.S. The impact of artificial intelligence in medicine on the future role of the physician / A.S. Ahuja // PeerJ. – 2019. – Т. 7. – С. e7702.
7. Awad, E. Computational ethics / E. Awad [et al.] // Trends in Cognitive Sciences. – 2022. – Т. 26. – №5. – С. 388–405.
8. Möllmann, N.R.J., Mirbabaie, M., Stieglitz, S. Is it alright to use artificial intelligence in digital health? A systematic literature review on ethical considerations / N.R.J. Möllmann [et al.] // Health informatics journal. – 2021. – Т. 27. – №4. – С. 14604582211052391.
9. Hasani, N. Trustworthy artificial intelligence in medical imaging / N. Hasani [et al.] // PET clinics. – 2022. – Т. 17. – №1. – С. 1–12.
10. Felzmann, H. Towards transparency by design for artificial intelligence / H. Felzmann [et al.] // Science and engineering ethics. – 2020. – Т. 26. – №6. – С. 3333–3361.

QUESTIONS OF THE USAGE OF ARTIFICIAL INTELLIGENCE IN MODERN SCIENCE AND MEDICINE (LITERATURE REVIEW)

Kramko D.A., Artamonova V.V., Devyaltovskaya M.G.

*Republican Scientific and Practical Center «Mother and Child»
Minsk, Republic of Belarus*

The article presents a review of the literature on aspects of the use of artificial intelligence in modern science and medicine. The characteristics of artificial intelligence systems, their main features, application prospects, and impact on the development of science and medicine are given. The issues of transparency, explicability and comprehensibility of its use, synergy between medicine and artificial intelligence technology are considered on the use of artificial intelligence in modern science and medicine.

Keywords: artificial intelligence, healthcare, medical data, technologies, cybernetic modeling.

Поступила 30.09.2024

616-089.819.1-053.31(048.8)

<https://doi.org/10.63030/2307-4795/2024.17.P.14>

ПРОБЛЕМЫ ВНУТРИСОСУДИСТОГО ДОСТУПА У НОВОРОЖДЕННЫХ ДЕТЕЙ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

Крастелёва И.М.¹, Рябова М.С.²

¹ *Государственное учреждение*

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

² *Учреждение здравоохранения «Клинический родильный дом Минской области»,
Минск, Республика Беларусь*

Резюме. Установка сосудистого доступа является базовым навыком в неонатологии. Однако небольшой калибр сосудов, анатомические вариации, отсутствие должного опыта часто создают технические проблемы для медицинского персонала и стрессовые ситуации для новорожденного. С учетом тяжести состояния ребенка, спектра и свойств необходимых лекарственных препаратов врач определяет

оптимальную анатомическую зону и сосуд для последующей венепункции, оценивает технические риски выполнения процедуры, а также выбирает оптимальное приспособление для сосудистого доступа

Ключевые слова: сосудистый доступ, внутривенный катетер, новорожденные, методики обеспечения венозного доступа.

Введение. На сегодняшний день инфузионная терапия является одним из важнейших фрагментов интенсивной терапии в неонатологии и проводится в условиях клинического, метаболического и гемодинамического мониторинга.

Цель работы: поиск оптимальной тактики при лечении новорожденных, одним из компонентов которой является проведение эффективной и безопасной интенсивной терапии, остается важной задачей для медицинского персонала отделений неонатального профиля, где крайне актуальным остается вопрос безопасности внутривенного введения медикаментов в сочетании с их максимальной эффективностью.

Материалы и методы. Персонифицированный подход к пациенту требует от врача-неонатолога, анестезиолога-реаниматолога детского принятия оптимального решения по вопросу введения лекарственных препаратов в каждом конкретном случае. С учетом тяжести состояния ребенка, спектра и свойств необходимых лекарственных препаратов врач определяет оптимальную анатомическую зону и сосуд для последующей венепункции, оценивает технические риски выполнения процедуры, а также выбирает оптимальное приспособление для сосудистого доступа

Результаты и их обсуждение. Методики обеспечения венозного доступа и способы проведения инфузионной терапии у новорожденных имеют свою историю.

Если обратиться к истории, то можно узнать о применявшихся ранее внутримышечных, подкожных, внутримышечных и ректальных вливаниях. Вместе с тем эффективность этих методов оказалась сомнительной, и в настоящее время они практически не применяются.

При выборе внутривенного катетера имеет значение тип устройства, время его пребывания в сосудистом русле, диапазон pH и осмолярность вводимых растворов, расположение дистального конца катетера.

В настоящее время используются три основных пути доступа в сосудистое русло новорожденного ребенка: венозный, артериальный и внутрикостный.

Тяжелые осложнения, вызываемые внутриартериальным введением инфузионных препаратов, послужили причиной отказа от применения данной методики. В настоящее время пункция и катетеризация артерий применяется исключительно с диагностической целью.

Существуют различные виды приспособлений для обеспечения внутрисосудистого доступа. Все внутривенные катетеры можно на следующие виды:

- Периферические венозные катетеры (периферические венозные канюли – short peripherally placed intravenous (IV) catheter, PIV).
- Венозные катетеры средней длины (percutaneous midline catheter, MC).
- Центральные венозные катетеры (катетеры, вводимые по классической методике Сельдингера – non-tunneled central venous catheter, CVC).
- Транскутанные венозные линии (периферически вводимые центральные венозные линии – peripherally inserted central catheter, PICC).
- Туннелируемые центральные венозные катетеры (длительно стоящие венозные катетеры типа «Бровиак»).
- Пупочные венозные катетеры (umbilical venous catheter, UVC).

Все катетеры имеют цветовую маркировку, которая соответствует размеру катетера, а именно наружному диаметру его сечения, которое измеряется в гейджах (G), размер обратно пропорционален цифре, т.е. чем больше G, тем тоньше катетер, или

French (F, Fr, Френч, 1 Fr = 0,33 мм). Выбор диаметра венозного катетера зависит от анатомических особенностей пунктируемой вены и типа вводимой инфузионной среды. Диаметр катетера влияет на максимальную скорость инфузии.

Для обеспечения венозного доступа используются венепункция, венесекция и катетеризация вены.

По расположению дистального участка катетера доступы могут быть периферическими, срединными и центральными.

Периферический венозный доступ является наиболее распространенным сосудистым доступом. Обычно он более прост с технической точки зрения и безопаснее, чем центральный доступ, и может быть выполнен у постели больного без анестезии, хотя местная анестезия у новорожденных желательна.

Пункционный способ венозного доступа с помощью иглы-бабочки в неонатологии применяется для внутривенного болюсного введения лекарственных препаратов, забора анализов и кратковременной инфузионной терапии. Рекомендуется использовать периферические канюли наименьшего размера, за исключением экстренных случаев и нестабильных пациентов, которым может потребоваться быстрое введение больших объемов.

Рекомендуются следующие анатомические места, подходящие для обеспечения периферического венозного доступа у новорожденных:

- поверхностные вены руки и тыльной стороны кисти/запястья; не рекомендуется устанавливать катетер в локтевой ямке, если рука не иммобилизована;
- вены скальпа;
- большая подкожная вена (*v. safena magna*).

При венесекции доступ к вене осуществляется хирургическим путем. После выделения вены, как правило, на сосуд накладывается лигатура, вена пересекается и в вышележащий отрезок вводится катетер по проводнику. Если вена не пересекается, то на введенный катетер накладывается лигатура для плотного закрепления его в сосуде и гемостаза. Таким образом, в результате данного способа катетеризации сосуда последний «выключается» из кровоснабжения, и кровоток в бассейне оперированной вены в последующем зависит от развития коллатералей. Но, как известно, чем меньше гестационный возраст ребенка, тем хуже у него развита система коллатерального кровоснабжения. Метод трудоемкий, технически сложный, требует медикаментозного обезболивания. Инвазивность метода, несоответствие диаметров катетеров и вен часто приводят к развитию контактных (асептических) флебитов, что значительно укорачивает сроки использования сосудов.

Продолжительность использования периферического венозного катетера составляет 3–7 дней. Несмотря на то, что материалы, из которых изготовлены катетеры, являются нетромбогенными, для увеличения срока их эксплуатации рекомендуется применение гепарина в дозе 0,25–0,5 Ед/мл вводимого раствора. Еще одним недостатком периферических катетеров является невозможность длительного их использования (не более 2–3 часов) для введения вазоактивных и гиперосмолярных растворов, к которым относятся все кардиотонические препараты (допамин, добутамин, адреналин) и концентрированные растворы глюкозы, жиров и аминокислот для парентерального питания.

Для увеличения сроков эксплуатации периферических вен был предложен срединный сосудистый доступ (*midline access*). Срединные катетеры – это периферические сосудистые катетеры, вводимые в вены верхних конечностей, заканчивающиеся на уровне или ниже подмышечной вены, дистальнее плеча. Опыт широкого применения сосудистых катетеров такого типа в клинической практике у взрослых пациентов, а также их применение у новорожденных обусловлены рядом важных преимуществ: простотой установки, отсутствием необходимости обязательного

рентгенологического контроля расположения кончика катетера, большим сроком функционирования катетера средней длины по сравнению с короткими венозными катетерами [1]. Мичиганское руководство по применению внутривенных катетеров (MAGIC) рекомендует срединные линии в качестве предпочтительного сосудистого доступа у пациентов с затрудненным сосудистым доступом, для лечения более 6 дней, а также для пациентов, которым требуются в/в инфузия, включая антибиотики, на срок до 14 дней [2]. Срединные катетеры имеют длину 6–12 см и устанавливаются в глубокие вены руки под ультразвуковым контролем. Поскольку эти катетеры не достигают крупных сосудов в грудной клетке, они с меньшей вероятностью вызывают инфекции кровотока, ассоциированные с центральным венозным доступом, или тромбоз глубоких вен, и одной венозной канюли может быть достаточно на весь период лечения [3]. Одним из преимуществ использования катетеров средней длины является довольно большая разрешенная длительность стояния – до 29 дней (по рекомендациям FDA), однако при тщательном мониторинге развития осложнений мидлайн может стоять неопределенно долгое время (пока не появятся осложнения) [4].

Для диагностических и терапевтических целей в отделениях интенсивной терапии и реанимации новорожденных используется катетеризация центральных вен. Метод обеспечивает стабильный, длительно функционирующий сосудистый доступ у критически больных детей, которые нуждаются в проведении реанимационных мероприятий, мониторинге центрального венозного давления или длительном парентеральном питании.

Показания для катетеризации центральных вен у новорожденных:

- проведение реанимационных мероприятий;
- полное парентеральное питание;
- необходимость в длительном внутривенном введении лекарственных препаратов, когда использовать периферический венозный доступ невозможно, например, назначение гиперосмолярных растворов или инотропных агентов;
- мониторинг центрального венозного давления;
- затруднения при пункции периферических вен.

Катетеризация пупочных сосудов является мерой вынужденной и обосновывается, как правило, наличием у новорожденного витальных показаний. У детей с экстремально низкой массой тела при рождении пупочные катетеры иногда становятся единственным возможным сосудистым доступом и могут использоваться 2–3 недели, что требует неукоснительного соблюдения правил асептики при постановке катетера и проведении инфузионной терапии.

Катетеризация пупочной вены требует строжайшего соблюдения правил асептики. Исходя из анатомических предпосылок, оптимальное положение катетера, введенного в пупочную вену, определяется его прохождением через пупочную вену, порталный синус и венозный проток с выходом в нижнюю полую вену.

Основные показания для катетеризации пупочной вены:

- отсутствие эффекта от первичной кардиореспираторной помощи при тяжелой асфиксии в течение 2–3 минут, что требует экстренного введения кардиотонических препаратов и волемической нагрузки;
- артериальная гипотензия, требующая назначения симпатомиметиков;
- невозможность использования периферических вен для инфузии в постреанимационном периоде;
- необходимость заменной гемотрансфузии.

Ориентировочная глубина введения венозного катетера может быть определена как расстояние от пупочного кольца до мечевидного отростка +0,5–1,0 см.

Ошибочное введение венозного пупочного катетера встречается крайне редко и может быть сопряжено с попаданием в пупочную артерию, в урахус и в паравенозное пространство с риском проникновения в брюшную полость.

Нарушение техники катетеризации и асептики сопряжено с риском перфорации стенки вены, травмой печени и сепсиса.

Наиболее часто потенциальные осложнения связаны с неправильным положением катетера прежде всего в портальном кровотоке, что связано с анатомическими особенностями, затрудняющими переход катетера из портальной системы в фетальный портокавальный анастомоз (проток Аранция) и далее в нижнюю полую вену, или ранним постнатальным закрытием этой фетальной коммуникации.

По данным литературы положение пупочного венозного катетера на уровне диафрагмы может сопровождаться усилением респираторных нарушений и релаксацией диафрагмы, положение катетера в сердце имеет риск остановки сердца, инфаркта миокарда, нарушения ритма и образования тромба.

При невозможности доступа через пупочные сосуды, альтернативой может являться катетеризация центральных вен по классической методике Сельдингера.

В настоящее время еще одним способом катетеризации центральных вен у новорожденных детей является установка глубоких венозных линий через периферические вены (ЦПВК). Удобство в использовании, возможность длительного применения сделали ЦПВК незаменимыми в неонатальной практике, особенно при выхаживании детей с экстремально низкой массой тела.

Обычно при постановке ЦПВК могут использоваться вены кубитальной ямки (медиальная и латеральная подкожные вены рук), вены волосистой части головы (височная и задняя ушная вена), подкожные вены ног, подмышечная вена, наружная яремная вена. Подмышечные вены и наружные яремные вены следует выбирать для пункции в последнюю очередь из-за близкого расположения артерий и нервных стволов, и риска их повреждения.

Преимущества центрального венозного катетера ощутимы в случаях выхаживания детей с экстремально низкой и очень низкой массой тела при рождении, причем он создает комфортные условия новорожденному (не ограничивает движения), а также персоналу, снижает частоту инвазивных манипуляций, удобен для длительного проведения инфузионной терапии и парентерального питания, облегчает забор клинических анализов крови, рентгенконтрастен. Важным преимуществом центрального венозного катетера является возможность вводить гиперосмолярные растворы, такие как раствор натрия гидрокарбоната, высокий процент глюкозы, а также растворы вазоактивных препаратов (кардиотоников, вазопрессоров).

К осложнениям венозного доступа относятся механические повреждения сосуда, сопровождающиеся кровотечением, экстравазацией, тромбозами, гидротораксом и гидроперикардом (при установке центрального венозного катетера), и инфекционные осложнения — флебиты при катетеризации периферических вен или катетер-ассоциированные инфекции кровотока [5, 6]. Профилактика осложнений, связанных с катетеризацией вен, должна быть комплексной, и включать обучение персонала технике катетеризации с использованием симуляционного оборудования, применение современных технологий, облегчающих визуализацию сосуда и его канюлирование (УЗИ, трансиллюминация), соблюдение техники ухода за катетером, максимально раннее удаление катетера при отсутствии необходимости его дальнейшего использования.

Внутрикостные инфузии используются лишь в экстренных случаях, когда затруднен доступ к сосудистому руслу. Техника внутрикостного введения лекарственных средств применяется уже в течение многих десятилетий и подтвердила свою эффективность и относительную безопасность. Однако, как и любая другая инвазивная процедура, она может приводить к разнообразным осложнениям. Частота

осложнений внутрикостного введения лекарственных средств составляет менее 1 % [7]. К наиболее значимым осложнениям относятся:

- смещение канюли/иглы и экстравазация жидкости с некрозом тканей или развитием компартмент-синдрома. Следует соблюдать особую осторожность при перемещении или транспортировке ребенка с установленным внутрикостным устройством;
- перелом кости. У всех детей после внутрикостной канюляции рекомендуется выполнить, при возможности, контрольную рентгенографию;
- инфекция кости или окружающих тканей. Чаще наблюдается при внутрикостном канюлировании в зоне инфицирования или ожога кожи;
- жировая эмболия легких после инфузии жидкости в костномозговую полость под давлением [8];
- повреждение пластинки роста кости.

Заключение

Таким образом, необходимым предварительным условием перед проведением катетеризации сосуда, особенно центрального, является концепция «безопасности пациента», которая должна включать также знание и компетентность как краеугольные камни общей практики сосудистого доступа и учитывать необходимость профилактики тяжелых осложнений.

Литература

1. Авраменко, В.Ю., Воронцова, Ю.Н., Кунях, Ж.Ю., Дегтярева, М.В. Использование внутривенных катетеров средней длины в отделениях неонатального профиля / В.Ю. Авраменко [и др.] // Неонатология: новости, мнения, обучение. – 2019. – Т. 7. – №1. – С. 61–70.
2. Lescinskas, E.H., Trautner, B.W., Saint, S. Use of and patient-reported complications related to midline catheters and peripherally inserted central catheters / E.H. Lescinskas [et al.] // Infect Control Hosp Epidemiol. – 2020. – 41(5):608–610.
3. Pacilli, M., Bradshaw, C.J., Clarke, S.A. Use of 8-cm 22G-long peripheral cannulas in pediatric patients / M. Pacilli [et al.] // J Vasc Access. – 2018. – 19:496–500.
4. Caprara, J. PICC versus Midline / J. Caprara // Home Healthcare Now. – 2017. – Vol. 35. – №10. – P. 575–576.
5. Soares, B.N., Pissarra, S., Rouxinol-Dias, A.L., Costa, S., Guimaraes, H. Complications of central lines in neonates admitted to a level III Neonatal Intensive Care Unit / B.N. Soares [et al.] // J. Matern. Fetal Neonatal Med. – 2018. – 31, 2770–2776.
6. Gupta, S., Patwardhan, G., Parikh, T., Kadam, S., Vaidya, U., Pandit, A. Which long line do we use in very low birth weight neonates; umbilical venous catheter or peripherally inserted central catheter? / S. Gupta [et al.] // J. Neonatal Perinat. Med. – 2021. – 14, 229–235.
7. International Liaison Committee on Resuscitation. 2020 International Consensus on Cardiopulmonary Resuscitation and Emergency Cardiovascular Care Science with Treatment Recommendations. Resuscitation. – 2020: In press.
8. Tobias, J.D., Ross, A.K. Intraosseous infusions: a review for the anesthesiologist with a focus on pediatric use. / J.D. Tobias [et al.] // Anesth Analg. – 2010. – 110: 391e401.

PROBLEMS OF INTRAVASCULAR ACCESS IN NEWBORNS (A LITERATURE REVIEW)

Krasteleva I.M., Ryabova M.S.

*State Institution Republican Scientific and Practical Center «Mother and Child»,
Healthcare Institution «Clinical Maternity Hospital of Minsk Region»,
Minsk, Republic of Belarus*

Establishing vascular access is a basic skill in neonatology. However, small vessel caliber, anatomical variations, and lack of experience often create technical problems for

medical personnel and stressful situations for the newborn. Taking into account the severity of the child's condition, the spectrum and properties of the necessary drugs, the doctor determines the optimal anatomical zone and vessel for subsequent venipuncture, assesses the technical risks of performing the procedure, and selects the optimal device for vascular access

Keywords: vascular access, intravenous catheter, newborns, methods of providing venous access.

Поступила 26.08.2024

УДК 616.131.3-005.6-053.1-053.31

<https://doi.org/10.63030/2307-4795/2024.17.P.15>

ВРОЖДЕННЫЙ ТРОМБОЗ ЛЕГОЧНОГО СТВОЛА У НОВОРОЖДЕННОГО

Крастелёва И.М.¹, Юруть А.А.², Дроздовская О.Г.²

¹ *Государственное учреждение*

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

г. Минск, Республика Беларусь,

² *Учреждение здравоохранения*

«Гомельская областная клиническая больница»,

г. Гомель, Республика Беларусь

Резюме. Врожденный тромбоз легочной артерии у новорожденного является редким явлением. В данной статье описывается случай врожденного тромбоза легочной артерии у новорожденного ребенка, тактика интенсивной терапии и хирургического лечения. Данный случай подчеркивает важность своевременного выполнении эхокардиографии и дифференциальной диагностики данного состояния с иными причинами, вызывающими синдром персистирующей легочной гипертензии с генерализованным цианозом у новорожденного, требующими принципиально отличающегося лечения.

Ключевые слова: персистирующая легочная гипертензия, тромбоз, тромбоэмболия легочной артерии, цианоз новорожденного, легочная артерия, легочное сердце, тромбэмболектomia, антикоагулянтная терапия, тромболитическая терапия, компьютерная томография с ангиографией (КТ-ангиография), эхокардиография.

Введение. Венозная тромбоэмболия у детей встречается редко, хотя в последние десятилетия мы наблюдаем ее рост из-за нескольких факторов, таких как улучшение выживаемости пациентов с хроническими заболеваниями, использование венозных катетеров и повышение чувствительности диагностических инструментов [1]. Пик заболеваемости тромботическими осложнениями приходится на детей первого года жизни [2]. Неонатальный венозный тромбоз чаще всего встречается у младенцев, рожденных в гестационном возрасте 22–27 недель [3]. До 90 % всех случаев венозных тромбоэмболий являются ятрогенными и связаны с центральными венозными катетерами (ЦВК) [4, 5].

Тромбоэмболия легочной артерии (ТЭЛА) является редким, опасным для жизни новорожденного состоянием, развитие которого могут спровоцировать многочисленные факторы, однако в некоторых случаях причину развития ТЭЛА установить не представляется возможным [6]. Причины и факторы риска возникновения тромбозов многочисленны и противоречивы в разных исследованиях.

Наиболее распространенной формой венозного тромбоза является катетер-ассоциированный тромбоз. Для артериальных тромбозов превалирующей причиной является наличие у пациента антител к фосфолипидам. Другими факторами риска являются асфиксия, септицемия, сахарный диабет у матери. Случаи рождения детей с идиопатическим врожденным тромбозом легочного ствола крайне редко встречаются в современной медицинской литературе.

Эпидемиология ТЭЛА у новорожденных недостаточно изучена. В Канадском регистре детей с венозным тромбозом частота ТЭЛА у детей в возрасте от 1 месяца до 17 лет составляет 5,3 случая на 10 000 госпитализаций [7].

Клинически диагноз ТЭЛА у новорожденного поставить крайне сложно, поскольку данное состояние по клиническим проявлениям сходно с персистирующей легочной гипертензией новорожденных с явлениями дыхательной недостаточности [8, 9] или с врожденным пороком сердца [10]. Диагностировать ТЭЛА можно с помощью эхокардиографии, при этом требуется высокая настороженность специалиста, проводящего исследование, в плане вероятности наличия ТЭЛА, однако для верификации диагноза и выяснения тяжести тромбоза требуется проведение компьютерной томографии [6]. Коагулологические нарушения у новорожденных с ТЭЛА могут быть не выраженными [11] и проявляются главным образом повышением уровня D-димеров. В то же время тромбоз, особенно окклюзирующий, может протекать и без значимого повышения D-димеров. Повышение концентрации данного маркера в крови может наблюдаться и при состояниях, не связанных с тромбозом. Исходя из этих данных, не рекомендуется применять указанный тест как единственный и облигатный маркер тромбоза. С другой стороны, отсутствие повышения концентрации D-димеров не позволяет исключить факт тромбоза у ребенка. Из других лабораторных исследований следует отметить повышение уровней маркеров повреждения миокарда как следствие сердечной недостаточности и повреждения сердечной мышцы [12].

Для лечения ТЭЛА у новорожденных детей применяются те же технологии, что и у взрослых. Вместе с тем в своем обзоре John и Harkensee [13] не дали указаний на наиболее подходящий метод лечения у этой категории пациентов. На сегодняшний день для лечения неонатальной ТЭЛА применяются системный тромболизис либо тромбэктомия с применением катетерного или открытого хирургического подхода [6]. Тромболитическая терапия несет в себе высокий риск геморрагических осложнений, а удаление тромба с помощью эндоваскулярного катетера может оказаться неудачным из-за малых размеров пациента, риска дистального продвижения тромба, катастрофического нарушения гемодинамики во время манипуляций с катетером и инсульта. Факторы, которые следует учитывать перед выбором терапевтического метода, – это гемодинамическая нестабильность, ишемия легких, степень тромбоза и факторы риска. При стабильной гемодинамике без признаков ишемии легких достаточно эффективным может оказаться антикоагулянтная терапия гепарином [14].

Особенностью ТЭЛА у новорожденных является то, что при функционирующих фетальных коммуникациях фатальное нарушение кровообращения наблюдается редко, поскольку наличие право-левого шунта позволяет достаточно долго поддерживать системную перфузию.

Методы и материалы. В данной статье приводится случай врожденного тромбоза легочного ствола у новорожденного, его терапия с момента поступления до выписки из стационара.

Результаты и их обсуждение. 24.07.2022 года в УЗ «Гомельская областная клиническая больница» родился ребенок женского пола с массой тела при рождении 3510 г, ростом 55 см, окружностью головы 34 см, окружностью груди 35 см от 9-й беременности, 7-х срочных индуцированных родов.

Данная беременность протекала на фоне хронической плацентарной недостаточности в стадии компенсации, дважды у матери в течение беременности был диагностирован кольпит. Отмечалась внутриутробная гипоксия плода. В 35 недель беременности – угроза преждевременных родов, маловодие.

Состояние ребенка при рождении тяжелое. Оценка по шкале Апгар 5/5 баллов. На 5 минуте жизни начата искусственная вентиляция легких, учитывая признаки тяжелого респираторного дистресса – оценка по шкале Даунс 7 баллов. Кожные покровы теплые, генерализованный цианоз, симптом бледного пятна 4 секунды. Дыхание проводится симметрично, жесткое, проводные хрипы с обеих сторон. Тоны сердца ритмичные, приглушены, ЧСС 141 уд/мин, артериальное давление – 58/28 мм рт. ст. По данным кислотно-основного состояния (КОС) артериальной крови – гипоксемия со смешанным лактат-ацидозом: pH – 7,2, PaO₂ 48 мм рт. ст., лактат – 4 ммоль/л. Насыщение крови кислородом (SpO₂) – 88 % на 5 и 10 минуте на фоне искусственной вентиляции легких и FiO₂ – 100 %.

В связи с подозрением на персистирующую легочную гипертензию, учитывая наличие генерализованного цианоза, нарушение микроциркуляции (симптом бледного пятна 4 секунды) начато титрование добутамина со скоростью 10 мкг/кг/мин. Для дальнейшего обследования и лечения ребенок переведен в отделение анестезиологии и реанимации.

Рентгенография органов грудной клетки и брюшной полости при рождении: верхнее средостение расширено. Сердце значительно увеличено за счет всех отделов, широко прилежит к диафрагме.

ЭКГ при рождении: ритм синусовый, ЧСС 140–135 уд/мин. Электрическая ось сердца отклонена резко вправо. Увеличение нагрузки на правое предсердие – R-pulmonale. Субэпикардальные изменения в миокарде верхушечно-боковой, нижней стенки левого желудочка. Удлиненный интервал QT. Инверсия зубца Т в отведениях III, aVF, V₁–V₃.

Ультразвуковое исследование сердца при рождении: глобальная систолическая функция миокарда левого желудочка сохранена. Дилатация правого предсердия, правого желудочка, легочной артерии. Гипертрофия стенки правого желудочка. Межпредсердное сообщение 1,5 мм. Открытый артериальный проток не лоцируется. Регургитация на трикуспидальном клапане 4 степени. Легочная гипертензия (среднее давление в легочной артерии – 99 мм рт. ст.). Образование в проекции ствола легочной артерии и ее левой ветви – тромб?

Уровень D-димеров от 24.07.2022г. 4447 мкг/мл.

На основании клинических, инструментальных и лабораторных данных решением консилиума выставлен диагноз: врожденный тромбоз легочной артерии. С учетом тяжести состояния пациента проведение КТ-исследование не представляется возможным. Принято решение о проведении антикоагулянтной терапии нефракционированным гепарином. Терапия начата через 40 минут после рождения по схеме: нагрузочная доза 80 Ед/кг внутривенно болюсно, затем поддерживающая доза – 18 Ед/кг/ч под контролем активированного частичного тромбопластинового времени (АЧТВ). Достигнут целевой уровень АЧТВ – 70 сек.

Через 11 часов после начала гепаринотерапии отмечена выраженная положительная динамика: SpO₂ – 98 % при FiO₂ – 40 %; pH – 7,38, PaO₂ – 98 мм рт. ст., лактат – 1,5 ммоль/л. Кожные покровы бледно-розовые, теплые, симптом бледного пятна <2 сек. Тоны сердца приглушены, ритмичные, ЧСС – 148 уд/мин, АД – 78/42 мм рт. ст. на фоне редукции дозы добутамина до 5 мкг/кг/мин. Диурез – 1,5 мл/кг/ч.

Повторное УЗИ сердца через 14 часов после рождения на фоне терапии нефракционированным гепарином: выраженная легочная гипертензия (систолическое давление в легочной артерии – 56 мм рт. ст.). Гипертрофия передней стенки правого

желудочка, межпредсердной перегородки. Дилатация правого предсердия. Гидроперикард. Регургитация на трикуспидальном клапане 2–3 степени. В проекции легочной артерии определяется образование 13х9 мм, закрывающее просвет легочной артерии и её левую ветвь, без видимого прироста скоростных показателей. Заключение: тромбоз легочной артерии?

С учетом улучшения состояния и транспортабельностью пациента, с целью дальнейшего лечения и обследования ребенок переведен 25.07.2022г. в отделение анестезиологии и реанимации УЗ «Гомельская областная детская клиническая больница».

25.07.2022 г. ребенку выполнена КТ-ангиография для уточнения диагноза. Заключение: картина «дефекта» заполнения в просвете легочного ствола – тромб? Опухоль средостения? Патологическая зона в структуре вилочковой железы (кровоизлияние?). Тромбоэмболия легочной артерии крупных, мелких ветвей левой легочной артерии? Нельзя исключить инфаркт-пневмонию верхней (S2), нижней (S6, S10) долей левого легкого. Гипертрофия миокарда правого желудочка и межжелудочковой перегородки, расширение камеры правого предсердия.

Консультативное заключение телемедицинского консилиума ГУ «РНПЦ детской онкологии, гематологии и иммунологии» от 04.08.2022 г. – убедительных данных за онкологическую патологию в настоящий момент не получено.

Проведено исследование уровня кардиомаркеров от 25.07.2022 г.: тропонин I – 316,9 нг/л; креатинкиназа – 536 Ед/л; КФК-МВ – 60,7 Ед/л со снижением уровня в динамике. Nt-pro BNP – 47435 пг/мл со снижением уровня в динамике.

Показатели коагулограммы от 04.08.2022 г. в норме, уровень D-димеров – 459 мкг/мл.

ИФА крови от 25.07.2022 г. на вирус краснухи, вирус простого герпеса, цитомегаловируса – IgG положительный, IgM отрицательный.

Ребенок экстубирован и переведен на самостоятельное дыхание на вторые сутки жизни с дотацией кислорода в кювез (FiO_2 – 25 %). Кардиотоническая поддержка отменена на третьи сутки жизни.

На 5 сутки жизни проведена телемедицинская консультация с кардиохирургом ГУ РНПЦ «Детской хирургии» для решения вопроса о дальнейшей тактике лечения и необходимости экстренного хирургического вмешательства. Рекомендовано продолжить проведение антикоагулянтной терапии эноксапарином в дозе 1,5 мг/кг каждые 12 часов подкожно под контролем коагулограммы, динамики размера тромба и реканализации легочного ствола.

На 12 сутки жизни ребенку отменена дотация кислорода.

Учитывая отсутствие положительной динамики по размеру тромба и реканализации легочного ствола на фоне проведения терапии эноксапарином в течение 21 суток, было принято решение о переводе ребенка в РНПЦ «Детской хирургии» для дообследования и коррекции тактики лечения.

УЗИ сердца в ГУ «РНПЦ детской хирургии» от 22.08.2022 г.: объемное образование 14х9 мм в стволе ЛА ближе к бифуркации со стороны левой ветви легочной артерии (тромб? новообразование?), вызывающее умеренный протяженный стеноз левой ветви ЛА с градиентом систолического давления 30 мм рт. ст. Гипертрофированный трабекулярный миокард правого желудочка с гиперэхогенными включениями (некомпактный миокард правого желудочка?). Небольшое количество жидкости в полости перикарда. Открытое овальное окно.

Консилиумом принято решение об оперативном лечении.

На 28 сутки жизни (25.08.2022 г.) ребенку проведено оперативное лечение – тромбэмболектomia из легочной артерии в условиях искусственного кровообращения. Ранний послеоперационный период протекал относительно стабильно.

Кардиотоническая поддержка отключена через 1 час после поступления в отделение анестезиологии и реанимации, экстубирован и переведен на самостоятельное дыхание через 6 часов, дренажи удалены на 3 сутки. В кардиохирургическое отделение ребенок переведен на 4 послеоперационные сутки в стабильном состоянии.

УЗИ сердца от 08.09.2022 г.: патологических образований в стволе легочной артерии и в зоне визуализации ветвей ЛА не выявлено. Градиент систолического давления в месте пластики легочной артерии максимально 13 мм рт.ст. Диастолическая дисфункция миокарда правого желудочка по 1 типу. Правый желудочек – 9 мм. Умеренная гипертрофия миокарда левого желудочка, левый желудочек – 19 мм, фракция выброса – 76 %. Систолическая функция миокарда левого желудочка удовлетворительная, диастолическая функция сохранная. Регургитация на трикуспидальном клапане 1 степени, градиент систолического давления на трикуспидальном клапане – 42 мм рт.ст. Сброс через ООО бинаправленный нерестриктивный. Жидкости в полости перикарда и плевральных полостях нет.

Ребенок выписан из ГУ РНПЦ «Детской хирургии» на 55 сутки жизни в стабильном состоянии под наблюдение педиатра, кардиолога по месту жительства.

Заключительный клинический диагноз: тромб в стволе легочной артерии с обструкцией бифуркации ствола и левой ветви легочной артерии. Фиброэластоз правого желудочка. Открытое овальное окно. Состояние после тромбэмбоlectомии из легочной артерии от 25.08.2022 г. Недостаточность кровообращения 1 ст.

Дискуссия. Врожденный тромбоз легочного ствола или крупных ветвей легочной артерии является одной из причин распространенного неонатального синдрома персистирующей легочной гипертензии. Учитывая высокий риск смертельного исхода, этот факт приобретает несомненную важность при нестабильной гемодинамике и формировании легочного сердца на фоне критической окклюзии просвета легочного ствола или его крупных ветвей тромбом. Настороженность в отношении наличия тромба в легочном стволе при выполнении эхокардиографии, особенно при структурно нормальном сердце, является в ряде случаев предиктором положительного исхода.

Мультидетекторная КТ-ангиография является золотым стандартом диагностики тромбоза легочного ствола, но только в случае транспортабельности пациента. В случаях, когда из-за тяжести состояния невозможно выполнить КТ-ангиографию, на помощь приходят другие методы диагностики. Эхокардиография – отсутствие расширения правых отделов сердца и дисфункции правого желудочка практически исключают гемодинамически значимый тромбоз легочного ствола и его крупных ветвей.

На данный момент для лечения данной патологии доступны тромболитическая терапия, антикоагулянтная терапия, хирургическая тромбэмбоlectомия.

В нашем случае мы использовали антикоагулянтную терапию, учитывая риски осложнений тромбоза и невозможность подтверждения диагноза КТ-ангиографией из-за тяжести состояния. Эта терапия имела частичный успех за счет нивелирования критической окклюзии просвета легочного ствола на фоне уменьшения объема тромба, однако не привела к реканализации ствола и левой ветви легочной артерии, что потребовало проведения хирургического лечения. Наличие функционирующего овального окна у данного пациента позволило длительное время поддерживать стабильное системное кровообращение, несмотря на низкую эффективность антикоагулянтной терапии.

Хирургическая тромбэмбоlectомия дала хороший клинический эффект с полным выздоровлением ребенка.

Заключение. Исходя из приведенных данных, нужно отметить, что при оценке клинического состояния новорожденного с цианозом, со структурно нормальным по данным эхокардиографии сердцем, не следует торопиться с постановкой диагноза

персистирующей легочной гипертензии. Учитывая высокий риск летального исхода при ТЭЛА у новорожденного, в случае остро возникшей десатурации, не поддающейся коррекции общепринятыми медицинскими методами, используемыми в неонатальной практике, следует в максимально ранние сроки исключить тромбоз легочной артерии, поскольку подходы к интенсивной терапии персистирующей легочной гипертензии и ТЭЛА принципиально различаются.

Литература

1. Lassandro, G., Palmieri, V.V., Palladino, V., Amoroso, A., Faienza, M.F., Giordano, P. Venous Thromboembolism in Children: From Diagnosis to Management / G. Lassandro [et al.] // Int. J. Environ. Res. Public Health. – 2020. – 17, 4993. – doi:10.3390/ijerph17144993.
2. Andrew, M., David, M., Adams, M., Ali, K., Anderson, R., Barnard, D. Venous thromboembolic complications (VTE) in children: first analyses of the Canadian Registry of VTE / M. Andrew [et al.] // Blood. – 1994. – 83:1251-7.
3. Makatsariya, A., Bitsadze, V., Khizroeva, J., Vorobev, A., Makatsariya, N., Egorova, E., Mischenko, A., Mashkova, T., Antonova, A. Neonatal thrombosis / A. Makatsariya [et al.] // J. Matern. Fetal Neonatal Med. – 2020. – 35, 1169–1177.
4. Amankwah, E.K., Atchison, C.M., Arlikar, S., Ayala, I., Barrett, L., Branchford, B.R., Streiff, M., Takemoto, C., Goldenberg, N.A. Risk factors for hospital-associated venous thromboembolism in the neonatal intensive care unit / E.K. Amankwah [et al.] // Thromb. Res. – 2014. – 134, 305–309.
5. Easterlin, M.C., Li, Y., Yieh, L., Gong, C.L., Jaffray, J., Hall, M., Friedlich, P.S., Lakshmanan, A. Predictors of venous thromboembolism among infants in children's hospitals in the United States: A retrospective Pediatric Health Information Study / M.C. Easterlin [et al.] // J. Perinatol. – 2022. – 42, 103–109.
6. Curry, D E., Erker, C., Price, V., Midgen, C., Mohsin, H., Sett, S., Warren, A., H. Massive Saddle Pulmonary Embolism in a Preterm Neonate With Successful Emergent Open Embolectomy / D E. Curry [et al.] // CJC Pediatric and Congenital Heart Disease 1. – 2022. – 40e43.
7. Andrew, M., David, M., Adams, M. Venous thromboembolic complications (VTE) in children: first analyses of the Canadian Registry of VTE / M. Andrew [et al.] // Blood. – 1994. – 83:1251e1257.
8. Sawyer, T., Antle, A., Studer, M., Thompson, M., Perry, S., Mahnke, C.B. Neonatal pulmonary artery thrombosis presenting as persistent pulmonary hypertension of the newborn / T. Sawyer [et al.] // Pediatr Cardiol. – 2009. – 30:520-2.
9. Werthammer, J., Pritt, A., Laura, R., Brown, L., Heydarian, M. Pulmonary embolism presenting with sudden respiratory failure in two previously stable neonates / J. Werthammer [et al.] // J Neonatal Perinatal Med. – 2010. – 3:57-61.
10. Kenny, D., Tsai-Goodman, B. Neonatal arterial thrombus mimicking congenital heart disease / D. Kenny [et al.] // Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed. – 2007. – 92:F59–61.
11. Jadhav, M., Sapre, A., Garekar, S., Kulkarni, S. Neonatal pulmonary artery thrombosis/ M. Jadhav [et al.] // Ann Pediatr Cardiol. – 5(1): 44–46.
12. Abdulaziz-Opiela, G., Sobieraj, A., Sibrecht, G., Bajdor, J., Mroziński, B., Kozłowska, Z., Iciek, R., Wróblewska-Seniuk, K., Wender-Ozegowska, E., Szczapa, T. Prenatal and Neonatal Pulmonary Thrombosis as a Potential Complication of SARS-CoV-2 Infection in Late Pregnancy / G. Abdulaziz-Opiela [et al.] // Int. J. Mol. Sci. – 2023. – 24, 7629.
13. John, C.M., Harkensee C. Thrombolytic agents for arterial and venous thromboses in neonates / C.M. John [et al.] // Cochrane Database Syst Rev. – 2005. – (1):CD004342.
14. Shrimanth1, Y.S., Prasad1, K., Karthik, A.A., Barwad1, P., Pruthvi1, C.R., Gawalkar1, A.A., Santosh, K., Naganur1, S. Spontaneous pulmonary artery thrombus in a neonate / Y.S. Shrimanth1 [et al.] // The Egyptian Heart Journal. – 2021. – 73:43.

PULMONARY TRUNK THROMBOSIS IN A NEWBORN

Krasteleva I.¹, Yurut A.², Drozdovskaya O.²

*State Institution «Republican Scientific and Practical Center «Mother and Child»¹,
Minsk, Republic of Belarus*

*Health Institution «Gomel Regional Clinical Hospital»²
Gomel, Republic of Belarus*

Congenital pulmonary artery thrombosis in a newborn is a rare phenomenon. This article describes a case of congenital pulmonary artery thrombosis in a newborn child, the

tactics of intensive care and surgical treatment. This case emphasizes the importance of timely echocardiography and differential diagnosis of this condition with other causes of persistent pulmonary hypertension syndrome with generalized cyanosis in a newborn, requiring fundamentally different treatment.

Keywords: persistent pulmonary hypertension, thrombosis, pulmonary embolism, neonatal cyanosis, pulmonary artery, pulmonary heart disease, thromboembolism, anticoagulant therapy, thrombolytic therapy, computed tomography with angiography (CT angiography), echocardiography.

Поступила 26.09.2024

УДК 616.151.5-053.31-02:616.8:618.3

<https://doi.org/10.63030/2307-4795/2024.17.P.16>

РОЛЬ НЕОНАТАЛЬНОГО ГЕМОСТАЗА В ПЕРИНАТАЛЬНОМ ПОРАЖЕНИИ ЦНС (КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ)

Лемешко Ю.И.^{1,2}, Артюшевская М.В.¹, Русак А.А.³

¹*Учреждение образования*

«Белорусский государственный медицинский университет»,

²*Учреждение здравоохранения «5-я городская клиническая больница»,*

³*Научно-производственное унитарное предприятие «Белреамед»,*

Минск, Республика Беларусь

Резюме. Внутрижелудочковое кровоизлияние, несмотря на эволюцию неонатального ухода, является одной из причин заболеваемости и смертности среди недоношенных детей. Данная патология может приводить к различным неврологическим расстройствам с последующей инвалидизацией ребенка. Использование тромбоцитарных показателей позволит усовершенствовать оценку системы неонатального гемостаза и осуществлять дифференцированный подход при оказании медицинской помощи недоношенным детям с геморрагическими нарушениями. В статье представлено клиническое наблюдение недоношенного новорожденного С. с внутрижелудочковым кровоизлиянием, которое описывает использование тромбоцитарных показателей для оценки неонатального гемостаза.

Ключевые слова: гемостаз, тромбоцитарные показатели, внутрижелудочковое кровоизлияние, недоношенный новорожденный ребенок.

Введение. Одной из причин перинатального поражения центральной нервной системы у недоношенных новорожденных детей является внутрижелудочковое кровоизлияние. В соответствии с Международной статистической классификацией болезней и проблем, связанных со здоровьем, десятого пересмотра диагноз внутричерепное нетравматическое кровоизлияние относится к классу «Отдельные состояния, возникающие в перинатальном периоде» (код P52). По данным формы государственной статистической отчетности, в Республике Беларусь в 2020 г. заболеваемость внутрижелудочковыми кровоизлияниями составила 4,4 на 1000 живорожденных детей. В большинстве случаев внутрижелудочковое кровоизлияние возникает в первые сутки жизни и может прогрессировать от более низких степеней до более высоких, что определяет дальнейший неврологический прогноз [1]. По данным литературы, при внутрижелудочковом кровоизлиянии 1-й степени прогноз благоприятный; у пациентов с внутрижелудочковым кровоизлиянием 2-й степени

ожидаемая смертность составляет 10 %, а развитие гидроцефалии – 20 %; при внутрижелудочковом кровоизлиянии 3-й степени смертность колеблется от 20 до 50 %, а частота гидроцефалии – от 50 до 80 % [2]. У недоношенных новорожденных детей данная патология имеет многофакторную этиологию, обусловленную гестационным возрастом, массой тела при рождении, анатомическими особенностями герминативного матрикса, особенностями гемодинамики и неонатального гемостаза [3, 4].

Наиболее часто используемым методом диагностики внутрижелудочкового кровоизлияния является нейросонография, преимуществом которого является неинвазивность. Многие исследования направлены на изучение особенностей различных звеньев системы гемостаза с целью поиска предикторов и диагностических маркеров внутрижелудочкового кровоизлияния [5, 6, 7]. Внедрение в лабораторную практику гематологических анализаторов, в которых используется метод проточной цитофлуорометрии, дает возможность улучшить оценку тромбоцитарного звена неонатального гемостаза, используя тромбоцитарные показатели: общее количество тромбоцитов (PLT-F, $10^9/\text{л}$), тромбокрит (PCT, %), средний объем тромбоцита (MPV, фл.), ширину распределения тромбоцитов по объему (PDW, %), количество больших тромбоцитов (P-LCR, %), относительное количество незрелых тромбоцитов (IPF, %), абсолютное количество незрелых тромбоцитов (IPF#, $10^9/\text{л}$) [8]. У недоношенных новорожденных более чувствительным тромбоцитарным параметром для оценки риска возникновения кровотечений является PCT, который, по литературным данным, составляет $0,24 \pm 0,08$ % [9]. На неблагополучие в системе гемостаза также указывает увеличение MPV и P-LCR [8]. Оценка незрелой фракции тромбоцитов может быть полезна в качестве быстрого и надежного маркера тромбоцитопенической этиологии, что дает возможность дифференцированного подхода к оказанию медицинской помощи при тромбоцитопении у новорожденных детей [10].

Цель работы: представить клинический случай интегрированного подхода к диагностике ВЖК у недоношенного новорожденного ребенка С.

Материалы и методы. Медицинская помощь недоношенному новорожденному ребенку оказывалась в отделении анестезиологии и реанимации для новорожденных детей с палатой интенсивной терапии учреждения здравоохранения «5-я городская клиническая больница» г. Минска. Проведен анализ данных медицинской карты стационарного пациента, результатов клинико-лабораторных и инструментальных методов исследования. Гематологические исследования выполнены на автоматическом анализаторе Sysmex XN-3000 (Япония), автоматическом анализаторе коагуляции Sysmex CS-2400i (Япония). Нейросонография проводилась с использованием ультразвуковой диагностической системы экспертного класса General Electric LOGIQ E9 (США).

Результаты и их обсуждение. От 1 беременности, 1 преждевременных родов в сроке гестации 255 дней через естественные родовые пути родилась недоношенная девочка С. Оценка по шкале Апгар – 8/8 баллов.

Анамнез матери: беременность протекала на фоне гестационной артериальной гипертензии, протеинурии беременных, гестационного сахарного диабета (класс А0), угрозы прерывания беременности (истмико-цервикальная недостаточность, коррекция разгружающим акушерским pessarium), острой респираторной инфекции во 2-ом триместре, кольпита. Во время беременности принимала парацетамол, суспензии, кардиомагнил, допегит, амлодипин, глицин, пентоксифиллин, дротаверин, клотримазол, гинофорт.

Роды 1-е, быстрые. Продолжительность родов 4 часа 20 минут (1-й период – 3 часа 50 минут, 2-й период – 19 минут). Преждевременный разрыв плодных оболочек. Околоплодные воды прозрачные. Безводный период – 7 часов 15 минут.

Гистологическое исследование плаценты: ускоренное созревание ворсинчатого хориона, псевдоинфаркты, оболочки плаценты и пуповина без особенностей.

Для оказания медицинской помощи недоношенная новорожденная девочка С. после рождения переведена в отделении анестезиологии и реанимации для новорожденных детей с палатой интенсивной терапии.

Показатели физического развития новорожденной девочки С.: масса тела – 1790 г (-2,21 SD), длина тела – 45 см (-0,87 SD), окружность головы – 30 см (-1,78 SD). Оценка физического развития: маловесный новорожденный для гестационного возраста. Маленькая для гестационного возраста окружность головы.

Выставлен диагноз: Синдром дыхательных расстройств. Дыхательная недостаточность 1 степени. Маловесный для гестационного возраста новорожденный. Недоношенность 255 дней. Новорожденный от матери с гестационным сахарным диабетом. Риск реализации внутриутробного инфицирования, патологии центральной нервной системы, гипогликемии, геморрагических расстройств.

Назначены диагностические и лечебные мероприятия согласно клиническому протоколу «Оказание медицинской помощи в неонатологии», утвержденному постановлением Министерства здравоохранения Республики Беларусь от 18.04.2022 г. №34. Стартовые лечебные мероприятия включали: оптимальный температурный режим (кувезное выхаживание); инфузионную терапию, обеспечивающую нормативные показатели гликемии и водно-электролитного баланса; витамин К₁.

С 3-х суток жизни у ребенка отмечается стойкая гипогликемия, проявления синдрома церебральной депрессии. Выставлен диагноз: неонатальная гипогликемия. Синдром церебральной депрессии. Синдром дыхательных расстройств (купирован). Недоношенность 255 дней. Маловесный новорожденный для гестационного возраста. Скорректирован план лечебных и диагностических мероприятий (коррекция гипогликемии увеличением скорости подачи глюкозы).

При объективном осмотре крик средней силы, поза неполной флексии, двигательная активность снижена, мышечный тонус снижен, рефлексы снижены. Патологической глазной симптоматики нет, зрачки равновелики, склеры чистые. Кожа розовая, чистая, проявлений геморрагического синдрома нет. Большой родничок 2,5x2,5 см, не напряжен. Дыхание самостоятельное, проводится по всем легочным полям, хрипов нет. Частота дыханий – 46 в минуту. Тоны сердца ритмичные, патологических шумов нет. Частота сердечных сокращений – 140 ударов в минуту. Артериальное давление 72/45 мм. рт. ст., живот мягкий, доступен пальпации. Перистальтика активная. Печень пальпируется на 1,0 см у края правой реберной дуги. Околопупочная область не изменена, пуповинный остаток сухой. Диурез достаточный. Стул – переходный, без патологических примесей. Энтерально усваивает в соответствии с возрастной нормой.

Проведен динамический анализ показателей общего анализа крови (эритроцитов, гематокрита, MCV, MCH, PLT-F, PCT, MPV, PDW, P-LCR) в первые 10 дней жизни. Данные приведены в таблице 1.

Таблица 1 – Динамика показателей общего анализа крови у ребенка С. в первые 10 дней жизни

Сутки жизни	Показатель								
	Эритроциты, $10^{12}/л$	Гемоглобин, г/л	MCV, фл	MCH, пг	PLT-F, $10^9/л$	PCT, $10^9/л$	MPV, фл	PDW, %	P-LCR, %
1	5,67	225	117,1	39,7	242	0,25	10,2	9,9	25,3
3	5,61	213	110,2	38	117	0,10	10,4	16,5	31,5
6	5,38	204	109,5	37,9	117	0,10	10,3	16,1	30,9
10	4,6	170	106,3	37	244	0,27	11	13,3	28,9

Из таблицы 1 видно, что на 3-е сутки жизни у ребенка С. отмечается снижение общего количества тромбоцитов (PLT-F) до $117 \times 10^9/л$, увеличение количества больших тромбоцитов (P-LCR) до 31,5 %, увеличение ширины распределения тромбоцитов (PDW) до 16,5 %. Изменения сохранялись до 6-х суток жизни. К 10 дню жизни показатели общего анализа крови соответствовали референсным интервалам.

Учитывая изменения в общем анализе крови на третьи сутки жизни выполнена коагулограмма, нейросонография и ультразвуковое исследование органов брюшной полости. По результатам коагулограммы коагуляционные нарушения выявлены не были (активированное частичное тромбопластиновое время 28,9 с; активированное частичное тромбопластиновое время Ratio 1,11; протромбиновое время 15,7 с; протромбиновый индекс 0,49; международное нормализованное отношение 1,45; фибриноген 1,2 г/л). По данным ультразвукового исследования органов брюшной полости эхоструктурная патология не выявлена. По результатам нейросонографии выявлено внутрижелудочковое кровоизлияние 1-й степени, множественные мелкие кисты сосудистых сплетений боковых желудочков, признаки перенесенной гипоксии (выраженное повышение эхогенности в перивентрикулярных зонах, в проекции латеральных углов передних рогов боковых желудочков), признаки недоношенности и незрелости структур головного мозга.

Учитывая выявленное внутрижелудочковое кровоизлияние 1-й степени на фоне тромбоцитопении, проведена динамическая оценка тромбоцитопоза по тромбоцитарному показателю IPF и скатерограммам. Полученные данные представлены в таблице 2 и на рисунках 1–3.

Таблица 2 – Динамика показателя незрелой фракции тромбоцитов у ребенка С. в неонатальном периоде

Сутки жизни	Показатель незрелой фракции тромбоцитов	
	IPF, %	IPF#, $10^9/л$
3	6,3	7,4
6	9,9	11,6
10	4,8	16

Из таблицы 2 видно, что к 6-м суткам у ребенка С. на фоне ВЖК происходит активация тромбоцитопоза, о чем свидетельствует увеличение показателей IPF до 9,9 % ($11,6 \times 10^9/л$).

Увеличение фракции незрелых тромбоцитов (IPF) на фоне тромбоцитопении (PLT-F) отражают также скатерограммы, представленные на рисунках 1 и 2 (зеленое облако).

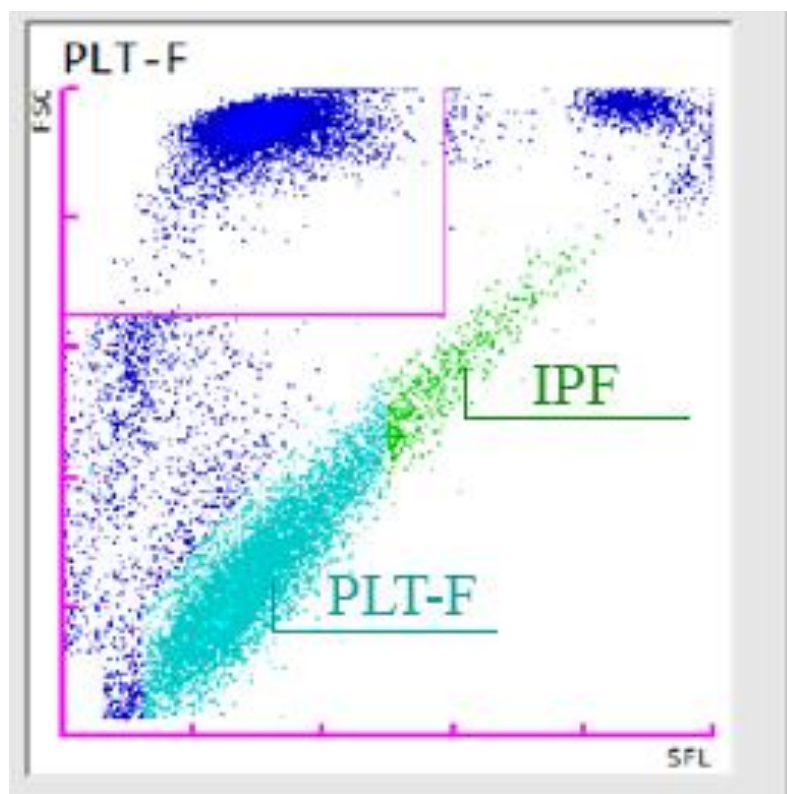


Рисунок 1 – Скатерограмма PLT-F ребенка С на 3-и сутки жизни

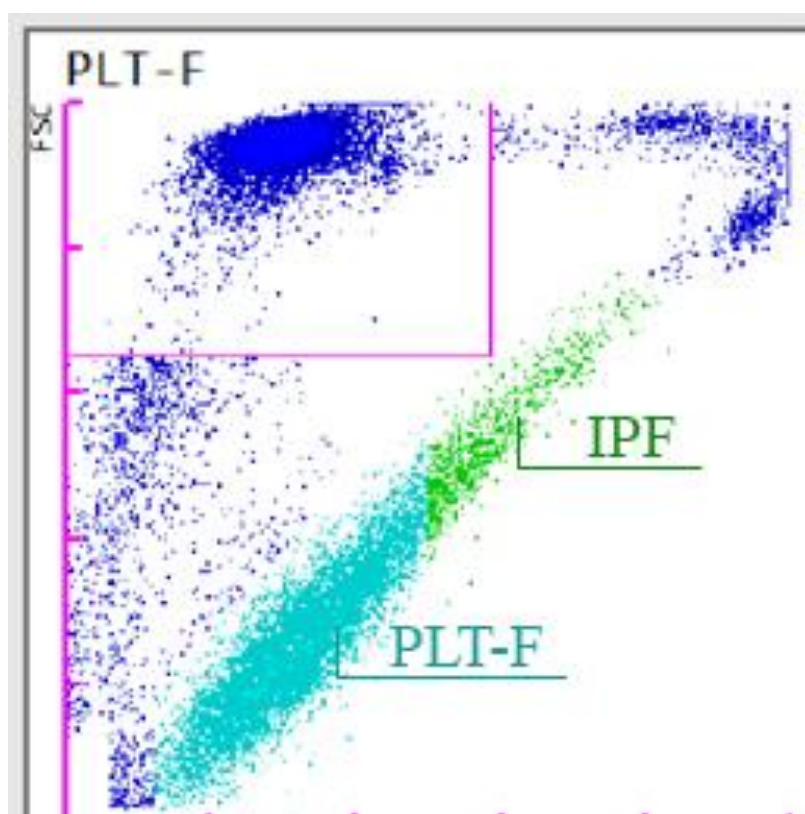


Рисунок 2 – Скатерограмма PLT-F ребенка С на 6-е сутки жизни

Скатерограмма на рисунке 3 показывает переход незрелых форм тромбоцитов (IPF) в зрелые (увеличение размера голубого облака) с последующей нормализацией

уровня тромбоцитов (PLT-F) к 10-м суткам жизни в общем анализе крови (таблица 1), что свидетельствует об установлении гемостазиологического баланса.

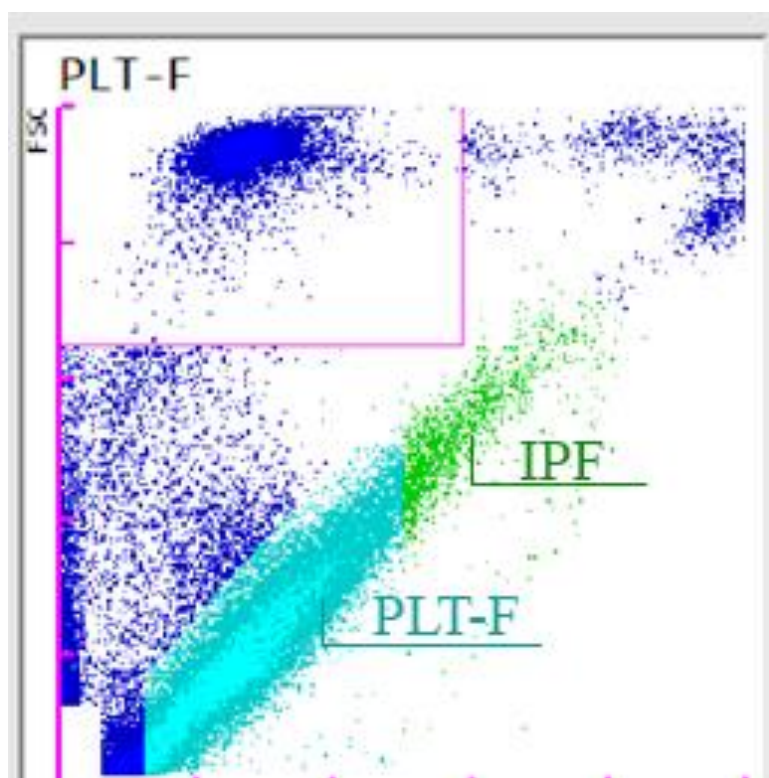


Рисунок 3 – Скатерограмма PLT-F ребенка С на 10-е сутки жизни

Для дальнейшего оказания медицинской помощи недоношенная новорожденная девочка С. переведена в государственное учреждение «Республиканский научно-практический центр «Мать и дитя». Проведены консультации врачами-специалистами: врачом детским неврологом, врачом-офтальмологом.

Консультация врача детского невролога: неонатальная энцефалопатия смешанного генеза. Синдром церебральной депрессии. Перивентрикулярное кровоизлияние 1 степени справа.

Консультация врача-офтальмолога: офтальмопатологии на момент осмотра не выявлено.

Выставлен заключительный диагноз: неонатальная гипогликемия. Неонатальная энцефалопатия смешанного генеза. Синдром церебральной депрессии. Перивентрикулярное кровоизлияние 1 степени справа. Недоношенность 255 дней. Маловесный к сроку гестации новорожденный.

Заключение. Интегрированная оценка системы неонатального гемостаза с использованием клинико-anamnestических данных, данных лабораторного (с использованием тромбоцитарных показателей) и инструментального исследований позволяет дифференцированно подходить к оказанию медицинской помощи новорожденным детям с перинатальной патологией ЦНС.

Литература

1. Holste, K.G., Xia, F., Ye, F., Keep, R.F., Xi, G. Mechanisms of neuroinflammation in hydrocephalus after intraventricular hemorrhage: a review / K.G. Holste [et al.] // Fluids Barriers CNS. – 2022, Apr 1. – 19(1):28. – doi: 10.1186/s12987-022-00324-0. PMID: 35365172; PMCID: PMC8973639.

2. Deger, J., Goethe, E.A., LoPresti, M.A., Lam, S. Intraventricular Hemorrhage in Premature Infants: A Historical Review / J. Deger [et al.] // *World Neurosurg.* – 2021, Sep. – 153:21–25. – doi: 10.1016/j.wneu.2021.06.043. Epub 2021 Jun 16. PMID: 34144164.
3. Будалова, А.В. Особенности тромбоцитарного и плазменного гемостаза у глубоко недоношенных новорожденных с геморрагическими нарушениями / А.В. Будалова, Н.В. Харламова, Г.Н. Кузьменко, И.Г. Попова, С.Б. Назаров // *Российский вестник перинатологии и педиатрии.* – 2022. – №6 7(5). – С. 41–47. – <https://doi.org/10.21508/1027-4065-2022-67-5-41-47>.
4. Шейбак, Л.Н. Тромбоцитопении у новорожденных детей / Л.Н. Шейбак // *Проблемы здоровья и экологии.* – 2017. – №1. – С. 20–25. – <https://doi.org/10.51523/2708-6011.2017-14-1-4>
5. Thorup, C.V., Christensen, S., Hvas, A.M. Immature Platelets As a Predictor of Disease Severity and Mortality in Sepsis and Septic Shock: A Systematic Review / C.V. Thorup [et al.] // *Semin Thromb Hemost.* – 2020 Apr. – 46(3):320–327. – doi: 10.1055/s-0039-3400256. Epub 2019 Dec 13. PMID: 31858518.
6. Счастливцев, И.В. Современный взгляд на систему гемостаза: клеточная теория / И.В. Счастливцев, К.В. Лобастов, С.Н. Цаплин, Д.С. Мкртычев // *Медицинский совет.* – 2019. – №16. – С. 72–77.
7. Устинович, Ю.А. Особенности неонатального гемостаза в норме и при патологии / Ю.А. Устинович [и др.] // *Репродуктив. здоровье. Вост. Европа.* – 2024. – Т. 14. – №2. – С. 210–228.
8. Зенина, М.Н. Современные гематологические анализаторы – возможности и ограничения / М.Н. Зенина, Е.Р. Шилова, Н.Ю. Черныш // *Вестник гематологии.* – 2021. – №4. – С. 24–31.
9. Hsieh, P.Y., Hsu, K.H., Chiang, M.C., Hsu, J.F., Chu, S.M., Lien, R. Platelet parameters and the association with morbidity and mortality in Preterm Infants / P.Y. Hsieh [et al.] // *Pediatr Neonatol.* – 2023 Jan. – 64(1):68–74. – doi: 10.1016/j.pedneo.2022.06.009. Epub 2022 Sep 24. PMID: 36207265.
10. Ali, I., Graham, C., Dempsey-Hibbert, N.C. Immature platelet fraction as a useful marker in the etiological determination of thrombocytopenia / I. Ali [et al.] // *Exp Hematol.* – 2019 Oct. – 78:56–61. – doi: 10.1016/j.exphem.2019.09.001. Epub 2019 Sep 24. PMID: 31560930.

ROLE OF NEONATAL HEMOSTASIS IN PERINATAL CNS LESION (CLINICAL CASE)

Lemeshko Yu.I.^{1,2}, Artsiusheyskaya M.V.¹, Rusak A.A.³

¹ *Belarusian State Medical University,*

² *Health care institution «5th City Clinical Hospital»,*

³ *Research and Production Unitary Enterprise Belreamed,
Minsk, Republic of Belarus*

Intraventricular hemorrhage, despite the evolution of neonatal care, is one of the causes of morbidity and mortality among premature infants. This pathology can lead to various neurological disorders with subsequent disability of the child. The use of platelet indices will improve the assessment of the neonatal hemostasis system and implement a differentiated approach to providing medical care to premature infants with hemorrhagic disorders. The article presents a clinical observation of a premature newborn child S. with intraventricular hemorrhage, which describes a decrease in the total number of platelets, an increase in the number of large platelets, an increase in the relative number of immature platelets in the general blood test.

Keywords: hemostasis, platelet indices, intraventricular hemorrhage, preterm newborn.

Поступила 23.09.2024

ВЫБОР ХИРУРГИЧЕСКОЙ ТАКТИКИ ПРИ ВРОЖДЕННОЙ НЕПРОХОДИМОСТИ ДВЕНАДЦАТИПЕРСТНОЙ КИШКИ

Малышко Е.И., Валёк Л.В., Свирский А.А., Игнатенко В.А.

*Государственное учреждение
«Республиканский научно-практический центр детской хирургии»,
г. Минск, Республика Беларусь*

Резюме. В статье представлены результаты лечения врожденной дуоденальной непроходимости за последние 6 лет в ГУ «Республиканский научно-практический центр детской хирургии». Описан опыт хирургического лечения 61 новорожденного и 7 детей грудного возраста. Шестеро детей ранее были оперированы в других стационарах. Многообразие патоморфологических вариантов врожденной непроходимости двенадцатиперстной кишки обуславливает применение различных видов оперативных вмешательств. С целью улучшения результатов лечения необходимо определить хирургическую тактику в зависимости от причины непроходимости. При атрезии двенадцатиперстной кишки и кольцевидной поджелудочной железе операцией выбора является дуодено-дуоденоанастомоз по К. Kimura, при мембране двенадцатиперстной кишки – дуоденотомия, иссечение мембраны, при аномалиях ротации и фиксации – рассечение эмбриональных тяжей. Баллонная дилатация является малоинвазивной и высокоэффективной методикой хирургического лечения врожденной дуоденальной непроходимости, вызванной перфорированной мембраной.

Ключевые слова: новорожденные; врожденная дуоденальная непроходимость; хирургическое лечение.

Введение. Врожденная непроходимость двенадцатиперстной кишки (12ПК, ДПК) является достаточно распространенной хирургической патологией у новорожденных. Частота рождения детей с данным пороком составляет 1:7000–10000 новорожденных [1, 3]. Дуоденальная атрезия развивается вследствие нарушения развития кишечной трубки между 5-й и 11-й неделями развития плода. В современном мире результаты лечения врожденной непроходимости двенадцатиперстной кишки значительно улучшились благодаря внедрению антенатальной ультразвуковой диагностики порока, совершенствованию анестезиолого-реанимационной помощи новорожденным, развитию хирургии новорожденных и недоношенных. Однако проблема не решена полностью. В настоящее время существуют две основные причины, осложняющие ведение пациентов с данной патологией. Первая из них – наличие множественных пороков развития у новорожденного с дуоденальной непроходимостью, что является отличительной особенностью врожденной дуоденальной непроходимости кишечника. Наиболее частые ассоциированные пороки: врожденные пороки сердца, синдром Дауна, атрезия пищевода, атрезия ануса [1]. Согласно мировой литературе, в 30 % случаях обструкция двенадцатиперстной кишки сочетается с синдромом Дауна. Сопутствующие пороки обуславливают тяжесть и длительность пред- и послеоперационного периодов течения заболевания. Особую опасность представляет сочетание атрезии пищевода с трахеопищеводным свищом и двенадцатиперстной кишки, так как высока вероятность аспирации содержимого желудка и развития респираторных расстройств [2]. Вторая причина – это многообразие клинико-анатомических вариантов патологии (дуоденальная атрезия, стеноз, кольцевидная

поджелудочная железа, перфорированная и полная мембрана, аномалии ротации и фиксации 12-перстной кишки, включая синдром Ледда, предуденальная воротная вена) [3]. Большое количество вариантов непроходимости 12ПК обуславливает сложность выбора хирургической тактики [4].

Цель исследования: определить вид хирургического вмешательства в зависимости от формы патологии.

Материалы и методы. Проведен ретроспективный анализ 68 историй болезни пациентов, прооперированных по поводу врожденной дуоденальной непроходимости в период с 1 июня 2018 года по 30 июня 2024 года в ГУ «Республиканский научно-практический центр детской хирургии» (ГУ «РНПЦ детской хирургии»). Из них 61 были новорожденными и 7 детей грудного возраста, 6 детей ранее были оперированы в других стационарах. Анализу подлежали следующие данные: пренатальная диагностика, срок гестации, сопутствующая патология, время от рождения до поступления в ГУ «РНПЦ детской хирургии», клиническая картина, клинико-лабораторные и инструментальные исследования, вид хирургического вмешательства, течение послеоперационного периода. Статистическая обработка данных производилась при помощи программы Microsoft Excel 2016.

Результаты и их обсуждение. Антенатально диагноз врожденной высокой кишечной непроходимости посредством ультразвукового исследования (УЗИ) беременной был установлен в 33 случаях (48,5 %), в четырех случаях данных о проведении антенатального УЗИ нет. Среди детей распределение по полу было следующим: 36 (53 %) мальчиков и 32 (47 %) девочки. С данной патологией недоношенными были 20 (29,4 %), остальные 48 пациентов (70,6 %) имели срок гестации 37 и больше недель. У 37 детей (54,4 %) дуоденальная непроходимость являлась изолированным пороком развития. Сопутствующая патология была выявлена у 31 пациента (45,6 %) (таблица 1), причем у 12 (17,6 %) в виде сочетания нескольких пороков развития.

Таблица 1 – Сочетанные с дуоденальной непроходимостью пороки развития

Врожденный порок развития	Количество пациентов, %
ВПС	20 (29.4 %)
Синдром Дауна	7 (10.3 %)
Дивертикул Меккеля	2 (2.9 %)
Атрезия желчных ходов	1 (1.5 %)
ВПС легких	1 (1.5 %)
Гипоспадия	1 (1.5 %)
Крипторхизм	1 (1.5 %)
Полидактилия	1 (1.5 %)

41 ребенок (60,3 %) был переведен в ГУ «РНПЦ детской хирургии» в первые двое суток жизни. Как правило, это были новорожденные, которым пренатально был выставлен диагноз и которые имели клинику высокой кишечной непроходимости. Восемь пациентов переведены в возрасте от 20-и дней до 4,5 месяцев жизни из хирургических стационаров в связи с сохранением клиники непроходимости 12ПК и осложненным послеоперационным течением заболевания. Остальные 19 новорожденных были переведены на 6±3 сутки жизни. Это было связано с отсутствием антенатальной диагностики порока, с невыраженной клиникой заболевания на фоне

частичной обструкции 12ПК. При поступлении детям проводили клинико-лабораторное и инструментальное обследование.

Причиной непроходимости двенадцатиперстной кишки стали: кольцевидная поджелудочная железа у 13 детей (19,1 %), у 4 из них кольцевидная поджелудочная железа сочеталась с несостоявшимся поворотом кишечника. Мембрана 12ПК была выявлена у 23 (33,8 %), из них пятнадцать были перфорированными, атрезия – у 9 (13,2 %), сдавление 12-перстной кишки эмбриональными тяжами – у 9 (13,2 %), синдром Ледда – у 14 (20,6 %). У 1 ребенка перфорированная мембрана сочеталась с преуоденальной воротной веной и незавершенным поворотом кишечника, у одного – с несостоявшимся поворотом кишечника. У 1 ребенка синдром Ледда сочетался с атрезией тощей кишки 3 типа, у одного – с лимфангиомой брыжейки тонкой кишки.

Операцию выполняли после предоперационной подготовки, длительность которой определялась тяжестью состояния пациента, наличием осложнений, пороком развития. Выбор хирургической тактики зависел от выявленной патологии. Доступ при коррекции дуоденальной атрезии выполняется через супраумбиликальный разрез справа. При атрезии 12-перстной кишки и кольцевидной поджелудочной железе операцией выбора является дуодено-дуоденоанастомоз по методу К. Kimura [5]. «Diamond-shaped» – анастомоз формируется следующим образом: выполняют поперечную дуоденотомию приводящего сегмента и продольную дуоденотомию отводящего сегмента, причем длина обоих разрезов должна быть сопоставима. Затем сегменты сшивают однорядным узловым швом Максон 6/0 так, чтобы середина нижнего края разреза приводящей кишки сопоставлялась с верхним углом нижнего разреза, образуя ромбовидный анастомоз.

Пациентам с мембранозной формой непроходимости 12ПК выполняют дуоденальный разрез в продольном направлении над местом обструкции, циркулярное иссечение мембраны и затем поперечное ушивание просвета двенадцатиперстной кишки. Необходимо соблюдать осторожность при эксцизии мембраны – нельзя допустить повреждение Фатерова сосочка. Перед формированием анастомоза или иссечением мембраны проводится гидростатическая проба, чтобы исключить наличие расположенных ниже атрезий.

С 2021 года в ГУ «Республиканский научно-практический центр детской хирургии» проводится лечение врожденной высокой частичной кишечной непроходимости, вызванной наличием перфорированной мембраны двенадцатиперстной кишки, с помощью эндоскопической баллонной дилатации. Первый опыт лечения был описан Okamatsu в 1989 году, когда у двухмесячного ребенка с массой тела 3100 грамм с использованием эндоскопической техники была устранена врожденная высокая частичная кишечная непроходимость, обусловленная наличием перфорированной мембраны ДПК [6, 7, 8]. В условиях операционной выполняется эзофагогастродуоденоскопия. Под контролем эндоскопа по струн-проводнику в отверстие мембраны ДПК устанавливается баллонный дилататор и выполняется растяжение (дилатация). Детям планируется этапное эндоскопическое хирургическое лечение. В дальнейшем в возрасте одного года (по достижению массы тела 10 кг) выполняется эндоскопическое рассечение перфорированной мембраны двенадцатиперстной кишки.

При аномалиях ротации и фиксации рассекают эмбриональные тяжи и мобилизируют 12-перстную кишку, восстанавливая проходимость.

В шести случаях (8,8 %) выявлены послеоперационные осложнения. У ребенка с синдромом Ледда, которому ранее лапароскопически устранили непроходимость в областном стационаре, на 13-е сутки после операции выполнена повторная лапароскопия и адгезиолизис в связи с острой ранней спаечной кишечной непроходимостью. Через два месяца этому же ребенку на фоне возобновившихся

явлений непроходимости двенадцатиперстной кишки выполнена лапаротомия, устранение непроходимости (операция Ледда).

У оперированной по поводу атрезии двенадцатиперстной кишки девочки послеоперационное течение заболевания осложнилось несостоятельностью дуодено-дуоденоанастомоза, образованием наружных тонкокишечных свищей (выполнено 4 релапаротомии). Необходимо учесть, что осложнения были обусловлены недоношенностью 31 неделя, очень низкой массой тела при рождении, белково-энергетической недостаточностью, развитием сепсиса. В последствии ребенок выздоровел.

Во время выполнения эндоскопической баллонной дилатации перфорированной мембраны 12ПК у двоих новорожденных случился пневмоперитонеум. Выполнена лапаротомия, дуоденотомия, иссечение мембраны. Важно отметить, что осложнения были обусловлены недоношенностью, низкой массой тела при рождении.

Ребенку, оперированному в периоде новорожденности в областном стационаре по поводу синдрома Ледда и атрезии тощей кишки 3 типа, в возрасте 1 месяца в связи с сохраняющейся частичной кишечной непроходимостью выполнена релапаротомия, тайпирование 12ПК, наложен дуоденоюноанастомоз «конец в конец».

Новорожденному, оперированному по поводу синдрома Ледда, на 8-е послеоперационные сутки выполнена релапаротомия ввиду наличия клинической картины перитонита, выявлены и ушиты стрессовые язвы тонкой кишки.

Послеоперационная летальность составила 0 %.

Заключение. Многообразие форм врожденной непроходимости ДПК у новорожденных обуславливает применение различных видов оперативного лечения. При атрезии 12-перстной кишки и кольцевидной поджелудочной железе операцией выбора является дуодено-дуоденоанастомоз по К. Kimura, при мембране – дуоденотомия, иссечение мембраны, при аномалиях ротации и фиксации – рассечение эмбриональных тяжей. Баллонная дилатация является малоинвазивной и высокоэффективной методикой хирургического лечения врожденной дуоденальной непроходимости, вызванной перфорированной мембраной.

Литература

1. Applebaum, H., Sydorak, R. Duodenal atresia and stenosis – annular pancreas. / H. Applebaum, R. Sydorak // In: Coran A.G., Caldamone A., Adzick N.S., Krummel T.M., Laberge J.M., Shamberger R. (eds) *Pediatric surgery*. 7 th ed. Philadelphia: Elsevier Saunders. – 2012. – 1051–7.
2. Fragoso, A., Ortiz, R., Hernandez, F., Olivares, P., Martinez, L., Tovar, J.A. Defective upper gastrointestinal function after repair of combined and duodenal atresia / A. Fragoso [et al.] // *J. Pediatr. Surg.* – 2015. – 50 (4): 531–4.
3. Козлов, Ю.А. Дуоденальная атрезия – современные взгляды на диагностику и лечение / Ю.А. Козлов, В.А. Новожилов, К.А. Ковальков, Д.М. Чубко, А.А. Распутин, П.Ж. Барадиева, Д.А. Звонков, А.Д. Тимофеев, М.Н. Мочалов, К. Кимура // *Анналы хирургии*. – 2017. – №22 (1). – С. 5–15.
4. Саввина, В.А. Врожденная кишечная непроходимость: выбор хирургической тактики и техника кишечного шва/ В.А Саввина, А.Р. Варфаломеев, М.Е. Охлопков, В.Н. Николаев // *Дальневосточный мед. журн.* – 2012. – №4. – С. 1–4.
5. Мокрушина, О.Г. Хирургические аспекты лечения дуоденальной непроходимости у новорожденных/ О.Г. Мокрушина, А.В. Гераськин, Н.В. Голоденко, М.В. Левитская, В.С. Шумихин, В.И. Дерунова // *Детская хирургия*. –2010. – №6. – С. 8–11.
6. Okamatsu, T., Arai, K., Yatsuzuka, M. Endoscopic membranectomy for congenital duodenal stenosis in an infant / T. Okamatsu [et al.] // *J. Pediatr. Surg.* – 1989. – 24: 367–8.
7. Muensterer O., Hansen E. Resection of a duodenal web using single-incision pediatric endosurgery / O. Muensterer, E. Hansen // *J. Pediatr. Surg.* –2011. – 46: 989–93.
8. Poddar, U., Jain, V., Yachha, S. Congenital duodenal web: successful management with endoscopic dilatation. *Endosc / U. Poddar [et al.] // Int. Open.* – 2016. – 04: E238–41.

CHOICE OF SURGICAL TACTICS FOR DUODENAL OBSTRUCTION IN NEWBORNS

Malyshko E.I., Valiok L.V., Svirskij A.A., Ignatenko V.A.

*The Children's Surgery National Applied Research Hospital,
Minsk, Republic of Belarus*

This article presents the result of treatment of congenital duodenal obstruction in the State Institution "Republican Scientific and Practical Center of Pediatric Surgery" over the past 6 years. The experience of surgical treatment of 61 newborns and 7 is described. Six children were previously operated in other hospitals. The variety of pathomorphological variants of congenital duodenal obstruction determines the use of various types of surgical interventions. In order to improve the results of treatment, it is necessary to determine the surgical tactics depending on the cause of the obstruction. With duodenal atresia and annular pancreas, the operation is duodeno- duodenoanastomosis technique of Kimura. Duodenotomy and membrane excision are made with the membrane of the duodenum. With anomalies of rotation and fixation dissect of embryonic strands. Balloon dilatation is a minimally invasive and highly effective technique for the surgical treatment of congenital duodenal obstruction caused by a perforated membrane.

Keywords: newborns, congenital duodenal obstruction, surgical treatment.

Поступила 12.09.2024

УДК 616.72-002.77-053.2-07

<https://doi.org/10.63030/2307-4795/2024.17.P.18>

СОВРЕМЕННЫЕ ПОДХОДЫ К МЕДИКАМЕНТОЗНОМУ ЛЕЧЕНИЮ ЮВЕНИЛЬНОГО ИДИОПАТИЧЕСКОГО АРТРИТА У ДЕТЕЙ

Назарчук И.И.

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

Резюме. В статье проведен обзор основных групп лекарственных препаратов (ЛП), используемых для лечения ювенильного идиопатического артрита (ЮИА) у детей. Представлен алгоритм дифференцированного лечения в зависимости от формы ЮИА. Описаны подходы к ведению пациентов, получающих базисные противовоспалительные препараты (БПВП) и генно-инженерные биологические препараты (ГИБП). Рассматриваются результаты рандомизированных контролируемых исследований (РКИ) по оценке эффективности ЛП применяемых для лечения ЮИА у детей.

Ключевые слова: ювенильный идиопатический артрит, дети, нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП), глюкокортикоидные препараты (ГКС), метотрексат (МТХ), базисные противовоспалительные препараты, генно-инженерные биологические препараты, рандомизированные контролируемые исследования.

Введение. ЮИА – это артрит неизвестной этиологии, развивающихся у детей в возрасте до 16 лет, продолжительностью не менее 6 недель при исключении другой

патологии суставов [1, 2, 3]. Это наиболее частое хроническое ревматическое заболевание детского возраста. Заболеваемость составляет от 2 до 16 на 100 тыс. детского населения в возрасте до 16 лет. Распространенность ЮИА в разных странах колеблется от 0,05 до 0,6 %. Чаще болеют девочки. Смертность – 0,5–1 %.

Общепринятой классификацией является классификация Международной лиги ревматологических ассоциаций (International League of Associations for Rheumatology/ILAR) второго пересмотра (Эдмонтон, 2001 г.), в соответствии с которой выделяют следующие варианты ЮИА [1]:

1. Системный артрит;
2. Полиартикулярный (РФ-отрицательный или РФ-положительный);
3. Олигоартикулярный (персистирующий или распространенный);
4. Псориатический артрит;
5. Артрит, связанный с энтезитом;
6. Недифференцированный артрит (артрит, не отвечающий критериям какого-либо варианта артрита или отвечающий критериям более чем 1 варианта).

В настоящее время принята концепция ранней, агрессивной терапии, которая заключается в быстрой постановке правильного диагноза, определении степени активности заболевания и ранним назначением БПВП и ГИБП. Более ранняя диагностика и своевременно начатое лечение с использованием БПВП и ГИБП сделали возможным хороший контроль над заболеванием и позволили детям с ЮИА нормально расти и развиваться [3, 4].

Цель работы: провести обзор основных групп ЛП, используемых для лечения ЮИА у детей. Оценить современные подходы к медикаментозному лечению в зависимости от формы ЮИА.

Материалы и методы. В статье проанализированы клинические рекомендации и обзорные статьи по лечению ЮИА, опубликованные ведущими международными профессиональными сообществами специалистов в сфере диагностики и лечения ЮИА у детей. Проведен поиск информации в сети PubMed, eLIBRARY.RU, Google Scholar, по ключевым словам.

Результаты и обсуждение. Целью лечения ЮИА является подавление воспалительного процесса, купирование болевого синдрома, повышение качества жизни, достижение стадии неактивного заболевания и длительной ремиссии. В 2018 г. Ravelli et al. предложили подход Treating to Target («лечение до цели») с ранним назначением терапии и ее эскалации при отсутствии эффекта через 3 месяца непрерывного лечения (50 % улучшения по критериям (АКРпеди), низкой активности заболевания или клинической ремиссии через 6 месяцев от начала терапии) [2].

Классы препаратов, используемые для лечения ЮИА у детей [1, 3, 5]:

1. Симптом-модифицирующие ЛП:
 - а. Нестероидные противовоспалительные препараты;
 - б. Глюкокортикостероиды.
2. Болезнь-модифицирующие ЛП:
 - а. Небиологические синтетические базисные противовоспалительные ЛП (метотрексат, лефлуномид, сульфасалазин);
 - б. Генно-инженерные биологические препараты (ингибиторы фактора некроза опухоли (ИФНО), ингибиторы ИЛ-1, ИЛ-6, Т-клеток, Анти В – клеточные препараты, ингибиторы янус-киназы).

3. Болезнь-контролирующие ЛП (разработка).

Терапия ЮИА без системных проявлений

В настоящее время монотерапия НПВП показана в качестве вспомогательной терапии при хроническом, персистирующем синовите в течение 1 месяца, у пациентов без неблагоприятных прогностических факторов риска с низкой активностью

заболевания. Монотерапия ПНВП более 2 месяцев у пациентов с продолжающейся активностью заболевания считается нецелесообразной и требует эскалации терапии [2, 6].

Внутрисуставная терапия ГКС показана для любого сустава с активным артритом, в качестве терапии первой линии при олигоартикулярном ЮИА, а также в качестве дополнительного лечения при назначении БПВП. Инъекции можно повторять с интервалом в несколько месяцев. Назначение триамцинолона гексацетонида предпочтительнее других ГКС [2, 5, 7].

Дозировка ГКС [7].

1. Суставы среднего размера (кости, локтевые суставы) – до 0,5 мг/кг;
2. Крупные суставы (коленный, тазобедренный, плечевой) – 0,5–1 мг/кг;
3. Мелкие суставы (пальцы рук или ног) – до 2 мг.

Пероральные ГКС могут быть назначены коротким курсом (<3 месяцев) в качестве промежуточной (переходной) терапии во время начала или эскалации терапии у пациентов с умеренной и высокой активностью заболевания (степень активности определяется клинической шкалой активности на основе 10 суставов (JADAS-10), умеренная/высокая активность JADAS-10>2,5, низкая активность <1,0 и <2,5). Не рекомендуется проводить промежуточную терапию у пациентов с низкой активностью заболевания, а также хроническую терапию глюкокортикоидами в низких дозах, независимо от факторов риска или активности заболевания [2].

При проведении промежуточной терапии препаратами выбора являются преднизолон или метилпреднизолон в дозировке до 2 мг/кг (по преднизолону) ежедневно (до 60 мг) 3 раза в день в течение примерно 2 недель с последующим снижением дозы на 25 % в неделю в течение следующих 4–8 недель. При проведении хронической (длительной) терапии показаны низкие дозы кортикостероидов (при выраженной утренней скованности) <0,15 мг/кг в сутки, возможно чередование <0,2 мг/кг в день каждые 48 часов [7].

Терапия МТХ должна быть назначена сразу после верификации диагноза ЮИА при высокой и средней активности болезни, а также низкой активности болезни при наличии факторов неблагоприятного прогноза (положительные антитела к циклическому цитруллиновому пептиду (anti-CCP) положительный РФ, наличие поражения суставов) [2]. По механизму действия МТХ является антиметаболитом, ингибирующим фолат-зависимые ферменты, что приводит к высвобождению аденозина и развитию противовоспалительного эффекта. Перестройка метаболизма аденозина приводит к ингибированию активности провоспалительных цитокинов (ИЛ-1, ИЛ-2, ИЛ-6, ФНО) [1, 3, 4].

Препарат можно вводить как перорально, так и подкожно. При подкожном введении, биодоступность МТХ на 15 % выше, чем при пероральном. Подкожный путь введения следует рассмотреть у пациентов с плохим ответом на терапевтическую дозу, а также при развитии желудочно-кишечных осложнений после перорального приема [3, 5]. Стандартная эффективная доза метотрексата при ЮИА составляют 10–15 мг/м² [3]. Максимальная доза – 20 мг/м² 1 раз в неделю (расчет площади тела производится по таблицам или по формуле Костеффа: $S = (4m + 7) / (m + 90)$, где m – масса тела пациента).

Показания к назначению МТХ: олигоартикулярный и полиартикулярный ЮИА, системный ЮИА с преобладающим воспалением суставов и без активных системных симптомов, псориатический артрит, увеит, связанный с ЮИА, рефрактерный к местному лечению [1, 8].

МТХ безопасен и хорошо переносится детьми. Наиболее частые нежелательные реакции развиваются со стороны ЖКТ, что может привести к непереносимости препарата. Фиброз печени у детей встречается крайне редко, но повышение уровня печеночных трансаминаз (АЛТ, АСТ) встречается у 10–20 % пациентов.

При повышении уровня трансаминаз одну дозу МТХ можно пропустить с последующим контролем БАК. Если уровень ферментов остается повышенным (более чем в 3 раза верхней границы нормы), прием МТХ необходимо полностью отменить. Тяжелые осложнения (цирроз, пневмонит, лейкопения, тромбоцитопения, анемия) встречаются менее чем в 1 % случаев [3]. Все основные нежелательные реакции МТХ (диспепсия, гепатотоксичность, угнетение миелопоэза, тератогенное действие) связаны с антифолатным эффектом, поэтому при назначении МТХ дополнительно назначается фолиевая кислота в дозе 1 мг 1 раз в день или 5 мг 1 раз в неделю через 24 ч после приема МТХ [3, 7].

При неэффективности МТХ в максимальной по возрасту дозировке в течение трех последовательных месяцев, а также при стойких нежелательных реакциях необходимо рассмотреть вопрос об инициации ГИБТ [1, 2, 6].

ИФНО являются ГИБП первой линии для лечения ЮИА без системных проявлений при рефрактерном олигоартикулярном или полиартикулярном ЮИА [1, 3, 9]. Для лечения ИЮА у детей одобрены четыре ИФНО – адалимумаб, этанерцепт, инфликсимаб, голимумаб [1, 3, 8].

Этанерцепт – состоит из двух идентичных цепей рекомбинантного человеческого рецептора ФНО. Препарат эффективно связывает ФНО α и ФНО β , подавляя их активность, он не способен нейтрализовать ФНО α , связанный с рецептором, в отличие от моноклональных антител к ФНО α (инфликсимаб, адалимумаб), и обладает наиболее низкой иммуногенностью среди препаратов этого класса. Для лечения ЮИА этанерцепт был одобрен в США в 1998 г., в Европе – в 2000 г., в России – в 2012 г. (разрешен к применению с 2-летнего возраста) [8]. Показания к назначению: полиартикулярный ЮИА с резистентностью или непереносимостью метотрексата, псориатический ЮИА, артрит с энтезитом [1]. Препарат вводят подкожно 1 раз в неделю в дозе 0,8 мг/кг [3]. Нежелательные реакции: нарушения со стороны центральной нервной системы (головная боль, неврит), злокачественные новообразования (редко) [1].

Адалимумаб – полностью гуманизированное рекомбинантное моноклональное антитело IgG1 к ФНО α , которое нейтрализует растворимые и трансмембранные формы ФНО α , препятствуя взаимодействию ФНО α с рецепторами p55 и p75 и развитию цитокин-индуцированного воспаления [9]. В 2008 г. адалимумаб был одобрен в США для лечения ЮИА с 4-летнего возраста, в странах Европейского союза – с 13 лет. В 2010 г. адалимумаб был одобрен в России с возраста 13 лет, в 2015 г. – с 2 лет. В 2016 г. в США адалимумаб зарегистрирован для лечения неинфекционных увеитов [8]. Показания к назначению: ЮИА с резистентностью или непереносимостью метотрексата, полиартикулярный ЮИА, псориатический ЮИА, ЮИА с увеитом, артрит, связанный с энтезитом, рефрактерный к сульфасалазину [1]. Препарат вводится подкожно детям с массой тела более 30 кг по 40 мг 1 раз в 2 недели, детям с массой тела менее 30 кг по 20 мг 1 раз в 2 недели [3]. Нежелательные реакции: риск реактивации латентных инфекций (туберкулез), демиелинизирующие заболевания ЦНС, лимфомы [1].

Инфликсимаб – химерное моноклональное антитело IgG1, состоящее из человеческого Fc-фрагмента и мышиного Fab-фрагмента. Препарат блокирует эффекты эндогенного ФНО α , связываясь с растворимыми и трансмембранными формами цитокина, а также вызывая лизис ФНО-продуцирующих клеток [9]. В США инфликсимаб впервые был использован в педиатрической практике в 1998 г., в Европе – в 2004 г. В России инфликсимаб был зарегистрирован 2004 г. для лечения болезни Крона и ЮИА у детей [8]. Показания к назначению: олигоартикулярный ЮИА с резистентностью или непереносимостью метотрексата, псориатический ЮИА, ЮИА с увеитом. После синтеза полностью человеческих моноклональных антител,

в частности адалимумаба, применение инфликсимаба для лечения ЮИА у детей ограничено [1]. Препарат вводится внутривенно 1 раз в 4 недели в дозе 3–10 мг/кг [3]. Нежелательные реакции: оппортунистические инфекции (герпес, туберкулез, синегнойная пневмония, реактивация гепатита В, грибковая инфекция), острые инфузионные реакции (могут наблюдаться у 32 % пациентов) [1, 3, 5].

Голимумаб относится к новым препаратам ингибиторов ФНО – полностью гуманизированное моноклональное антитело против растворимого и трансмембранного ФНО [4]. При проведении РКИ была доказана эффективность и безопасность этого ЛП у детей с активным полиартикулярным ЮИА и с плохим ответом на метотрексат [4, 8]. Препарат назначается подкожно 1 раз в 4 недели в дозировке 30 мг/м² площади поверхности тела, максимальная разовая дозировка 50 мг [8].

РКИ этанерцепта, адалимумаба и инфликсимаба продемонстрировали, эффективность этих ЛП у пациентов с полиартикулярным ЮИА, а исследования отмены показали меньшее количество обострений среди пациентов, получавших препарат, по сравнению с пациентами, получавшими плацебо. Лучший контроль заболевания наблюдается у пациентов, получавших комбинированную терапию ИФНО и метотрексата, поэтому при лечении ЮИА рекомендуется комбинация ИФНО и метотрексата [5].

При неэффективности препаратов первой линии (отсутствие 50 % улучшения по педиатрическим критериям Американской коллегии ревматологов (АКРпеди) через 3 мес. и недостижение стадии неактивной болезни по критериям C.Wallace et al. через 6 мес.) или при развитии стойких нежелательных реакций рекомендованы биологические препараты с иным механизмом действия: тоцилизумаб (моноклональное антитело против рецептора ИЛ-6) или абатацепт (растворимая гибридная белковая молекула, блокирующая ко-стимуляцию Т-лимфоцитов) в комбинации с БПВП. При неэффективности ингибиторов ФНО, тоцилизумаба и абатацепта в комбинации с метотрексатом рекомендовано назначение ритуксимаба (химерное моноклональное антитело, связывающееся с трансмембранным антигеном CD20) [5, 8].

Тоцилизумаб представляет собой моноклональное антитело, направленное против рецептора IL-6 (блокирует сигнальный путь IL-6 путем связывания с клеточной поверхностью и растворимым IL-6R) [1]. РКИ с тоцилизумабом продемонстрировали эффективность этого препарата как при полиартикулярном, так и при системном ЮИА [1, 3]. Показания к назначению: полиартикулярный ЮИА с резистентностью и продолжающейся активностью после назначения метотрексата и ИФНО, системный ЮИА [1]. Препарат вводится подкожно или внутривенно. При внутривенном введении детям с массой тела более 30 кг в дозе 8 мг/кг, детям с массой тела менее 30 кг в дозе 12 мг/кг, при системном ЮИА кратность введения 1 раз в 2 недели, при полиартикулярном ЮИА – 1 раз в 4 недели. При подкожном введении препарат вводится в дозе 162 мг 1 раз в 2 недели детям с весом более 30 кг и 1 раз в 3 недели детям с весом менее 30 кг [3].

Абатацепт представляет собой растворимый слитый белок, состоящий из цитотоксического Т-клеточного лимфоцитарного антигена-4, слитого с Fc-областью IgG человека. При проведении РКИ доказана эффективность этого ЛП при лечении полиартикулярного ЮИА у пациентов, ранее получавших ИФНО [1, 3, 5]. Показания к назначению: полиартикулярный ЮИА с недостаточным ответом на терапию ГКС и ингибиторами ФНО, тяжелый системный ЮИА [1]. Препарат вводится внутривенно в виде инфузий в дозировке 10 мг/кг детям с весом менее 75 кг, 750 мг при весе – 75–100 кг и в дозировке 1000 мг пациентам с массой тела более 100 кг. По схеме 0, 2, 4-я неделя, далее каждые 4 недели в комбинации с метотрексатом [9].

Ритуксимаб представляет собой химерное моноклональное антитело против В-клеток. Связывает CD20 на поверхности В-клеток, образуя колпачок, который

позволяет НК-клеткам разрушать В-клетки [1]. Показания к назначению: ЮИА резистентный к лечению ингибиторами ФНО и стандартной иммуносупрессивной терапии [1]. Препарат вводится внутривенно (инфузия) в дозировке 375 мг/м² поверхности тела в неделю в течение 4-х последовательных недель в сочетании с метотрексатом 10–15 мг/м² 1 раз в неделю подкожно [3, 5]. Инфузии ритуксимаба рекомендуется проводить 1 раз в 22–24 недели при сохраняющейся активности заболевания. Если после 3-го курса ритуксимаба не достигнута стадия ремиссии, лечение рекомендуется прекратить [8].

Терапия ЮИА с системными проявлениями

Системный ЮИА составляет приблизительно 4–15 % ЮИА и определяется как артрит в ≥ 1 сустава в течение как минимум 6 недель у ребенка в возрасте <16 лет, сопровождающийся или с предшествующей лихорадкой продолжительностью как минимум 2 недели, которая документально подтверждена как ежедневная в течение как минимум 3 дней в сочетании с двумя или более из следующих симптомов: мимолетная эритематозная сыпь, генерализованная лимфаденопатия, гепатомегалия или спленомегалия и серозит [9].

Системный ЮИА в настоящее время рассматривается не как аутоиммунное, а как аутовоспалительное заболевание. В патогенезе центральную роль играет активация врожденной иммунной системы, в результате чего происходит гиперсекреция провоспалительных цитокинов (ИЛ-1, ИЛ-6, ИЛ-18) активированными макрофагами [6].

Клинически можно выделить два варианта течения заболевания – артрит с преобладанием системных проявлений и артрит с преобладанием воспаления суставов. Хронический артрит при системном ЮИА может иметь тяжелое течение с прогрессирующим хроническим поражением суставов, приводящим к деструкции суставного хряща и кости [3].

Наиболее тяжелым осложнением системного ЮИА является синдром активации макрофагов. Этот синдром развивается в результате гиперпродукции цитокинов активированными Т-лимфоцитами и макрофагами. Встречается у 10 % пациентов с ЮИА. Уровень смертности составляет 6 % [3, 6].

НПВП являются препаратами первого выбора при лечении системного ЮИА и назначаются коротким курсом для контроля лихорадки и артрита. Наиболее часто назначаемыми НПВП у детей при системном ЮИА являются: ибупрофен (30 мг/кг/сутки в три приема), напроксен (20 мг/кг/сутки в два приема), индометацин (1–3 мг/кг/сутки 3–4 раза в день) [3].

Если лихорадка держится более 2-х недель без ответа на НПВП, показано системное введение высоких доз ГКС [3]. Показанием к назначению ГКС является неконтролируемая лихорадка более 2-х недель, развитие серозитов или полисерозитов, тяжелая анемия [3]. Рекомендуется назначение преднизолона или метилпреднизолон в дозировке до 2 мг/кг (по преднизолону) ежедневно (до 60 мг) 3 раза в день в течение 2-х недель с последующим снижением дозировки на 25 % в неделю в течение следующих 4–8 недель [3, 7]. В зависимости от тяжести обострения снижение дозы ГКС начинают $\frac{1}{3}$ 2–4 недели от начала терапии ГКС, а общая продолжительность курса ГКС – 6–8 недель [3, 5].

Пульсовое внутривенное введение метилпреднизолона показано у пациентов с тяжелыми обострениями системного ЮИА, а также при развитии тяжелого миокардита с сердечной недостаточностью. Метилпреднизолон назначают в дозировке 30 мг/кг в виде инфузии 3 дня подряд. Повторять пульс-терапию метилпреднизолоном можно не ранее чем через 2–4 недели [3, 7].

Показанием к назначению биологической терапии при системном ЮИА является сохранение системных признаков заболевания, несмотря на назначение максимальной дозировки ГКС или во время снижения дозы ГКС. Так как основными цитокинами,

участвующими в патогенезе системного ЮИА, являются ИЛ-1 и ИЛ-6, то лечение МТХ и ингибиторами ФНО практически не влияет на системные признаки и не позволяет достичь стойкой ремиссии, поэтому ГИБП первого выбора при лечении системного ЮИА являются ингибиторы ИЛ-1 и ИЛ-6 [3].

Для лечения системного ЮИА у детей одобрены три ингибитора ИЛ-1 (анакинра, канакинумаб, ринолацепт [4] и ингибитор ИЛ-6 (тоцилизумаб) [3, 7].

Анакинра – рекомбинантный антагонист рецептора ИЛ-1, конкурентно ингибирует рецепторы ИЛ-1 1 типа и нейтрализует биологическую активность ИЛ-1а и ИЛ-1в [1, 3, 4]. При проведении РКИ была доказана эффективность этого ЛП у детей с системной формой ЮИА [3, 4, 5]. Показания к назначению: рефрактерный системный ЮИА с устойчивыми системными симптомами несмотря на терапию системными ГКС, синдром активации макрофагов [1, 3]. Препарат вводят подкожно в дозировке 1–2 мг/кг 1 раз в день [3, 4].

Канакинумаб – человеческое моноклональное антитело против ИЛ-1в. При проведении РКИ была доказана эффективность этого ЛП у детей с системным ЮИА в качестве монотерапии и в сочетании с метотрексатом [3] у пациентов с активным заболеванием и неадекватным ответом на терапию НПВП и системными ГКС [4, 5]. Показания к назначению: системный ЮИА с сохраняющейся активностью заболевания после монотерапии системными ГКС и метотрексатом, а также назначается пациентам, получавшим терапию анакинрой или тоцилизумабом [1, 3]. Препарат вводится подкожно в дозировке 2–4 мг/кг 1 раз в 4 недели [3, 4].

Ринолацепт – человеческий димерный слитый белок между FC-частью IgG и рецептором ИЛ-1, блокирует взаимодействие ИЛ-1 с рецепторами клеточной поверхности, предотвращая передачу сигнала ИЛ-1 [1, 4, 6]. При проведении РКИ была доказана эффективность этого ЛП у детей с системной формой ЮИА. Препарат вводится подкожно в дозировке 2,2–4,4 мг/кг 1 раз в неделю [5].

Анакинру, канакинумаб и ринолацепт можно применять в качестве монотерапии или в комбинации с метотрексатом у детей старше 2-х лет [4, 5]. Тоцилизумаб и канакинумаб можно использовать в качестве препарата второй и третьей линии [3].

Нежелательные реакции при назначении биологической терапии достаточно редки [3, 8]. Кожные реакции в месте инъекции при подкожном введении являются наиболее частыми нежелательными реакциями и наблюдаются при назначении этанерцепта и адалимумаба. Острые инфузионные реакции наблюдаются не часто и выявляются при назначении инфликсимаба (у 32 % пациентов), реже тоцилизумаба и абатацепта. Цитопении могут наблюдаться при назначении ингибиторов ФНО, а нейтропении у пациентов, получающих тоцилизумаб.

При приеме ингибиторов ФНО повышается риск развития демиелинизирующих заболеваний и злокачественных новообразований.

Назначение ГИБП повышает риск развития инфекций, в частности туберкулеза. Данные, полученные из регистров, позволяют предположить, что серьезные инфекции у пациентов, получающих биологическую терапию, встречаются чаще, по сравнению с пациентами, получающими только метотрексат. Из-за повышенного риска реактивации туберкулеза, особенно при назначении ингибиторов ФНО, перед началом биологической терапии всем пациентам рекомендуется провести тщательный скрининг на латентную микобактериальную инфекцию.

Лечение ингибиторами ФНО и другими биологическими препаратами связано с повышенным риском развития аутоантител, но обычно без каких-либо клинических проявлений.

Отмена биологической терапии при лечении ЮИА

После достижения стадии неактивного заболевания и длительной клинической ремиссии ЮИА (отсутствие клинических и лабораторных признаков заболевания)

возможно проведение деэскалации терапии, однако в настоящее время нет консенсусного документа по тактике отмены как БПВП, так и ГИБП [8].

C.Wallace et al. в 2004 г. были предложены критерии стадии неактивного заболевания:

1. Отсутствие суставов с активным артритом, лихорадки, сыпи, серозита, спленомегалии или генерализованной лимфаденопатии, связанных с ЮИА;
2. Отсутствие активного увеита;
3. Скорость оседания эритроцитов или концентрация С-реактивного белка (СРБ) в пределах нормы;
4. Отсутствие активности болезни по общей оценке врача (по визуальной аналоговой шкале (ВАШ));
5. Критерии клинической ремиссии – медикаментозной (неактивное заболевание на фоне лекарственной терапии в течение 6 мес. подряд) и немедикаментозной (неактивное заболевание в течение 12 мес. подряд без противоревматических препаратов) [8].

Отмену МТХ можно проводить по схеме постепенного уменьшения дозы в течение 9 месяцев за счет увеличения интервала между введениями. В первые 3 месяца МТХ вводят один раз в 2 недели, в последующие 3 месяца вводят 1 раз в 3 недели, в последние 3 месяца вводят 1 раз в 4 недели. При появлении признаков обострения заболевания пациенту назначают полную дозу МТХ 1 раз в неделю (частота обострений составляет 40–50 % в течение первого года) [3].

Четкой схемы отмены ГИБП на настоящий момент нет. Существует три подхода к отмене ГИБП – одномоментная отмена, снижение дозы препарата, увеличение интервала между введениями. Постепенный уход от терапии путем снижения дозы или увеличения интервалов между введениями позволяет добиться лучшего результата в сравнении с одномоментной отменой терапии. При деэскалации терапии в первую очередь рекомендовано отменять ГКС и только затем БПВП и ГИБП [8].

По данным РКИ, в котором изучались разные способы отмены противоревматической терапии, было установлено, что первичная отмена ингибиторов ФНО в случае комбинированного применения с метотрексатом связана с более высоким риском обострения ЮИА в сравнении с первоначальной отменой метотрексата [8].

При проведении РКИ по изучению безлекарственной ремиссии в зависимости от времени с момента появления первых симптомов ЮИА было установлено, что ранняя инициация ГИБП связана с более благоприятными отдаленными результатами и возможностью достижения безлекарственной ремиссии у большего количества пациентов [8].

У пациентов с полиартикулярным и олигоартикулярным вариантами ЮИА с длительностью биологической терапии менее 2-х лет с момента достижения ремиссии риск обострения заболевания после отмены биологических препаратов был выше, чем при более длительной терапии ингибиторами ФНО. У пациентов системным ЮИА более высокая вероятность сохранения безбиологической ремиссии наблюдалась у пациентов с длительностью назначения ГИБП более 2-х лет от момента достижения ремиссии.

Таким образом, анализируя имеющийся на сегодняшний день опыт отмены биологической терапии у детей, можно предположить, что более благоприятные исходы при отмене ГИБП отмечены у пациентов, которым терапия БПВП проводилась более 2-х лет, а медикаментозная ремиссия наблюдалась не менее 6 месяцев [9].

Заключение

1. В настоящее время при лечении ЮИА принята концепция ранней, агрессивной терапии, которая заключается в быстрой постановке правильного диагноза, определении степени активности заболевания и ранним назначением БПВП и ГИБП.

2. Подход Treating to Target («лечение до цели») заключается в раннем назначении противоревматической терапии и ее эскалации при отсутствии эффекта через 3 месяца непрерывного лечения (50 % улучшения по критериям (АКРпеди), низкой активности заболевания или клинической ремиссии через 6 месяцев от начала терапии).

3. НПВП и внутрисуставные ГКС рекомендованы в качестве терапии первой линии при олигоартикулярном ЮИА, а также в качестве дополнительного противовоспалительного лечения к БПВП и ГИБП.

4. Пероральные ГКС могут быть назначены коротким курсом (<3 месяцев) в качестве переходной терапии во время начала или эскалации терапии у пациентов с умеренной и высокой активностью заболевания с использованием максимально короткой продолжительности и минимальной дозы ГКС, необходимой для контроля симптомов.

5. При постановке диагноза МТХ является стандартной базисной терапией и благодаря своей высокой эффективности и безопасности относится к наиболее часто назначаемым БПВП при лечении ЮИА у детей.

6. При сохранении активности заболевания ГИБП рекомендуется назначать не позднее чем через 6 месяцев терапии метотрексатом. Ингибиторы ФНО являются биологическими препаратами первого выбора при несистемном ЮИА. Для лечения ЮИА у детей одобрены четыре ингибитора ФНО – адалимумаб, этанерцепт, инфликсимаб, голимумаб.

7. Препаратами первого выбора при лечении системного ЮИА являются ингибиторы IL-1 и IL-6. Для лечения системного ЮИА у детей одобрены три ингибитора ИЛ-1 (анакинра, канакинумаб, ринолацепт [4]) и ингибитор IL-6 (тоцилизумаб).

8. После достижения низкой активности заболевания и длительной клинической ремиссии ЮИА (отсутствие клинических и лабораторных признаков заболевания) возможно обсуждение вопроса о деэскалации терапии, однако в настоящее время нет консенсусного документа по тактике отмены как БПВП, так и ГИБП у детей. Постепенный уход от терапии путем снижения дозы или увеличения интервалов между введениями позволяет добиться лучшего результата в сравнении с одномоментной отменой терапии.

Литература

1. Zaripova, L.N., Midgley, A., Christmas, S.E., Beresford, M.W., Baildam, E.M., Oldershaw, R.A. Juvenile idiopathic arthritis: from aetiopathogenesis to therapeutic approaches / L.N. Zaripova [et al.] // *Pediatr Rheumatol Online J.* – 2021, Aug 23. – 19(1):135. – doi: 10.1186/s12969-021-00629-8. PMID: 34425842; PMCID: PMC8383464.

2. Ringold, S., Angeles-Han, S.T., Beukelman, T., Lovell, D., Cuello, C.A., Becker, M.L., Colbert, R.A., Feldman, B.M., Ferguson, P.J., Gewanter, H., Guzman, J., Horonjeff, J., Nigrovic, P.A., Ombrello, M.J., Passo, M.H., Stoll, M.L., Rabinovich, C.E., Schneider, R., Halyabar, O., Hays, K., Shah, A.A., Sullivan, N., Szymanski, A.M., Turgunbaev, M., Turner, A., Reston, J. Arthritis Foundation Guideline for the Treatment of Juvenile Idiopathic Arthritis: Therapeutic Approaches for Non-Systemic Polyarthritis, Sacroiliitis, and Entesitis / S. Ringold [et al.] // *Arthritis Rheumatol.* – 2019, Jun. – 71(6):846–863. – doi: 10.1002/art.40884. Epub 2019 Apr 25. PMID: 31021537; PMCID: PMC6561114.

3. Blazina, Š., Markelj, G., Avramović, M.Z., Toplak, N., Avčin, T. Management of Juvenile Idiopathic Arthritis: A Clinical Guide / Š. Blazina [et al.] // *Paediatr Drugs.* – 2016, Dec. – 18(6):397–412. – doi: 10.1007/s40272-016-0186-0. PMID: 27484749.

4. Ванони, Ф., Миноя, Ф., Малаттия, С. Биологические препараты при ювенильном идиопатическом артрите: описательный обзор / Ф. Ванони [и др.] // Eur J Pediatr. – 2017. – 176, 1147–1153. – <https://doi.org/10.1007/s00431-017-2960-6>.
5. Столл, М.Л., Крон, Р.К. Лечение ювенильного идиопатического артрита: революция в уходе / М.Л. Столл, Р.К. Крон // Педиатр-ревматолог. – 2014. – 12, 13 – <https://doi.org/10.1186/1546-0096-12-13>.
6. Ringold, S., Weiss, P.F., Beukelman, T., DeWitt, E.M. American College of Rheumatology recommendations for the treatment of juvenile idiopathic arthritis: Recommendations for the medical therapy of children with systemic juvenile idiopathic arthritis and tuberculosis screening among children receiving biologic medications / S. Ringold [et al.] // Arthritis Rheum. – 2013. – 65(10):2499–2512. – doi: 10.1002/art.38092.2013.
7. Хорнеф, Г., Кляйн, А., Гансер, Г. Протоколы по классификации, мониторингу и терапии в детской ревматологии (PRO-KIND): результаты работы рабочей группы по полиартикулярному ювенильному идиопатическому артриту / Г. Хорнеф [и др.] // Педиатр-ревматолог. – 2017. – 15, 78. – <https://doi.org/10.1186/s12969-017-0206-9>.
8. Цулукия, И.Т., Алексеева, Е.И., Дворяковская, Т.М. Отмена ингибиторов фактора некроза опухоли-α при достижении лекарственной ремиссии ювенильного идиопатического артрита без системных проявлений / И.Т. Цулукия [и др.] // Вопросы практической педиатрии. – 2022. – 17(4): 48–58. – DOI: 10.20953/1817-7646-2022-4-48-58.
9. Клинические рекомендации Минздрава России. Юношеский артрит у детей. Год утверждения: 2016 г. ID: КР477. Союз педиатров России.

MODERN APPROACHES TO THE MEDICAL TREATMENT OF JUVENILE IDIOPATHIC ARTHRITIS IN CHILDREN

Nazarchuk I.I.

*Institute of Advanced Training and retraining of healthcare personnel of the educational institution «Belarusian State Medical University»,
Minsk, Republic of Belarus*

The article reviews the main groups of drugs used to treat juvenile idiopathic arthritis in children. An algorithm for differentiated treatment depending on the form of arthritis is presented. Approaches to the management of patients receiving basic anti-inflammatory drugs and genetically engineered biological drugs are described. The results of randomized controlled trials assessing the effectiveness of drugs used to treat juvenile idiopathic arthritis in children are reviewed.

Keywords: juvenile idiopathic arthritis, children, non-steroidal anti-inflammatory drugs, glucocorticoid drugs, methotrexate, disease-modifying anti-inflammatory drugs, genetically engineered biological drugs, randomized controlled trials.

Поступила 28.08.2024

ХАРАКТЕРИСТИКА ОСНОВНЫХ ГРУПП ГИПОТЕНЗИВНЫХ ПРЕПАРАТОВ, ИСПОЛЬЗУЕМЫХ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ У ДЕТЕЙ

Назарчук И.И.

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

Резюме. В статье проведен обзор основных классов лекарственных препаратов (ЛП), используемых для лечения артериальной гипертензии (АГ) у детей. Представлена классификация ЛП по механизму действия, химической структуре, фармакологическим свойствам и продолжительности действия. Определены медицинские показания и противопоказания, а также нежелательные реакции при назначении ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента (ИАПФ), блокаторов рецепторов ангиотензина II (БРА), блокаторов кальциевых каналов (БКК), β -адреноблокаторов (β -АБ) и мочегонных препаратов. Рассматриваются результаты рандомизированных контролируемых исследований (РКИ) по оценке эффективности гипотензивных препаратов применяемых для лечения АГ у детей.

Ключевые слова: гипотензивные препараты, дети, ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, блокаторы рецепторов ангиотензина II, блокаторы кальциевых каналов, β -адреноблокаторы, мочегонные препараты, рандомизированные контролируемые исследования.

Введение. Во всем мире распространенность АГ у детей и подростков продолжает расти и по зарубежным данным составляет – 3,5 %. Высокое АД выше у мальчиков (15–19 %), чем у девочек (7–12 %). Подростки с повышенным АД прогрессируют до АГ со скоростью 7 % в год. Основными причинами роста АГ у детей является увеличение числа подростков с избыточной массой тела, метаболическим синдромом и сахарным диабетом 2 типа. Течение АГ у детей стало более злокачественным, что приводит к более раннему поражению органов-мишеней и необходимости назначения медикаментозной терапии, в свою очередь дети демонстрируют уникальные различия в метаболизме и реакции на ЛП по сравнению со взрослым населением, поэтому использование у детей неизученных или недостаточно изученных ЛП увеличивает риск нежелательных реакций и может привести к недостаточной эффективности терапии. За последнее время было проведено большое количество РКИ по оценке эффективности применения гипотензивных препаратов (уже 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 ЛП для лечения АГ в педиатрической практике [1, 2, 3].

Цель работы: оценить современные подходы к медикаментозному лечению АГ у детей, провести сравнительную характеристику и определить медицинские показания и противопоказания к назначению основных групп ЛП используемых для лечения АГ детей.

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. Проведен поиск информации в сети PubMed, eLIBRARY.RU, Google Scholar, по ключевым словам.

В настоящее время для лечения АГ у детей применяется 5 основных групп антигипертензивных препаратов [3, 4]:

1. Ингибиторы АПФ;
2. Блокаторы рецепторов ангиотензина II;
3. Дигидропиридиновые блокаторы кальциевых каналов;
4. Тиазидные диуретики;
5. β -адреноблокаторы.

ИАПФ подавляют ангиотензинпревращающий фермент (кининазу II), что снижает активность ренин-ангиотензин-альдостероновой и симпатической нервной системы. Блокирование активности кинаиназы II сопровождается уменьшением образования ангиотензина II (АТII), что вызывает снижение его вазоконстрикторных и других биологических влияний, а также замедление расщепления брадикинина и увеличение его концентрации, что сопровождается усилением вазодилаторных эффектов за счет повышения продукции оксида азота и вазодилаторных простагландинов [5, 6].

Системные эффекты ИАПФ. Сердечно-сосудистые эффекты:

1. Системная артериальная вазодилатация за счет снижения общего сосудистого периферического сопротивления;
2. Обратное развитие гипертрофии миокарда левого желудочка (ГЛЖ);
3. Предотвращение гипертрофии гладкой мускулатуры и фиброзных изменений в стенке артерий (процессов ремоделирования).

Нейрогуморальные эффекты:

1. ИАПФ, тормозя активность кинаиназы II, уменьшают инактивацию брадикинина и других кининов, повышают образование простагландин-синтетазы, что в конечном итоге приводит к увеличению синтеза простагландинов E2 и I2 (простациклина), оказывающих сосудорасширяющее и натрийуретическое действие;
2. Уменьшают синтез и секрецию альдостерона, что приводит к увеличению выделения из организма натрия и воды и задержке калия;
3. Снижают активность симпатической нервной системы;
4. Повышают тонус блуждающего нерва;
5. Уменьшают высвобождение аргинин-вазопрессина (антидиуретического гормона), что снижает концентрацию натрия и хлора в проксимальном канальце нефрона и повышает выведение жидкости из организма;
6. Увеличивают высвобождение монооксида азота (эндотелиального фактора расслабления) в сосудистой стенке, почках и головном мозге;
7. Уменьшают секрецию эндотелина-I (вазоконстриктор);
8. Уменьшают содержание предсердного натрийуретического пептида в крови и миокарде вследствие уменьшения пред- и постнагрузки.

Почечные эффекты:

1. Снижают гидравлическое давление в клубочковых капиллярах за счет преимущественной вазодилатации эфферентных артериол, в результате чего уменьшается проницаемость базальной мембраны для белков и подавляется пролиферация мезангиума, что замедляет развитие гломерулосклероза.

Метаболические эффекты:

1. Повышают чувствительность рецепторов к инсулину и усиливают потребление глюкозы;
2. Усиливают распад липопротеидов низкой плотности;
3. Увеличивают синтез липопротеидов высокой плотности;

4. Уменьшают синтез триглицеридов.

Общепринятой классификации ИАПФ в настоящее время не существует. Широкое распространение получила классификация по химической структуре, в соответствии с которой выделяют препараты, содержащие сульфгидрильную, карбоксильную, фосфинильную и гидроксикамовую группу [5, 6]. Считается, что наличие в химической структуре сульфгидрильной группы (каптоприл, зофеноприл) обуславливает появление таких нежелательных реакций как нейтропения, потеря вкусовой чувствительности, неприятный вкус во рту и протеинурия [5, 6]. Классификация ИАПФ по химическому строению представлена в таблице 1.

Таблица 1 – Классификация ИАПФ по химическому строению

Поколение	Химическая структура	Препарат
I поколение	Содержащие сульфгидрильную группу	Каптоприл Зофеноприл
II поколение	Содержащие карбоксильную группу	Эналаприл Лизиноприл Периндоприл Рамиприл
III поколение	Содержащие фосфинильную группу	Фозиноприл
IV поколение	Содержащие гидроксикамовую группу	Идраприл

Согласно фармакокинетической классификации, ИАПФ разделяют на липофильные лекарства, липофильные пролекарства и гидрофильные лекарства. Среди ИАПФ только каптоприл и лизиноприл обладают самостоятельной биологической активностью. Остальные препараты являются пролекарствами и приобретают фармакологическую активность только после превращения в активные метаболиты. Превращение в активные метаболиты происходит в основном в печени и в слизистой оболочке органов желудочно-кишечного тракта [5, 6]. Классификация ИАПФ (Оrie, 1999 г.) представлена в таблице 2.

Таблица 2 – Классификация ИАПФ (Оrie, 1999 г.)

Класс	Лекарство/пролекарство	Препарат
Класс I	Липофильные лекарства (метаболизируются печенью)	Каптоприл
Класс II	Липофильные пролекарства	
Класс IIА	Препараты активные, метаболиты которых выводятся ч/з почки	Эналаприл Периндоприл
Класс IIВ	Препараты активные, метаболиты которых выводятся ч/з почки и печень	Рамиприл Фозиноприл Спиреприл
Класс IIС	Препараты активные, метаболиты которых выводятся ч/з печень	Трандораприл
Класс III	Гидрофильные лекарства (выводятся почками в неизменном виде)	Лизиноприл

Кроме того, ИАПФ классифицируются в зависимости от продолжительности фармакологического действия. Согласно этой классификации, можно выделить препараты короткого действия, которые следует назначать 2–3 раза в сутки, препараты со средней продолжительностью действия, которые необходимо назначать 1–2 раза в сутки, препараты длительного действия, которые обеспечивают круглосуточный контроль уровня АД при приеме один раз в сутки [5, 6]. При лечении АГ у детей предпочтительным является однократный прием препарата. В то же время возможность

назначения препарата дважды в сутки существенно облегчает индивидуальный подбор дозы и ее коррекцию для исключения гипотонии [1]. Классификация ИАПФ по продолжительности действия представлена в таблице 3.

Таблица 3 – Классификация ИАПФ по продолжительности действия

Продолжительность действия	Кратность приема	Препарат
Короткого действия	3 раза в день	Каптоприл
Средней продолжительности действия	2 раза в день	Эналаприл Зофеноприл
Длительного действия	1 раз в день	Лизиноприл Периндоприл Рамиприл Фозиноприл

Сравнительная фармакокинетика ИАПФ представлена в таблице 4.

Таблица 4 – Фармакокинетика ингибиторов АПФ

Препарат	Биодоступность (%)	Связь с белками (%)	Элиминация	T max. (часы)	T1/2 (часы)
Каптоприл	75	25–30	Почки	1,0	2,0
Лизиноприл	25–60	< 10	Почки	6,0–7,0	10,0–13,0
Рамиприл	50–60	56	Почки (60 %) Печень (40 %)	2,0–3,0	10–16
Фозиноприл	25–30	97–98	Почки (50 %) Печень (50 %)	3,0	12,0
Эналаприл	60	50–60	Почки	3,0–4,0	11,0

РКИ были проведены в отношении пяти ИАПФ: каптоприла, эналаприла, лизиноприла, фозиноприла и рамиприла. Все пять препаратов были рекомендованы для лечения АГ у детей [4, 7]. Рекомендации по режимам дозирования ИАПФ при медикаментозном лечении АГ у детей представлены в таблице 5.

Таблица 5 – Режим дозирования ИАПФ при лечении АГ у детей

Название препарата		Стартовая доза	Максимальная суточная доза
Каптоприл	РКИ	0,3–0,5 мг/кг/сут, в 2–3 приема	40 мг/сут
Эналаприл	РКИ	0,08 мг/кг/сут, в 1–2 приема	40 мг/сут
Лизиноприл	РКИ	0,07 мг/кг/сут, в 1 прием	40 мг/сут
Фозиноприл	РКИ	0,1 мг/кг/сут, в 1 прием	40 мг/сут
Рамиприл	РКИ	2,5 мг/сут, в 1–2 приема	20 мг/сут

Эналаприл был одобрен FDA США для лечения АГ у детей в 2002 году. У пациентов, получавших эналаприл, наблюдалось дозозависимое снижение как САД, так и ДАД. Эналаприл хорошо переносился и был безопасен. Наиболее частыми нежелательными реакциями были головокружение (3,6 %) и головная боль (1,8 %), только один раз препарат был отменен (<1 %) из-за нежелательных реакций [7].

Лизиноприл и фозиноприл были одобрены FDA США для лечения АГ у детей в 2003 году. В ходе исследования лизиноприл продемонстрировал снижение САД и ДАД. Он был безопасен и хорошо переносился с небольшим количеством случаев прекращения лечения (<1 %). Наиболее частыми нежелательными реакциями были

головная боль (3,5 %), головокружение вследствие гипотонии (1,7 %) и боль в животе (1,7 %) [7].

В ходе клинических исследований фозиноприла все три уровня дозы (0,1, 0,3 и 0,6 мг/кг) были одинаково эффективны в снижении САД и ДАД. Прекращение приема фозиноприла вследствие нежелательных реакций наблюдалось редко (1,6 %). Наиболее частыми нежелательными реакциями были головная боль (20,1 %), назофарингит (9,6 %), кашель (9,1 %), фарингит (8,6 %) и боль в животе (6,2 %) [7].

Рамиприл так же доказал свою эффективность при лечении АГ у детей. В результате РКИ была доказана способность рамиприла не только снижать САД и ДАД, но и массу миокарда левого желудочка и тем самым вызывать регресс гипертрофии миокарда левого желудочка. Кроме того, рамиприл является эффективным и безопасным препаратом для лечения АГ у детей с хроническими заболеваниями почек, ассоциированными с протеинурией [2, 7].

Показания к назначению ИАПФ [4]:

1. АГ+сахарный диабет;
2. АГ+метаболический синдром;
3. АГ+гипертрофия левого желудочка;
4. АГ+хроническая болезнь почек;
5. АГ+протеинурия.

Противопоказания к назначению ИАПФ [4]:

1. Гиперкалиемия;
2. Двухсторонний стеноз почечных артерий;
3. Стеноз почечной артерии единственной почки;
4. Беременность (девочки-подростки должны быть предупреждены о тератогенном действии на плод).

Нежелательные реакции ИАПФ [4]:

1. Гипотония первой дозы;
2. Гиперкалиемия;
3. Сухой кашель;
4. Азотемия;
5. Отек Квинке.

БРА являются специфическими антагонистами рецепторов ангиотензина II и оказывают избирательное антагонистическое действие на AT1-рецепторы, которые ответственны за реализацию эффектов АПГ. Селективная блокада AT1-рецепторы при сохранении способности циркулирующего АПГ взаимодействовать с AT2-рецепторами, способствует дополнительным органопротективным эффектам.

Важным является отсутствие у этой группы ЛП влияния на уровень брадикинина. БРА не ингибируют кининазу II, тем самым не влияют на уровень брадикинина, играющего ключевую роль в кининовой системе. В результате чего эффекты брадикинина (сосудорасширяющее и натрийуретическое действие) не потенцируются и, как следствие, наблюдается уменьшение таких нежелательных реакций, характерных при назначении ИАПФ, как кашель, ангионевротический отек, снижение АД, чрезмерная вазодилатация.

Препараты этой группы взаимодействуют с пресинаптическими рецепторами норадренергических нейронов, что препятствует высвобождению норадреналина в синаптическую щель и приводит к системной вазодилатации, снижению общего периферического сосудистого сопротивления, натрийуретическому и диуретическому эффектам и уменьшению концентрации мочевой кислоты [8].

Системные эффекты БРА [8]

Сердечно-сосудистые эффекты:

1. Системная артериальная вазодилатация;
2. Обратное развитие гипертрофии миокарда левого желудочка;
3. Предотвращение гипертрофии гладкой мускулатуры и фиброзных изменений в стенке артерий (процессов ремоделирования).

Сартаны, кроме гипотензивного действия, оказывают положительное влияние на сердце, почки, мозг и другие внутренние органы, обладая определенными протективными свойствами:

1. Уменьшают гипертрофию левого желудочка сердца;
2. Улучшают диастолическую функцию сердца;
3. Уменьшают возникновение и выраженность желудочковой аритмии;
4. Снижают выделение белка с мочой;
5. Увеличивают ток крови в почках, при этом не уменьшая скорость клубочковой фильтрации;
6. Не влияют или улучшают показатели сахара, холестерина и пуринов в крови;
7. Повышают чувствительность ткани к инсулину, за счет чего уменьшается инсулинорезистентность;
8. Оказывают онкопротективное действие;
9. Обладают церебропротективными свойствами.

Классификация БРА. Существуют несколько классификаций БРА: по химической структуре, в зависимости от наличия активного метаболита и от типа антагонизма с ангиотензином II [8]. Классификация БРА по химической структуре и в зависимости от наличия активного метаболита представлена в таблице 6.

Таблица 6 – Классификация БРА по химической структуре и в зависимости от наличия активного метаболита

Химическая структура	Препарат	Лекарство/пролекарство
Бифениловые производные тетразолина	Лозартан Кандесартан Ирбесартан	Пролекарство Пролекарство Активное лекарство
Небифениловые нететразолиновые соединения	Эпросартан	Активное лекарство
Небифениловые тетразолины	Телмисартан	Активное лекарство
Негетероциклические соединения	Валсартан	Активное лекарство

В зависимости от типа антагонизма БРА делятся на конкурентные и неконкурентные. Конкурентные (лозартан, эпросортан) блокируют те же участки рецепторов, что и эндогенные регуляторы (агонисты) и устраняют эффекты агонистов в определённых концентрациях. Неконкурентные БРА подавляют стимулирующее действие АТII на рецепторы вне зависимости от концентрации агониста, а также характеризуются более медленной скоростью диссоциации из связи с рецептором, что связано с продолжительностью действия препарата [8]. Фармакокинетика и фармакодинамика БРА представлена в таблице 7.

Таблица 7 – Фармакокинетика и фармакодинамика БРА

Препараты	Связь с рецепторами	Селективность к АТ 1 рецепторам	Биодоступность (%)	T1/2 (ч)
Лозартан	Конкурентная	1 000	33	2–6 для EXP3174
Валсартан	Неконкурентная	20 000	35	6–10
Ирбесартан	Неконкурентная	8 500	60–80	11–15
Кандесартан	Неконкурентная	10 000	15	9
Телмисартан	Неконкурентная	3 000	42–58	24
Эпросартан	Конкурентная	1 000	13	5–9
Олмесартан	Неконкурентная	12 500	26	13

РКИ были проведены в отношении пяти БРА: лозартана, валсартана, кандесартана, олмесартана, ирбесартана. По результатам исследований для лечения АГ у детей были рекомендованы четыре препарата: лозартан, валсартан, кандесартан, олмесартан [4, 7]. Рекомендации по режимам дозирования БРА при медикаментозном лечении АГ у детей представлены в таблице 8.

Таблица 8 – Режим дозирования БРА при медикаментозном лечении АГ у детей

Название препарата		Стартовая доза	Максимальная доза
Лозартан	РКИ	0,7 мг/кг/сут до 50 мг в 1-2 приема	1,4 мг/кг/сут до 100 мг/сут
Валсартан	РКИ	0,4 мг/кг/сут до 40 мг в 1 прием	40–80 мг/сут
Кандесартан	РКИ	0,16 мг/кг/сут в 1 прием	0,5 мг/кг/сут
Олмесартан	РКИ	10 мг вес <35 кг 20 мг вес ≥ 35 кг	20 мг вес <35 кг 40 мг вес ≥ 35 кг
Ирбесартан	РКИ	75–150 мг/сут в 1 прием	300 мг/сут

Лозартан был первым из БРА одобренным для лечения АГ у детей. Он продемонстрировал дозозависимое снижение как САД, так и ДАД для групп с умеренными и высокими дозами (25 мг для детей <50 кг и 50 мг для детей ≥50 кг). Он хорошо переносился с небольшим количеством случаев прекращения лечения из-за нежелательных реакций (<1 %) [7].

Валсартан также продемонстрировал дозозависимое снижение САД и ДАД, но не выявил статистически значимой разницы в уровне АД между группами низких и средних доз (10, 20 мг для детей <35 кг и 20, 40 мг для детей ≥35 кг). Наиболее частыми нежелательными реакциями были головная боль (11,6 %) и головокружение (2,7 %), гастроэнтерит (<1 %), гиперкалиемия (<1 %). Прекращение лечения из-за нежелательных реакций наблюдалось редко (1,6 %) [7].

В клинических исследованиях кандесартан продемонстрировал значительное снижение САД и ДАД по сравнению с плацебо при всех уровнях дозы. Прекращение приема препарата из-за нежелательных реакций наблюдалось редко (1 %) [7].

Олмесартан также продемонстрировал дозозависимое снижение САД и ДАД. Препарат хорошо переносился, отмена из-за нежелательных реакций наблюдалась редко (<1 %). Наиболее частыми нежелательными реакциями были головная боль (1,7 %) и головокружение (1,3 %).

Ирбесартан не был одобрен для лечения гипертонии у детей из-за недостаточной эффективности. Педиатрические исследования ирбесартана не смогли

продемонстрировать ответ на дозу, и хотя у пациентов наблюдалось статистически значимое повышение артериального давления после отмены препарата, величина эффекта (увеличение САД на +2,3 мм рт. ст.) была небольшой и не считалась клинически значимой. Нежелательные реакции наблюдались чаще (2,5 %), чем при исследовании других БРА. Также был зарегистрирован один случай мультиформной эритемы, связанный, возможно, с применением ирбесартана [7].

Показания к назначению БРА [4, 9]:

1. АГ+сахарный диабет;
2. АГ+метаболический синдром;
3. АГ+гипертрофия левого желудочка;
4. АГ+хроническая болезнь почек;
5. АГ+протеинурия.

Противопоказания к назначению БРА [4, 9]:

1. Гиперкалиемия;
2. Двухсторонний стеноз почечных артерий;
3. Беременность (девочки-подростки должны быть предупреждены о тератогенном действии на плод).

Нежелательные реакции БРА [4, 9]:

1. Головокружение;
2. Головная боль;
3. Гиперкалиемия;
4. Гипотония.

При лечении АГ у детей ИАПФ назначаются первыми главным образом из-за большего клинического опыта. БРА и ИАПФ одинаково эффективны в качестве антигипертензивных препаратов. Дополнительное гипотензивное действие при назначении БРА осуществляется за счет тканевой блокады АПФ рецепторов. БРА назначают 1 раз в день. При появлении головокружения и гипотонии суточную дозу БРА можно разделить на 2 приема. Сравнительная характеристика нежелательных реакций ИАПФ и БРА при лечении АГ у детей представлена в таблице 9 [4].

Таблица 9 – Нежелательные реакции при назначении ИАПФ и БРА

ИАПФ	БРА
Гипотония и головокружения у 1,7 % пациентов. Головная боль у 3 % пациентов. Гиперкалиемия. Повышение креатинина в крови. Острое почечное повреждение. Ангинефротический отек.	Гипотония и головокружения у 1,3 % пациентов. Головная боль у 1,7 % пациентов. Гиперкалиемия менее чем у 1 % пациентов. Ангинефротический отек возникает намного реже, чем при применении ИАПФ.
Примечание: кашель у детей встречается гораздо реже, чем у взрослых.	Примечание: не вызывают кашель.

Применение β -АБ приводит к блокированию β_1 и/или β_2 -адренорецепторов. При блокаде β_1 -адренорецепторов наблюдаются уменьшение силы сердечных сокращений (отрицательное инотропное действие), снижается ЧСС (отрицательное хронотропное действие), угнетается сердечная проводимость (отрицательное дромотропное действие). При блокаде β_2 -адренорецепторов происходит повышение тонуса бронхов, тонуса матки беременной, тонуса артериол и рост общего периферического сопротивления сосудов [5].

Антигипертензивные эффекты β -АБ [5]:

1. Уменьшение ЧСС и силы сердечных сокращений;
2. Снижение сердечного выброса;
3. Снижение секреции и уменьшение концентрации ренина в плазме;
4. Перестройка барорецепторных механизмов дуги аорты и каротидного синуса;
5. Центральное угнетение симпатического тонуса;
6. Блокада постсинаптических периферических β -АБ;
7. Конкурентный антагонизм с катехоламинами за рецепторное связывание;
8. Повышение уровня простагландинов в крови.

Особенностью кардиоселективных β -АБ (бисопролол, атенолол, метопролол), по сравнению с неселективными (пропранолол), является большее сродство к β_1 -адренорецепторам, чем к β_2 -адренорецепторам сердца. При назначении препаратов этой группы в небольших и средних дозах наблюдается менее выраженное влияние на гладкую мускулатуру бронхов и периферических артерий и, как следствие, уменьшение риска развития бронхоспазма или вазоконстрикции. С назначением больших доз кардиоселективность резко снижается. Классификация β -АБ по кардиоселективности представлена в таблице 10.

Таблица 10 – Классификация β -АБ по кардиоселективности

Поколение	Свойства	Препарат
I поколение	Неселективные β -АБ	Пропранолол Тимолол Пиндалол Надолол
II поколение	Кардиоселективные β -АБ	Атенолол Метопролол Бисопролол
III поколение	β -АБ с вазодилатирующим эффектом	Карведилол Небиволол

β -АБ 3-го поколения (карведилол, небиволол) кроме гипотензивного действия обладают сосудорасширяющим действием. Благодаря этому препараты этой группы более быстро оказывают гипотензивное действие и меньше вызывают бронхоконстрикцию [5].

Фармакокинетика различных β -АБ в значительной мере определяется степенью их растворимости в липидах и воде. По этому признаку различают 3 группы β -АБ: липофильные (жирорастворимые), гидрофильные (водорастворимые), липо- и гидрофильные. Классификация β -АБ по липофильности представлена в таблице 11.

Таблица 11 – Классификация β -АБ по липофильности

Липофильность	Свойства	Препарат
Липофильные	Выводятся печенью	Метопролол Пропранолол Карведилол
Гидрофильные	Выводятся почками	Атенолол Соталол Надолол
Липофильные/ гидрофильные	Выводятся ч/з почки и печень	Бисопролол Небиволол

Водорастворимые β -АБ (атенолол, надолол) имеют большую длительность действия и выводятся через почки, а жирорастворимые (метопролол, пропранолол) метаболизируются и выводятся через печень, но имеют меньшую продолжительность действия. Такие препараты как бисопролол обладают способностью растворяться как в воде, так и в липидах, поэтому при недостаточности какой-либо выделительной системы возможно перераспределение в более здоровую сторону. Липофильные β -АБ могут проникать через гематоэнцефалический барьер, что может приводить к развитию таких нежелательных реакции как депрессия, расстройство сна, головные боли [5].

У детей рандомизированные клинический исследования были проведены в отношении двух β -АБ: метопролола XL и бисопролола [7].

В клинических исследованиях метопролол значительно снижал САД, был безопасен и хорошо переносился пациентами с максимальным снижением частоты сердечных сокращений на 6,5 ударов в минуту. Прекращение приема препарата было редким явлением на всех этапах исследования (0,7 % в фазе ответа на дозу и 5,9 % в открытом исследовании). Наиболее частыми нежелательными реакциями были головная боль (30 %), инфекция верхних дыхательных путей (20 %), кашель (19 %), назофарингит (13 %), глоточно-гортанная боль (12 %), утомляемость (9 %), диарея (7 %) и головокружение (6 %) [7].

Несмотря на то, что бисопролол в сравнении с метопрололом обладает более выраженной кардиоселективностью и большей продолжительностью действия, по результатам РКИ он не был рекомендован для лечения АГ у детей из-за низкой эффективности. Кроме того, комбинация β -адреноблокаторов с мочегонными препаратами (бисопролол+гидрохлортиазид) может приводить к развитию сахарного диабета 2-го типа и метаболического синдрома. Поэтому основным показанием к использованию β -адреноблокаторов у детей и подростков в настоящее время является выраженная тахикардия и симпатикотония [1, 5].

Рекомендации по режимам дозирования β -АБ при лечении АГ у детей представлены в таблице 12 [5, 6].

Таблица 12 – Режим дозирования β -АБ при лечении АГ у детей

Препарат		Стартовая доза	Суточная доза
Метопролол XL	РКИ	0,5–1,0 мг/кг/сут в 1–2 приема	2 мг/кг/сут
Бисопролол	РКИ	2,5 мг/сут в 1 прием	10 мг/сут

Основной механизм действия БКК заключается в том, что они тормозят проникновение ионов кальция из экстрацеллюлярного пространства в мышечные клетки сердца и сосудов через медленные кальциевые каналы L-типа. Эти каналы локализованы на поверхности цитоплазматической мембраны кардиомиоцитов, клеток синусового и атриовентрикулярного узлов, клеток гладкой и поперечно-полосатой мускулатуры. Снижая концентрацию ионов кальция в кардиомиоцитах и клетках гладкой мускулатуры сосудов, они расширяют коронарные артерии, периферические артерии и артериолы, оказывают выраженное сосудорасширяющее действие [1, 5, 6].

Существует несколько классификаций БКК (по химической структуре, по продолжительности действия и по поколениям) [5]. Наиболее распространённой классификацией является классификация по химический структуре, согласно которой выделяют четыре группы БКК: фенилалкинамины, бензодиазепины, дифенилперазины дигидропиридиновые БКК. Классификация БКК по химической структуре представлена в таблице 13.

Таблица 13 – Классификация БКК по химической структуре.

Группа БКК	Поколение препарата		
	1 поколение	2 поколение	3 поколение
Фенилалкинамины	Верапамил	Анипамил Галлопамил Тиапамил Фалипамил	–
Бензодиазепины	Дилтиазем	Клентиазем	–
Дифенилперазины	Цинаризин	Флунаризин	–
Дигидропиридиновые	Нифедипин	Амлодипин Фелодипин Исрадипин	Лерканидипин

Показания к назначению [4]:

1. Изолированная систолическая АГ;
2. АГ в сочетании с метаболическим синдромом;
3. АГ в сочетании с гипертрофией левого желудочка.

Нежелательные реакции [1, 4]:

1. Приливы;
2. Головокружение;
3. Головная боль;
4. Периферические отеки;
5. Ангионевротический отек.

Все БКК противопоказаны при артериальной гипотонии (систолическое АД менее 90 мм рт. ст.), кардиогенном шоке и выраженной дисфункции левого желудочка.

Противопоказания для назначения дигидропиридиновых БКК: тяжёлый аортальный стеноз, обструктивная форма гипертрофической кардиомиопатии.

Противопоказания для назначения недигидропиридиновых БКК: синдром слабости синусового узла, синоатриальная и атриовентрикулярная блокады 2–3 степени, синдром Вольфа-Паркинсона-Уайта с антероградным проведением по дополнительным путям [5].

РКИ были проведены в отношении амлодипина и фелодипина. По результатам исследований для лечения АГ у детей был рекомендован амлодипин [4, 7].

Амлодипин – длительно действующий БМКК. Биодоступность – 60–80 %. Прием пищи не влияет на всасывание препарата. Максимальная концентрация в крови наблюдается через 6–12 часов, стабильная концентрация в плазме достигается через 7–8 суток постоянного приема препарата, подвергается биотрансформации в печени с образованием неактивных метаболитов, период полувыведения (T_{1/2}) – до 50 часов. [5]. Одобрен FDA США для лечения гипертонии у детей в 2004 году. Является наиболее часто назначаемый БКК при гипертонии у детей и может использоваться как при монотерапии, так и в комбинации с другими гипотензивными препаратами [4, 7]. При назначении рекомендуются регулярная оценка эмоционального состояния и оценка мышечного тонуса.

В педиатрических исследованиях амлодипин продемонстрировал снижение дозозависимой реакции САД и ДАД. Препарат хорошо переносился пациентами (у 2,2 % пациентов прием препарата был прекращен из-за нежелательных реакций). Причинами прекращения лечения были ухудшение АГ (1,1 %), отек лица (<1 %), отек пальцев с сыпью (<1 %) и желудочковая экстрасистолия (<1 %). Периферические отеки наблюдались у 3,8 % детей на этапе изменения дозы и у 2,3 % детей на этапе отмены плацебо [7].

Несмотря на то, что фелодипин хорошо переносился (серьезных нежелательных реакций отмечено не было, и только у 0,8 % пациентов прием препарата был прекращен), фелодипин не был одобрен для лечения АГ у детей из-за недостаточной эффективности [7]. Рекомендации РКИ по режимам дозирования БКК при лечении АГ у детей представлены в таблице 14 [4, 7].

Таблица 14 – Режим дозирования БКК при лечении АГ у детей

Название препарата		Стартовая доза	Максимальная суточная доза
Амлодипин	РКИ	0,06–0,3 мг/кг/сут	5–10 мг/сут
Фелодипин	РКИ	2,5 мг	10 мг
Нифедипин SR	Серия исследований	0,25–0,5 мг/кг/сут 3 мг/кг/сут	120 мг/сут

Механизм действия диуретиков изучен не полностью. Диуретики блокируют реабсорбцию ионов натрия и хлора в начале почечных канальцев, в результате чего происходит увеличение экскреции натрия, хлора и воды из организма, что приводит к уменьшению объема плазмы и снижению сердечного выброса. Кроме того, гипотензивное действие диуретиков объясняется снижением периферического сосудистого сопротивления, это связано с уменьшением концентрации ионов натрия в клетках гладких мышц сосудов, что снижает чувствительность сосудистой стенки к сосудосуживающим влияниям. Таким образом диуретики снижают как систолическое, так и диастолическое АД, незначительно влияя на сердечный выброс [5].

Наиболее распространенной является классификация по локализации и характеру действия препарата в нефроне, так как помогает предсказать величину и характер диуреза, характер потери электролитов и побочные эффекты препаратов [10].

Таблица 15 – Классификация диуретиков по локализации и характеру действия в нефроне

Тип диуретика	Действующее вещество	Механизм действия (точка приложения)
Тиазидные и тиазидоподобные	Гидрохлортиазид Хлорталидон Индопамид	Начальная часть дистальных почечных канальцев (выведение K, Na)
Петлевые	Фуросемид Буметанид Этакриновая кислота Торасемид	Восходящий отдел петли Генле (угнетение реабсорбции Cl, Na)
Ингибиторы карбоангидразы	Диакарб	Проксимальный отдел канальцев (снижение реабсорбции NaHCO ₃ , H ⁺)
Калийсберегающие	Спироналактон Эплеренон	Дистальный отдел почечных канальцев и собирательные трубочки (увеличение выделения H ⁺ и уменьшение выделения K)
Акваретики	Демеклоциклин	Собирательные трубочки
Осмотические диуретики	Маннитол Мочевина Сорбитол	Проксимальный отдел канальцев, нисходящую часть петли Генле и собирательные трубочки

По силе, скорости наступления и продолжительности эффекта мочегонные препараты делятся:

1. Сильные (петлевые, осмотические диуретики);
2. Средней силы (тиазидные и тиазидоподобные диуретики);

3. Слабые (ингибиторы карбоангидразы, калийсберегающие диуретики).

Сравнительная характеристика диуретиков по силе действия представлена в таблице 16.

Таблица 16 – Сравнительная характеристика диуретиков по силе действия.

Показатель	Сильные	Средней силы	Слабые
Экскреция Na %	20–25	5–10	1–2
Наступление эффекта	Через 10–30 мин	Через 1–2 часа	Через 3–4 часа
Максимальный эффект	Через 1–2 часа	Через 4–6 часов	Через 8–12 часа
Продолжительность эффекта	3–6 часов	8–12 часов	24 часа

Для лечения АГ у детей разрешены мочегонные препараты из группы тиазидных и тиазидоподобных диуретиков [1, 4, 7]. Действуют эти ЛП на начальную часть дистальных почечных канальцев, блокируя Na/Cl – котранспортер в апикальной мембране эпителиоцитов. За счет этого происходит увеличение экскреции K, Na, Mg, H, уменьшение экскреции Ca, задержка выведения мочевой кислоты [5, 10]. Потеря натрия снижает чувствительность сосудов к катехоламинам, а блокада кальциевых каналов приводит к прямому сосудорасширяющему действию.

Нежелательные реакции:

1. Гипокалиемия;
2. Гиперурикемия;
3. Гиперлипидемия;
4. Гипергликемия;
5. Нарушение потенции у юношей;
6. Ортостатическая гипотония.

Противопоказания:

1. Гипокалиемия;
2. Сахарный диабет;
3. Почечная недостаточность;
4. Дыхательная недостаточность.

РКИ по применению тиазидных диуретиков для лечения АГ у детей не проводилось [4]. По мнению экспертов, тиазидные диуретики в качестве антигипертензивных средств применяют в низких дозах, высокие дозы не используют из-за возможности развития осложнений и побочных метаболических реакций. Назначают диуретики в комбинации с лекарственными препаратами из других групп (ИАПФ, БРА, БКК) [1, 4].

РКИ проводилось только в отношении эплеренона. Он не был одобрен FDA США для лечения гипертонии у детей из-за недостаточной эффективности. У детей в возрасте от 4 до 17 лет эплеренон не продемонстрировал эффекта «доза-эффект», а снижение САД наблюдалось только при высоких дозах (50 мг два раза в день для детей >20 кг). Не было существенной разницы в ДАД по сравнению с группой плацебо. Эплеренон хорошо переносился, менее чем у 1 % пациентов прием препарата был прекращен. Частота нежелательных реакций составила (2,6 %) [7].

Рекомендации по режимам дозирования мочегонных препаратов при лечении АГ у детей представлены в таблице 17.

Таблица 17 – Дозы мочегонных препаратов при лечении АГ у детей

Название препарата		Стартовая доза	Максимальная суточная доза
Гидрохлоротиазид	Мнение экспертов	0,5–1,0 мг/кг/сут в 1 прием	3 мг/кг/сут до 25 мг/сут
Хлорталидон	Мнение экспертов	0,3 мг/кг/сут в 1 прием	2 мг/кг/сут до 50 мг/сут
Индапамид SR	Мнение экспертов	1,5 мг/сут в 1 прием	1,5 мг/сут
Эплеренон	РКИ	1–2 мг/кг/сут в 2 приема	3–4 мг/кг/сут

Другие антигипертензивные лекарственные препараты (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, 4].

Заключение. Согласно современным рекомендациям [1, 2, 4], 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 немедикаментозным.

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. В качестве лекарственных препаратов стартовой терапии у детей используют два класса гипотензивных препаратов: ИАПФ или БРА. Если АД не контролируется одним лекарственным препаратом, к схеме лечения можно добавить второй лекарственный препарат. Вторым лекарственным препаратом выбора наиболее часто является тиазидный диуретик.

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.

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 обязательным продолжением немедикаментозного лечения при стабильно нормальном уровне 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. 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.

3. 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

4. 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.

5. Кукес, В.Г. Клиническая фармакология: учебник / под ред. В.Г. Кукеса, Д.А. Сычева. 5-е изд., испр. и доп. – Москва: ГЭОТАР-Медиа, 2017. – 1024 с. – ISBN 978-5-9704-4196-1.

6. Клиническая фармакология: национальное руководство / под ред. Ю.Б. Белоусова, В.Г. Кукеса, В.К. Лепахина, В.И. Петрова. – Москва: ГЭОТАР-Медиа, 2014.

7. Чу, Пи, Кэмпбелл, М.Дж., Миллер, С.Г., Хилл, К.Д. Антигипертензивные препараты у детей и подростков / Пи Чу [и др.] // Всемирная кардиология. – 2014. – 6(5): 234–244.

8. Свистунов, А.А., Осадчук, М.А., Балашов, Д.В., Осадчук, М.М. Дифференцированный подход к назначению сартанов при артериальной гипертензии у детей ассоциированных с ней заболеваний : учебное пособие / А.А. Свистунов [и др.]. – Москва: Издательство РАМН, 2017. – С. 15–18.

9. Balykova, L.A., Leontyeva, I.V. Current Approaches to Arterial Hypertension Management in Children and Adolescents: Clinical Guidelines Review. Larisa Balykova, Irina Leontyeva // Voprosy sovremennoy pediatrii – Current Pediatrics. – 2021. – 20(4):271–281.

10. Мочегонные средства: учеб.-метод. пособие / Н.А. Бизунок, А.В. Гайдук. – Минск: БГМУ, 2016. – 36 с. – ISBN 978-985-567-557-1.

MODERN APPROACHES TO THE TREATMENT OF ARTERIAL HYPERTENSION IN CHILDREN

Nazarchuk I.I.

*Institute of Advanced Training and Retraining of Healthcare Personnel of Educational
Institution «Belarusian State Medical University»,
Minsk, Republic of Belarus*

The article provides a review of the main 5 classes of drugs used to treat arterial hypertension in children. A classification of drugs according to the mechanism of action, chemical structure, pharmacological properties and duration of action is presented. Medical indications and contraindications for use, as well as adverse reactions when prescribing angiotensin-converting enzyme inhibitors, angiotensin II receptor blockers, calcium channel blockers, β -blockers and diuretics were determined. The results of randomized controlled trials assessing the effectiveness of antihypertensive drugs in the treatment of hypertension in children are reviewed.

Keywords: antihypertensive drugs, children, angiotensin-converting enzyme inhibitors, angiotensin II receptor blockers, calcium channel blockers, β -blockers, diuretics, randomized controlled trials.

Поступила 28.08.2024

КЛИНИКО-НЕВРОЛОГИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ ДЕТЕЙ С ЭНЦЕФАЛОПАТИЕЙ НЕДОНОШЕННОГО

Никитченко Д. Ю., Девялтовская М.Г., Коношенко Т.В.

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

Резюме. Объектом исследования являлись 72 новорожденных ребенка. Из них – 56 младенцев родились преждевременно в сроке гестации от 22 до 36 недель. Группа сравнения включила 16 доношенных младенцев. При анализе результатов оценки психоневрологического развития пациенты основной группы отставали от возрастной нормы в развитии психоневрологических функций: социальном и довербальном развитии, перцепции, грубой и тонкой моторике. Для пациентов с энцефалопатией недоношенного, в отличие от доношенных новорожденных, типичны структурные изменения головного мозга, выявленные при нейросонографии. У доношенных детей изменений в структурах головного мозга и ликвородинамическом пространстве не выявлено.

Ключевые слова: энцефалопатия недоношенного, недоношенные дети, перинатальные поражения нервной системы, психоневрологическое развитие, нейросонография.

Введение. Нарушения со стороны нервной системы являются самой распространенной патологией среди недоношенных детей первого года жизни. До 44 недель гестационного возраста большинство младенцев, рожденных до 36 недель гестации, имеют диагноз энцефалопатия недоношенного [1, 2]. Энцефалопатия недоношенного возникает у новорожденных младенцев в течение первых нескольких дней жизни. Данное состояние включает нарушение мышечного тонуса, судороги, повышение внутричерепного давления, трудности с дыханием и глотанием. Причины энцефалопатии недоношенного различны и включают церебральную гипоксию-ишемию и системную инфекцию/воспаление, что приводит к высвобождению глутамата, свободных радикалов и/или цитокинов для аксонов и нейронов. На развитие неонатальной энцефалопатии также влияют различные факторы, такие как экстрагенитальная патология матери, состояние плаценты, генетические аномалии, задержка внутриутробного роста [1]. Данные процессы могут приводить к повреждению белого вещества головного мозга вплоть до перивентрикулярной лейкомаляции [3, 4]

Диагноз младенцам устанавливается в неонатальном периоде на основании данных анамнеза, оценки психоневрологического развития и данных нейровизуализации. Последствия энцефалопатии недоношенного могут проявляться в дальнейшем двигательными и психическими нарушениями, могут наблюдаться нарушения зрения и слуха. Данная патология влияет на показатели детской инвалидности, включая когнитивные нарушения, интеллектуальные, поведенческие и социальные расстройства, церебральный паралич и судороги. У детей, перенесших энцефалопатию недоношенного, снижается качество жизни, наблюдаются трудности в обучении и адаптации в обществе. При проведении нейровизуализации может выявляться перинатальное гипоксически-ишемическое поражение [5, 6].

Спектр оптимальных диагностических и терапевтических методов для энцефалопатии недоношенного постоянно расширяется. Разрабатываются новые диагностические возможности, некоторые из которых еще не широко используются в перинатальной медицине. Внедряются новые методы профилактики и лечения неонатальной энцефалопатии, такие как терапевтическая гипотермия, терапия мезенхимальными стромальными клетками человека [7].

Цель работы. Оценить клинико-неврологические особенности новорожденных детей с энцефалопатией недоношенного.

Материалы и методы. Объектом исследования являлись 72 новорожденных ребенка. Из них – 56 младенцев родились преждевременно в сроке гестации от 22 до 36 недель. Пациенты, имевшие диагноз энцефалопатия недоношенного, составили основную группу. У пациентов основной группы не выявлено врожденных пороков развития, генетических и хромосомных болезней. Группа сравнения включила 16 доношенных младенцев.

Объем диагностических и лечебных мероприятий осуществлялся согласно клиническому протоколу «Оказание медицинской помощи в неонатологии», утвержденному приказом Министерства здравоохранения Республики Беларусь от 18.04.2022 г. №34 [8, 9].

Предмет исследования: психоневрологическое развитие, структуры головного мозга, данные антропометрии. Проведен анализ результатов медицинских осмотров, нейросонографии, оценки уровня развития грубой и тонкой моторики, перцепции, довербального и социального развития [8, 9].

Результаты клинических и инструментальных исследований новорожденных в неонатальном периоде были проанализированы с использованием программного пакета «Statistica 8.0» (Лицензия № STA 862D175437Q). Статистика качественных признаков представлена абсолютными и относительными частотами. Описание распределения качественных признаков показано в формате процентов и абсолютных величин (%; абс.) [9].

Результаты исследования и обсуждение

Исследованы антропометрические показатели новорожденных младенцев с диагнозом энцефалопатия недоношенного относительно показателей здоровых доношенных младенцев. Для оценки были выбраны следующие антропометрические параметры: масса и длина тела при рождении, окружность головы и грудной клетки. Результаты отражены в таблице 1.

Таблица 1 – Антропометрические показатели новорожденных младенцев с диагнозом энцефалопатия недоношенного и доношенных здоровых младенцев

Показатели	Основная группа, n=56 M±SD (M _{min} , M _{max})	Группа сравнения, n=16 M±SD (M _{min} , M _{max})
Гестационный возраст, нед.	29,3±4,89 (23, 36)	39,54±1,03 (38, 42)
Масса тела при рождении, г	1356,45±742,3 (490, 4050)	3603,82±497,29 (2770, 4530)
Длина тела при рождении, см	34,2±6,4 (25, 42)	53,54±1,97 (50, 56)
Окружность головы, см	27,8±4,52 (20, 35)	34,54±1,36 (33, 36)
Окружность грудной клетки, см	25,8±5,2 (16, 32)	33,72±1,79 (32, 37)

Примечания – M – среднее значение признака, SD – стандартное отклонение, M_{min} – минимальное значение, M_{max} – максимальное значение

Как видно из таблицы, антропометрические показатели новорожденных детей с диагнозом энцефалопатия недоношенного и здоровых новорожденных младенцев имеют значительные различия (средние показатели роста, окружности головы и окружности грудной клетки составили $34,2 \pm 6,4$ см, $27,8 \pm 4,52$ см, $25,8 \pm 5,2$ см соответственно). Средний гестационный возраст пациентов основной группы составил $29,3 \pm 4,89$ недели. Большинство детей данной группы – умеренно недоношенные. Пациенты основной группы имели очень низкую массу тела при рождении ($1356,45 \pm 742,3$ граммов) [9].

Средний гестационный возраст детей группы сравнения составил $39,54 \pm 1,03$ недели. Средняя масса тела при рождении у младенцев равнялась $3603,82 \pm 497,29$ граммов. Пациенты группы сравнения родились со средними показателями роста, окружности головы и окружности грудной клетки – $53,54 \pm 1,97$ см, $34,54 \pm 1,36$ см, $33,72 \pm 1,79$ см соответственно [9].

Младенцы основной группы от рождения до 1 месяца скорректированного возраста имели диагноз энцефалопатия недоношенного различной степени тяжести. У каждого третьего ребенка (29 %) наблюдалась энцефалопатия тяжелой степени. Подавляющее большинство (69 %) имело энцефалопатию средней степени тяжести. Легкая форма энцефалопатии была выявлена у одного ребенка, что составляет 2 %.

Пациенты основной группы отставали от возрастной нормы в развитии психоневрологических функций: социальном и довербальном развитии, перцепции, грубой и тонкой моторике. На фоне проводимой терапии отставание от нормы было умеренным и составило 40 %.

Степень отставания в развитии психоневрологических функций у младенцев с энцефалопатией недоношенного демонстрирует рисунок 1.



Рисунок 1 – Психоневрологическое развитие относительно возрастной нормы в один месяц жизни

Как видно из рисунка 1, умеренные нарушения наблюдались в аспектах развития тонкой моторики, перцепции и довербального развития. Легкое отставание было выявлено при оценке социального развития, выраженное – в развитии грубой моторики.

В то же время у детей группы сравнения на первом месяце жизни уровень психоневрологического развития составил $91,2 \pm 2,3$ %, что соответствует нормам по возрасту [9, 10].

В результате проведения нейросонографии пациентам основной группы и группы сравнения были получены и проанализированы результаты, данные представлены на рисунке 2.



Рисунок 2 – Результаты нейросонографии пациентов, 1 месяц жизни

Для пациентов с энцефалопатией недоношенного, в отличие от доношенных новорожденных, типичны структурные изменения головного мозга, выявленные при нейросонографии. Установлено, что для детей с очень низкой массой тела, которые родились преждевременно, типичны незрелость головного мозга (80 %) и перивентрикулярный отек (70 %). У каждого второго ребенка выявлены изменения, значимые для прогнозирования психоневрологического исхода. Изменения представлены перивентрикулярной лейкомаляцией, которая визуализировалась у 6 % детей и перивентрикулярными кистами, обнаруженными у 42 % младенцев. У пациентов основной группы выявлены изменения ликвородинамического пространства, самыми распространенными явились расширения боковых желудочков мозга, выявленные у каждого третьего ребенка (45 %). У доношенных детей изменений в структурах головного мозга и ликвородинамическом пространстве не выявлено [9, 10].

Заключение. Объектом исследования являлись 72 новорожденных ребенка. Из них – 56 младенцев родились преждевременно в сроке гестации от 22 до 36 недель и имели диагноз энцефалопатия недоношенного. У пациентов основной группы не выявлено врожденных пороков развития, генетический и хромосомных болезней. Группа сравнения включила 16 доношенных младенцев. Антропометрические показатели новорожденных детей с диагнозом энцефалопатия недоношенного и здоровых новорожденных младенцев имеют значительные различия (средние показатели роста, окружности головы и окружности грудной клетки составили

34,2±6,4 см, 27,8±4,52 см, 25,8±5,2 см соответственно). Средний гестационный возраст пациентов основной группы составил 29,3±4,89 недели. Большинство детей данной группы – умеренно недоношенные. Пациенты основной группы имели очень низкую массу тела при рождении (1356,45±742,3 граммов). Младенцы основной группы от рождения до 1 месяца скорректированного возраста имели диагноз энцефалопатия недоношенного различной степени тяжести. Диагноз энцефалопатия недоношенного тяжелой степени младенцам установлен в 16 (29 %) случаев, средней степени тяжести в 39 (69 %) случаев, лёгкой – в 1 (2 %). Младенцы основной группы отставали от возрастной нормы в развитии психоневрологических функций. На фоне проводимой терапии отставание от нормы было умеренным и составило 40 %. При оценке результатов нейросонографии установлено, что для детей с очень низкой массой тела, которые родились преждевременно, типичны незрелость головного мозга (80 %) и перивентрикулярный отек (70 %) [9, 10].

Клинико-неврологические особенности новорожденных детей с энцефалопатией недоношенного необходимо учитывать при разработке индивидуальных программ наблюдения, лечения и медицинской абилитации/реабилитации указанных категорий пациентов.

Литература

1. Неонатальная энцефалопатия: учеб.-метод. пособие / Л.В. Шалькевич [и др.]. – Минск: БелМАПО, 2023. – 44 с.
2. Аслам, С., Стрискланд, Т., Моллой, Э.Д. Неонатальная энцефалопатия: необходимость понимания ее полиэтиологичности для оптимизации ведения / С. Аслам, Т. Стрискланд, Э.Д. Моллой // Неонатология: Новости. Мнения. Обучение. – 2020. – Т. 8. – №1 (27). – С. 87–94.
3. Панг, Р. Коррекция нарушений гемодинамики при неонатальной энцефалопатии / Р. Панг [и др.] // Неонатология: Новости. Мнения. Обучение. – 2021. – Т. 9. – №1 (31). – С. 76–85.
4. Pierson, C.R., Volpe, J.J. Encephalopathy of Prematurity: Neuropathology / C.R. Pierson, J.J. Volpe // Volpe's Neurology of the Newborn. – 2025. – С. 506–522.
5. Fortin, O. Risk factors and outcomes for cerebral palsy with hypoxic-ischemic brain injury Patterns without Documented neonatal encephalopathy / O. Fortin [et al.] // Neurology. – 2024. – Т. 102. – №6. – С. e208111.
6. Molloy, E.J. Neonatal encephalopathy and hypoxic-ischemic encephalopathy: moving from controversy to consensus definitions and subclassification / E.J. Molloy [et al.] // Pediatric Research. – 2023. – Т. 94. – №6. – С. 1860–1863.
7. McIntyre, S. Neonatal encephalopathy: Focus on epidemiology and underexplored aspects of etiology / S. McIntyre [et al.] // Seminars in Fetal and Neonatal Medicine. – WB Saunders, 2021. – Т. 26. – №4. – С. 101265.
8. 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.
9. Никитченко, Д.Ю. Недоношенные дети с нарушениями церебрального статуса: динамика клинико-лабораторных показателей / Д.Ю. Никитченко, М.Г. Девялтовская // Современные перинатальные медицинские технологии в решении проблем демографической безопасности: сб. науч. тр. / Респ. науч.-практ. центр «Мать и дитя»; ред. С. А. Васильев [и др.]. – Минск, 2023. – Вып. 16. – С. 367–374.
10. Никитченко, Д.Ю. Перспективы применения мезенхимальных стромальных клеток при лечении бронхолегочной дисплазии / Д.Ю. Никитченко, М.Г. Девялтовская // 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. 360–367.

CHARACTERISTICS OF THE NEUROPSYCHIATRIC STATUS OF PREMATURE AND FULL-TERM INFANTS

Nikitchanka D.Y., Devyaltovskaya M.G., Kanashenka T.V.

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

The object of the study was 72 newborn children. Of these, 56 babies were born prematurely at gestation from 22 to 36 weeks. The comparison group included 16 full-term infants. When analyzing the results of the assessment of neuropsychiatric development, patients of the main group significantly lagged behind the age norm in the development of neuropsychiatric functions: social and preverbal development, perception, gross and fine motor skills. For patients with encephalopathy of prematurity, unlike full-term newborns, the structural changes of the brain detected by neurosonography are typical. In full-term children, no changes were detected in the structures of the brain and the cerebrospinal fluid space.

Keywords: disturbances of cerebral status of newborn, neonatal encephalopathy, premature infants, perinatal lesions of the nervous system, neuropsychiatric development, neuroimaging.

Поступила 30.09.2024

УДК 616-053.31:616.379-008.64:618.3-06
<https://doi.org/10.63030/2307-4795/2024.17.P.21>

ПОСТНАТАЛЬНАЯ АДАПТАЦИЯ ДОНОШЕННЫХ НОВОРОЖДЕННЫХ ОТ МАТЕРЕЙ С САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 1 ТИПА И ГЕСТАЦИОННЫМ САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ

Пивченко Т.П., Горячко А.Н., Уварова Е.В.

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

Резюме. Снижение роста в популяции заболеваемости сахарным диабетом 1 типа является одной из главных задач современного здравоохранения.

В ходе настоящего исследования обследованы 150 новорожденных (50 младенцев от матерей с сахарным диабетом (СД) 1 типа, 50 – от матерей с гестационным сахарным диабетом (ГСД), 50 – здоровых новорожденных. Установлено, что для периода ранней адаптации у новорожденных от матерей с СД 1 типа и ГСД присутствуют изменения со стороны дыхательной и нервной системы. Также повышенная концентрация материнских аутоантител к островковым клеткам в сыворотке крови новорожденных первой исследуемой группы увеличивает риски развития СД 1 типа для данной категории детей.

Ключевые слова: новорожденный, сахарный диабет, период адаптации.

Введение. Сохранение здоровья детского населения является приоритетным направлением современного здравоохранения. Поиски мер профилактики угрожающих состояний, развивающихся во время беременности и влияющих на формирование плода, их нивелирование позволяет улучшить качество жизни будущей популяции.

Как известно, закладка основных систем происходит на ранних этапах эмбриогенеза. Состояние здоровья матери во время беременности, неполная компенсация или декомпенсация хронической патологии имеет негативное влияние на правильный органогенез плода. Особенно чувствительной к действию повреждающих факторов является центральная нервная система (ЦНС). Действие тератогенного фактора в момент нейруляции – одна из основных причин утраты беременности [1, 2, 3].

Наиболее неблагоприятными формами нарушения углеводного обмена во время беременности является наличие прегравидарного сахарного диабета 1 типа и гестационного сахарного диабета [1, 4].

В основе патогенеза СД 1 типа лежит недостаточность инсулинпродуцирующих клеток поджелудочной железы, которая носит аутоиммунный характер. В доклинической стадии СД 1 типа происходит дисфункция иммунной системы, влекущая нарушение функции Т-супрессоров. В результате на данном этапе в сыворотке крови можно обнаружить высокий титр антител к различным частям инсулярного аппарата (глутаматдекарбоксилазе, тирозинфосфатазе, инсулину и т.д.). В результате аутоиммунной агрессии происходит снижение пула β -клеток поджелудочной железы, что приводит к манифестации заболевания тяжелыми эпизодами гипогликемии с развитием кетоацидотической комы [4, 5].

Физиологическое течение беременности протекает на фоне повышенной продукции плацентой контринсулярных гормонов (эстрогены, плацентарный лактоген, кортизол), в результате чего повышается толерантность к глюкозе в организме матери. Данное состояние часто сопровождается гипергликемией беременной. Наличие неблагоприятных факторов анамнеза, таких как ожирение или генетическая предрасположенность к СД ведет к тому, что продукция инсулина поджелудочной железой беременной может быть недостаточной для преодоления инсулинрезистентности и в конечном итоге происходит развитие ГСД [2, 3, 6].

Для СД 1 типа часто характерны микрососудистые осложнения, в результате чего формируется фетоплацентарная недостаточность с последующей гипоксией плода. Перинатальное развитие нервной системы в условиях кислородного голодания приводит к различным неблагоприятным последствиям в катамнезе. Некоторые из них проявляются дезадаптацией центральной нервной системы сразу после рождения, более тяжелая нейропатия развивается к 1 году жизни и позже [7, 8, 9, 10].

Цель исследования: установить закономерности адаптации в неонатальном периоде доношенных новорожденных от матерей с сахарным диабетом 1 типа и гестационным сахарным диабетом.

Материалы и методы. В исследование включены 150 доношенных новорожденных. Все младенцы разделены на три группы: 50 доношенных новорожденных от матерей с СД 1 типа (первая исследуемая группа), 50 доношенных новорожденных от матерей с ГСД (вторая исследуемая группа) и 50 здоровых доношенных новорожденных (группа контроля). Младенцы находились на лечении и выхаживании в педиатрическом отделении и в отделении для новорожденных детей государственного учреждения «Республиканский научно-практический центр «Мать и дитя» в период с 2022 по 2024 гг.

Срок гестации новорожденных первой исследуемой группы составил 37,5 (37,0; 40,0) недель, масса тела при рождении 3670,0 (2900,0; 4800,0) г, длина тела 52,0 (47,0; 58,0) см, окружность головы 36,0 (31,0; 38,0) см, окружность груди 34,0 (29,0; 38,0) см.

Для младенцев второй исследуемой группы срок гестации составил 38,5 (37,0; 41,0) недель, масса тела при рождении 3410,0 (2080,0; 4650,0) г, длина тела 52,0 (47,0; 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) недель и имели следующую антропометрическую характеристику: масса тела при рождении 3360,0 (2600,0; 4100,0) г, длина тела 53,0 (48,0; 58,0) см, окружность головы 35,0 (31,0; 39,0) см, окружность груди 34,0 (30,0; 37,0) см.

Карты обследования новорожденных детей и информированное согласие законных представителей для участия в исследовании были утверждены на заседании комиссии по медицинской этике ГУ «РНПЦ «Мать и дитя».

Исследование проводилось в рамках проекта Белорусского республиканского фонда фундаментальных исследований (договор №М22-001 от 04.05.2022 г).

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 ($M \pm SD$), критерий Стьюдента (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^2_{Y}) или точный критерий Фишера (F), при множественности сравнений уточняющий критерий – критерий Фишера двусторонний ($F_{дв}$). Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты и их обсуждение. Нарушение фетоплацентарной системы часто приводит к длительным эпизодам гипоксии плода. Установлено, что после рождения асфиксия умеренной степени регистрировалась среди 5/50 (10,0 %) новорожденных первой исследуемой группы, 3/50 (6,0 %) новорожденных второй исследуемой группы и не регистрировалась среди группы контроля 0/50 (0,0 %).

Известно, что нарушения развивающиеся в организме матери, страдающей СД 1 типа либо ГСД замедляют органогенез и приводят к морфофункциональной незрелости новорожденного. Уровень заболеваемости среди младенцев от матерей с прегравидарным и гестационным диабетом значительно выше по сравнению с новорожденными от женщин без нарушений углеводного обмена.

При исследовании объективного статуса новорожденных ранний неонатальный период младенцев от матерей с СД 1 типа и ГСД характеризовался дезадаптацией дыхательной системы, которая выражалась синдромом дыхательных расстройств (у 18/50 (36,0 %) новорожденных первой исследуемой группы, у 7/50 (14,0 %) второй исследуемой группы и не регистрировалась в группе контроля 0/50 (0,0 %)). Врожденная пневмония наблюдалась у 14/50 (28,0 %) детей первой исследуемой группы, у 4/50 (8,0 %) – второй исследуемой группы, не регистрировалась у здоровых детей 0/50 (0,0 %). Для новорожденных первой исследуемой группы нарушения со стороны дыхательной системы встречались достоверно чаще, чем у младенцев второй исследуемой группы ($\chi^2_{Y} = 5,33$, $p = 0,021$) и группы контроля ($F_{дв} = 0,22$, $p < 0,001$).

Повреждение ЦНС в раннем неонатальном периоде выразилось развитием гипоксически-ишемической энцефалопатии (ГИЭ) у 11/50 (22,0 %) младенцев от матерей с СД 1 типа, у 7/50 (14,0 %) – от матерей с ГСД. ГЭИ не регистрировалась у здоровых новорожденных 0/50 (0,0 %). Клинически данное состояние сопровождалось синдромом угнетения ЦНС в 9/50 (18,0 %) случаях у детей первой исследуемой группы, 5/50 (10,0 %) – второй исследуемой группы. Синдром возбуждения ЦНС диагностировался значительно реже у 2/50 (4,0 %) в первой и у 2/50 (4,0 %) во второй исследуемой группе. В группе новорожденных от матерей с СД 1 типа ГИЭ проявлялась достоверно чаще в сравнении с младенцами от матерей без нарушения углеводного обмена ($F_{дв} = 0,12$, $p < 0,001$), с ведущим клиническим синдромом угнетения ЦНС ($F_{дв} = 0,10$, $p = 0,003$).

Исследование структуры головного мозга методом нейросонографии позволяет визуализировать нарушения, развившиеся в результате ante- и интранатальной гипоксии плода (таблица 1).

Таблица 1 – Структурные изменения головного мозга, выявленные при нейросонографии, среди новорожденных от матерей с СД 1 типа и ГСД в раннем неонатальном периоде, абс. (%)

Фактор	СД 1 тип, n=50	ГСД, n=50	Группа контроля, n=50	Статистическая значимость различий
1	2	3	4	5
Перивентрикулярное кровоизлияние 1 степени	4 (8,0)	8 (16,0)	0 (0,0)	$F_{ДВ2-3}=0,15, p=0,360$; $F_{ДВ2-4}=0,04, p=0,118$; $F_{ДВ3-4}=0,09, p=0,005$
Перивентрикулярный отек	6 (12,0)	2 (4,0)	1 (2,0)	$F_{ДВ2-3}=0,02, p=0,270$; $F_{ДВ2-4}=0,04, p=0,111$; $F_{ДВ3-4}=0,003, p=1,000$
Незрелость вещества головного мозга	10 (20,0)	15 (30,0)	2 (4,0)	$\chi^2_{И2-3}=0,85, p=0,356$; $F_{ДВ2-4}=0,06, p=0,030$; $F_{ДВ3-4}=0,12, p<0,001$
Кисты сосудистого сплетения	2 (4,0)	4 (8,0)	0 (0,0)	$F_{ДВ2-3}=0,01, p=0,678$; $F_{ДВ2-4}=0,02, p=0,495$; $F_{ДВ3-4}=0,04, p=0,118$

Полученный результат дает представление о длительном действии гипоксического фактора и позволяет отнести новорожденных от матерей с СД 1 типа и ГСД в группу высокого риска развития неврологического дефицита в анамнезе.

Известно, что СД 1 типа является аутоиммунным заболеванием в результате чего в сыворотке крови беременных с СД 1 типа повышена концентрация IgG к компонентам островкового аппарата поджелудочной железы. При исследовании уровня аутоиммунных антител к клеточным структурам поджелудочной железы достоверно чаще отмечался повышенный титр к глутаматдекарбоксилазе (GAD65) в сыворотке крови новорожденных от матерей с СД 1 типа (7/50 (14,0 %)) по сравнению с новорожденными от матерей с ГСД (0/50 (0,0 %)) ($F_{ДВ}=0,08, p=0,013$) и здоровыми младенцами (0/50 (0,0 %)) ($F_{ДВ}=0,08, p=0,013$). GAD65 изолированно присутствует в нейронах и β -клетках поджелудочной железы. Характерно его повышение в сыворотке крови при развитии инсулинзависимого СД. Зарегистрированный уровень IgG к GAD65 у новорожденных возник в результате трансплацентарного переноса. Повышенный уровень антител к GAD65 сохранялся на протяжении неонатального периода у 8/50 (16,0 %) новорожденных первой исследуемой группы, что достоверно выше, чем во второй (1/50 (2,0 %)) ($F_{ДВ}=0,06, p=0,031$) и группе контроля (0/50 (0,0 %)) ($F_{ДВ}=0,09, p=0,006$).

Циркулирующие IgG к GAD65 оказывают цитолитическое действие на инсулинпродуцирующие клетки и нервные структуры поджелудочной железы новорожденных от матерей с СД 1 типа. Данный процесс повышает риск аутоиммунной реакции на островковые клетки среди новорожденных данной группы после 28 дня жизни.

Заключение. У младенцев от матерей с СД 1 типа и ГСД ранний неонатальный период часто сопровождается нарушением адаптации ЦНС в результате длительного действия ante- и интранатальной гипоксии. Данные обстоятельства имеют как клинические проявления (гипоксически-ишемическая энцефалопатия), так и

структурные изменения в головном мозге новорожденных. Также на протяжении неонатального периода у детей от родильниц с СД 1 типа регистрируется высокий титр IgG к структурным компонентам нервной и островковой части поджелудочной железы (GAD65), что в анамнезе повышает риски развития инсулинзависимого СД среди данной категории младенцев.

Полученные данные могут быть использованы в комплексе медицинских услуг, направленных на предотвращение развития СД 1 типа в детской популяции.

Литература

1. Гаджиева, П.Х. Сахарный диабет во время беременности: осложнения для плода и новорожденного / П.Х. Гаджиева, Л.В. Дикарева // Журнал акушерства и женских болезней. – 2024. – Т. 73. – №1. – С. 81–90. – doi: <https://doi.org/10.17816/JOWD394645>.
2. Мищенко, О.И. Диабетическая фетопатия – патогенез, прогнозирование, перинатальные и неонатальные исходы / О.И. Мищенко, П.М. Крюков, К.Б. Мозес [и др.] // Мать и Дитя в Кузбассе. – 2020. – Т. 1. – №80. – С. 4–9. – doi: [10.24411/2686-7338-2020-10002](https://doi.org/10.24411/2686-7338-2020-10002).
3. Богатырева, Л.Н. Диабетическая эмбриопатия новорожденных: определение, этиология, патогенез, клиническая картина, диагностика, лечение, профилактика / Л.Н. Богатырева, М.Х. Албакова, Х.А. Албакова // Современная наука: актуальные проблемы теории и практики. Серия: Естественные и технические науки. – 2019. – №3. – С. 149–151.
4. Beunen, K. Type 1 diabetes-related autoimmune antibodies in women with gestational diabetes mellitus and the long-term risk for glucose intolerance / K. Beunen, L. Vercauter, P. Van Crombrugge // Front Endocrinol. – 2022. – Vol. 24. – №13. – P. 73–82. – doi: [10.3389/fendo.2022.973820](https://doi.org/10.3389/fendo.2022.973820).
5. Knorr, S. GAD65 autoantibodies and glucose tolerance in offspring born to women with and without type 1 diabetes (The EPICOM study) / S. Knorr, M. C. Lydolph, B. Bytoft // Endocrinol Diabetes Metab. – 2022. – Vol. 5. – №1. – P. 3–10. – doi: [10.1002/edm2.310](https://doi.org/10.1002/edm2.310).
6. Корнева, К.Г. Прогностические иммунологические маркеры риска развития сахарного диабета 1 типа / К.Г. Корнева, Л.Г. Стронгин, В.Е. Загайнов // Сахарный диабет. – 2021. – Т. 24. – №2. – С. 167–174. – <https://doi.org/10.14341/DM12308>.
7. Triolo, T.M. Identical and Nonidentical Twins: Risk and Factors Involved in Development of Islet Autoimmunity and Type 1 Diabetes / T.M. Triolo, A. Fouts, L. Pyle [et al.] // Diabetes Care. – 2019. – Vol. 42. – №2. – P. 192–199. – <https://doi.org/10.2337/dc18-0288>.
8. Krischer, J.P. Predicting Islet Cell Autoimmunity and Type 1 Diabetes: An 8-Year TEDDY Study Progress Report / J.P. Krischer, X. Liu, K. Vehik [et al.] // Diabetes Care. – 2019. – Vol. 42. – №6. – P. 1051–1060. – <https://doi.org/10.2337/dc18-2282>.
9. Jacobsen, L.M. Predicting progression to type 1 diabetes from ages 3 to 6 in islet autoantibody positive TEDDY children / L.M. Jacobsen, H.E. Larsson, R.N. Tamura [et al.] // Pediatr Diabetes. – 2019. – Vol. 20. – №3. – P. 263–270. – <https://doi.org/10.1111/pedi.12812>.
10. Almeida, F. Prevalence of Autoantibodies in Type 1 Diabetes Mellitus and the Clinical Utility of Diabetes Antibody Testing in the Indian Population: A Retrospective Study of 3 Years / F. Almeida, A. Christy, R. Jatale [et al.] // Indian Journal Med. Biochem. – 2023. – Vol. 27. – №3. – P. 45–49.

POSTNATAL ADAPTATION OF FULL-TERM NEWBORNS FROM MOTHERS WITH TYPE 1 DIABETES MELLITUS AND GESTATIONAL DIABETES MELLITUS

Pivtchenko T.P., Harachka A.M., Uvarova E.V.

*Belarusian State Medical University,
Minsk, Republic of Belarus*

Reducing the increase in the incidence of type 1 diabetes mellitus in the population is one of the main objectives of modern public health care.

In the present study, 150 newborns were examined (50 infants from mothers with type 1 DM, 50 from mothers with GDM, and 50 healthy newborns). It was found that for the period of early adaptation in newborns from mothers with type 1 DM and GDM there are changes in the respiratory and nervous system. Also, the increased concentration of maternal

autoantibodies to islet cells in the blood serum of newborns of the first study group increases the risk of type 1 DM development in this category of children.

Keywords: newborn, diabetes mellitus, adaptation period.

Поступила 30.09.2024

УДК 616.9-002-06-07-053.32

<https://doi.org/10.63030/2307-4795/2024.17.P.22>

КЛИНИКО-ИНСТРУМЕНТАЛЬНЫЕ МАРКЕРЫ ОСЛОЖНЕННОГО ТЕЧЕНИЯ ИНФЕКЦИОННО-ВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ У КРАЙНЕ НЕЗРЕЛЫХ НОВОРОЖДЕННЫХ

**Прилуцкая В.А.¹, Пристром И.Ю.^{1,2}, Бойдак М.П.^{1,2}, Улезко Е.А.²,
Свирская О.Я.², Король-Захаревская Е.Л.²**

¹*Учреждение образования*

«Белорусский государственный медицинский университет»,

²*Государственное учреждение*

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

г. Минск, Республика Беларусь

Резюме. В исследовании оценивались клинические параметры 74 недоношенных новорожденных, результаты лабораторно-инструментальных методов диагностики врожденной инфекции. Статистически значимые различия между группами были выявлены по гестационному возрасту, массе тела при рождении, оценке по шкале Апгар и результатам лабораторно-инструментальных исследований, включая уровень тромбоцитов, маркеров воспаления.

Ключевые слова: недоношенные новорожденные; интерлейкин-6, С-реактивный белок; прокальцитонин, маркеры инфекционно-воспалительных заболеваний.

Введение. Инфекционно-воспалительные заболевания представляют собой одну из основных причин заболеваемости и смертности среди крайне незрелых новорожденных. Этот контингент пациентов отличается высокой уязвимостью из-за незрелости иммунной системы, особенностей кожного покрова и других анатомо-физиологических характеристик. Осложненное течение инфекционно-воспалительных заболеваний может иметь длительные последствия, способствующие формированию хронической патологии и снижению качества жизни в дальнейшем [1, 2]. В связи с этим важным является своевременное выявление клинических и инструментальных маркеров, которые могут служить предикторами тяжести состояния новорожденных. Клиническая картина инфекционно-воспалительных заболеваний у крайне незрелых новорожденных вариативна и может включать в себя лихорадку, дыхательную недостаточность, нарушения сердечно-сосудистой функции, а также нарушения работы органов и систем органов. Однако традиционные клинические проявления могут быть недостаточно информативными из-за неспецифичности и скрытности симптомов. Важно учитывать, что у недоношенных новорожденных клинические проявления могут выражаться в недостаточной регенеративной способности и затрудненной адаптации к внешней среде, что требует более тщательного мониторинга и поисков дополнительных диагностических критериев. Современные методы визуализации, такие как ультразвуковая диагностика и рентген-диагностика, в совокупности с лабораторными исследованиями позволяют выявлять структурные и функциональные

изменения, свидетельствующие о наличии инфекционного процесса. Например, ультразвуковые данные относятся к неинвазивным методам, которые могут предоставлять информацию о структурных изменениях/поражениях, наличии экссудата или других патологиях. Лабораторные анализы, такие как общий анализ крови, определение уровня С-реактивного белка, прокальцитонина, а также показателей иммунного ответа, могут служить дополнительными маркерами, указывающими на тяжесть воспалительного процесса и эффективность терапии [3, 4]. В последние годы акцент на понимание молекулярных механизмов воспаления открыл новые горизонты для идентификации потенциальных маркеров осложненного течения инфекционно-воспалительных заболеваний. Цитокины, участвующие в воспалительном ответе, могут предоставить ценную информацию о состоянии пациента и возможности прогнозирования течения заболевания [5]. Однако клиническая применимость этих маркеров требует дальнейших исследований и валидации, чтобы обеспечить их надежность и точность в практическом здравоохранении. Таким образом, целью данной работы является изучение существующих клинико-инструментальных маркеров осложненного течения инфекционно-воспалительных заболеваний у крайне незрелых новорожденных. Исследование этих маркеров может улучшить раннюю диагностику, прогноз и подходы к лечению, тем самым повысив шансы на благоприятный исход для данного уязвимого контингента пациентов.

Материалы и методы. Проведено клинико-лабораторное обследование 74 пациентов раннего неонатального периода, родившихся в РНПЦ «Мать и дитя» и получавших лечение в отделении анестезиологии, реанимации (с палатами для новорожденных детей) с апреля 2022 по июль 2024 года. Срок гестации при рождении (ГВ) детей составил 28 (27–31) недель, масса тела (МТ) при рождении –1000 (900–1400) грамм. Лиц мужского пола – 42 (56,7 %) пациента, женского – 32 (43,2 %). Новорожденные были разделены на 2 группы: группа 1 (Гр1) – с врожденной пневмонией (n=13)/бактериальным сепсисом (n=17)/инфекцией специфической для перинатального периода неуточненной (n=18); группа 2 (Гр2, группа сравнения) – с респираторным дистресс-синдромом (РДС) (n=26). Оценка тяжести состояния производилась с учетом данных акушерско-гинекологического анамнеза матери (срок родоразрешения, особенности родового периода, наличия преждевременного разрыва плодных оболочек (ПРПО)), физикального обследования пациентов (физическое развитие и оценка по шкале Апгар при рождении), необходимость респираторной, вазопрессорной и кардиотонической поддержки, результатов гистологического исследования плаценты, данных инструментальных методов (УЗИ, рентген-диагностика и т.д.).

В динамике раннего неонатального периода (1-е и 3–5-е сутки жизни) производилась оценка показателей ОАК (аппарат Pentra 60), уровней интерлейкина-6 (ИЛ-6) и прокальцитонина (PCT) сыворотки крови путем иммунохемилюминесцентного анализа (аппарат Malugmi2000/Architect1000), уровни С-реактивного белка (СРБ) измеряли биохимическим (турбодиметрическим) методом (аппарат Conilab1000).

Статистическую обработку материала выполнили с использованием статистической программы Microsoft Excel (надстройка AtteStat), MedCalc. Учитывая распределение некоторых признаков в группах исследования, отличное от нормального (с учетом критериев Шапиро–Уилка, Колмогорова–Смирнова), использовали непараметрические методы статистики. Количественные показатели представлены в виде медианы (Me) и размаха (Q₂₅–Q₇₅). Для сравнения двух независимых выборок использовали непараметрический критерий Манна–Уитни (U). Для сравнения трех и более независимых выборок использовали непараметрический критерий Краскела–Уоллиса (H), при обнаружении статистически значимых различий проводили попарные

сравнения средних рангов (z). Для сравнения качественных показателей (долей) в группах использовали критерий Хи-квадрат (χ^2), критерий Хи-квадрат с поправкой Йетса на непрерывность или критерий Фишера. Для анализа взаимосвязи двух признаков был выполнен корреляционный анализ по Спирмену с оценкой коэффициента корреляции (r_s). Оценку диагностической точности провоспалительных маркеров (СРБ, РСТ, ИЛ-6) проводили с помощью метода ROC-анализа с построением ROC-кривых с оценкой чувствительности (Se) и специфичности (Sp). Статистически значимыми принимали различия при $p < 0,05$.

Результаты и их обсуждение. Проведен сравнительный анализ клинических показателей при рождении у крайне незрелых новорожденных в зависимости от наличия установленного инфекционно-воспалительного заболевания (Гр1) или изолировано «Респираторный дистресс плода и новорожденного» (Гр2). Данные представлены в таблице 1.

Таблица 1 – Характеристика обследованных крайне недоношенных новорожденных при рождении, Ме (Q1–Q3) или абс. число (%)

Показатель	Исследуемые пациенты		Статистическая значимость различий
	Группа 1 (n=48)	Группа 2 (n=26)	
Срок гестации, недель	28 (26–29)	31 (28–33)	U=366,00; $p < 0,005$
Наличие ПРПО, абс. / %	25 (52,1)	11 (42,3)	$\chi^2 = 0,65$; $p > 0,05$
Масса тела (МТ), г.	980 (838–1185)	1280 (1015–1840)	U=345,00; $p < 0,005$
ИВЛ/СРАР на 1-й минуте	35/13	18/8	$\chi^2 = 0,11$; $p > 0,05$
ИВЛ/СРАР на 5-й минуте	44/4	21/5	$\chi^2 = 1,85$; $p < 0,05$
Сурфактант-заместительная терапия, абс. / %	48 (100)	26 (100)	–
Кратность сурфактантной терапии, абс. / %: – однократное введение, – 2 и более раза.	48 (100) 17 (35,4)	26 (100) 4 (15,4)	– $\chi^2 = 3,33$; $p > 0,05$
Кардиотоническая терапия, абс. / %: – дофамин 0,5 %, – адреналин 0,1 %, – норадреналин 0,2 %, – комбинация 2-х и более препаратов.	44 (91,7) 18 (37,5) 4 (8,3) 18 (37,5)	20 (76,9) 3 (11,5) 0 (0) 3 (11,5)	– $\chi^2 = 3,14$; $p > 0,05$ $\chi^2 = 2,29$; $p > 0,05$ $\chi^2 = 3,14$; $p > 0,05$
Оценка по шкале Апгар на 1-й минуте, баллов	6 (4–7)	7 (6–8)	U=394,00; $p < 0,05$

В соответствии с дизайном исследования, пациенты основной группы (Гр1) имели значимые отличия гестационного возраста ($p < 0,005$) и массы тела при рождении ($p < 0,005$) в сравнении с Гр2. В группе 1 в анамнезе чаще отмечалось наличие ПРПО у матери, однако статистической разницы получено не было. При рождении пациенты Гр1 имели значимо более низкие оценки по шкале Апгар по сравнению с детьми Гр2 ($p < 0,05$). С целью профилактики РДС в 100 % случаев была проведена сурфактант-заместительная терапия, в Гр1 в 35,4 % (n=17) случаев потребовалось повторное интратрахеальное введение сурфактанта, в Гр2 в 15,4 % случаев (n=4). Глубоко недоношенным новорожденным в Гр1 проведены более ранняя интубация и перевод на ИВЛ, а также пациенты в Гр1 требовали более высоких доз кардиотонических

препаратов ввиду развития легочно-сердечной недостаточности в сравнении с пациентами Гр2.

Проведена динамическая оценка изменений показателей общего анализа крови у недоношенных новорожденных Гр1 и Гр2 в 1-е и 3–5-е сутки жизни (таблица 2). Выявлены статистически значимые различия уровня тромбоцитов в 1-е сутки жизни: ниже в Гр1 (с ИВЗ) $198 (163–272) \times 10^9/\text{л}$ против $266 (209–325) \times 10^9/\text{л}$ ($U=375,00$; $p<0,05$). На 3–5-е сутки в Гр1 значимо ниже уровни эритроцитов и тромбоцитов в сравнении с Гр2 ($p<0,05$ и $p<0,005$ соответственно), а также в Гр2 достоверно выше уровни эозинофилов: $6,0 (3,0–7,0) \%$ против $3,0 (2,0–5,0) \%$ на 3–5-е сутки жизни ($p<0,05$). В Гр1 в 1-е и 3–5-е сутки отмечалось увеличение числа юных нейтрофилов и миелоцитов в сравнении с пациентами из Гр2, однако статистически значимого различия выборок получено не было ввиду относительно малого количества детей.

Таблица 2 – Гематологические показатели периферической крови у новорожденных основной группы (Гр1) и группы сравнения (Гр2) при рождении и на 3–5 сутки жизни, Ме (Q1–Q3)

Показатель	Сутки жизни	Группа 1 (n=48)	Группа 2 (n=26)	Статистическая значимость различий
Эритроциты, $\times 10^{12}/\text{л}$	1-е	4,04 (3,61–4,48)	4,00 (3,74–4,05)	$U=462,50$; $p>0,05$
	3–5-е	4,03 (3,51–4,64)	4,59 (3,95–4,94)	$U= 62,50$; $p<0,05$
Гемоглобин, г/л	1-е	154,4 (135,9–183,1)	157,0 (144,0–177,6)	$U=516,00$; $p>0,05$
	3–5-е	147,0 (129,2–167,9)	166,3 (131,4–180,2)	$U=388,50$; $p>0,05$
Гематокрит, %	1-е	45,8 (41,3–54,0)	50,0 (43,3–56,3)	$U=487,00$; $p>0,05$
	3–5-е	43,7 (38,6–53,0)	49,2 (40,0–53,5)	$U=506,00$; $p>0,05$
Тромбоциты, $\times 10^9/\text{л}$	1-е	198 (163–272)	266 (209–325)	$U=375,00$; $p<0,05$
	3–5-е	221 (142–305)	312 (282–351)	$U=289,00$; $p<0,005$
Лейкоциты, $\times 10^9/\text{л}$	1-е	10,1 (5,3–14,9)	7,86 (6,6–10,3)	$U=536,50$; $p>0,05$
	3–5-е	11,5 (6,7–19,6)	15,0 (12,9–17,1)	$U=429,00$; $p>0,05$
Эозинофилы, %	1-е	2,5 (1,0–4,0)	2,0 (1,0–5,0)	$U=502,00$; $p>0,05$
	3–5-е	3,0 (2,0–5,0)	6,0 (3,0–7,0)	$U=377,00$; $p<0,05$
Нейтрофилы палочкоядерные, %	1-е	6,0 (2,0–11,0)	6,0 (4,0–8,0)	$U=597,50$; $p>0,05$
	3–5-е	5,0 (2,0–8,3)	2,0 (2,0–5,0)	$U=463,00$; $p>0,05$
Нейтрофилы сегментоядерные, %	1-е	34,5 (24,0–44,0)	41,0 (27,0–56,0)	$U=489,50$; $p>0,05$
	3–5-е	45,5 (27,5–56,0)	37,0 (32,0–42,0)	$U=492,50$; $p>0,05$
Лимфоциты, %	1-е	43,5 (29,5–57,8)	42,0 (33,0–54,0)	$U=570,50$; $p>0,05$
	3–5-е	32,5 (20,5–48,3)	39,0 (29,0–45,0)	$U=493,00$; $p>0,05$
Моноциты, %	1-е	5,0 (3,0–8,0)	6,0 (4,0–10,0)	$U=477,50$; $p>0,05$
	3–5-е	10,0 (7,0–14,3)	10,0 (7,0–16,0)	$U=597,00$; $p>0,05$
Базофилы, %	1-е	–	1 (1–2)	–
	3–5-е	–	–	–
Юные/Миелоциты, %	1-е	2 (1–4)	1 (1–2)	$U=22,50$; $p>0,05$
	3–5-е	2 (1–3)	1 (0–1)	$U=9,00$; $p>0,05$
НИ	1-е	0,15 (0,07–0,32)	0,12 (0,09–0,24)	$U=561,50$; $p>0,05$
	3–5-е	0,11 (0,06–0,18)	0,10 (0,06–0,12)	$U=429,50$; $p>0,05$

При анализе динамики провоспалительных маркеров (РСТ, ИЛ-6, СРБ) в 1-е сутки жизни было выявлено статистически значимое различие между группами: более высокие показатели СРБ и ИЛ-6 отмечались в Гр1 2,10 (1,05–3,05) мг/л и 219,0 (112,0–302,0) пг/мл соответственно ($p<0,05$). На 3–5-е сутки достоверно в Гр1 превалировало увеличение РСТ и СРБ в сравнении с Гр2 8,10 (3,45–12,30) нг/мл ($p<0,0001$) и 5,24 (2,83–8,63) мг/л ($p<0,05$), таблица 3.

Таблица 3 – Показатели провоспалительных маркеров у новорожденных основной группы (Гр1) и группы сравнения (Гр2) при рождении и на 3–5 сутки жизни, Ме (Q1–Q3)

Показатель	Сутки жизни	Группа 1 (n=48)	Группа 2 (n=26)	Статистическая значимость различий
СРБ, мг/л	1-е	2,10 (1,05–3,05)	1,20 (0,30–2,10)	U=356,50; $p<0,05$
	3–5-е	5,24 (2,83–8,63)	3,00 (1,56–4,60)	U=369,50; $p<0,05$
ИЛ-6 пг/мл	1-е	219,0 (112,0–302,0)	67,4 (52,9–109,9)	U=205,00; $p<0,005$
	3–5-е	19,9 (8,4–75,1)	10,4 (1,8–19,6)	U=144,50; $p>0,05$
РСТ нг/мл	1-е	0,50 (0,36–1,65)	0,34 (0,23–0,46)	U=144,00; $p<0,05$
	3–5-е	8,10 (3,45–12,30)	1,10 (0,84–2,7)	U=81,50; $p<0,0001$

При определении диагностической ценности исследуемых провоспалительных маркеров было установлено, что в первые сутки наиболее выраженной диагностической ценностью обладал ИЛ-6: AUC 0,766 (95 % ДИ 0,640–0,865), чувствительность и специфичность при cut off =134,0 составили 69,4 % и 80,0 % (рисунок 1).

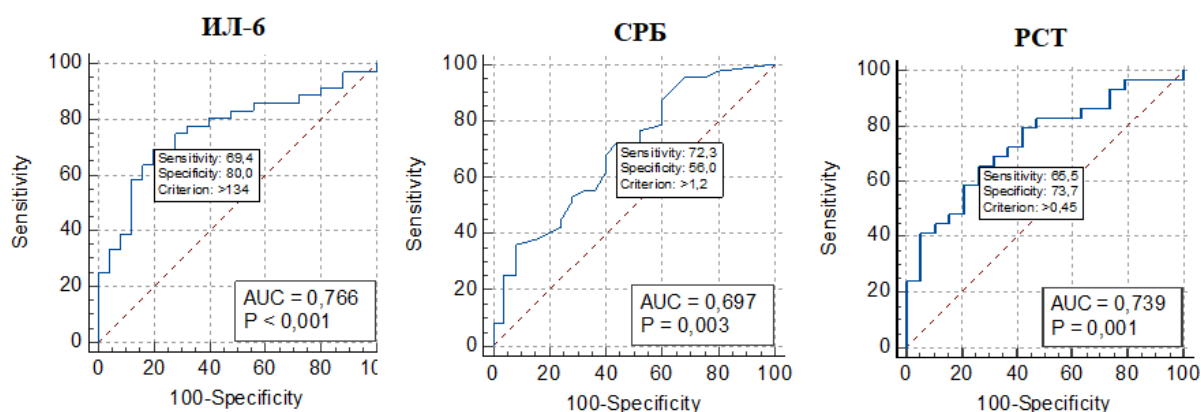


Рисунок 1 – ROC-кривые диагностической ценности ИЛ-6, СРБ и РСТ у недоношенных пациентов в 1-е сутки жизни

Анализ провоспалительных маркеров на 3–5-е сутки жизни показал, что наиболее достоверную диагностическую ценность имеет РСТ: AUC 0,877 (95 % ДИ 0,760–0,951), чувствительность и специфичность при cut off =4,7 составили 62,9 % и 100,0 % (рисунок 2).

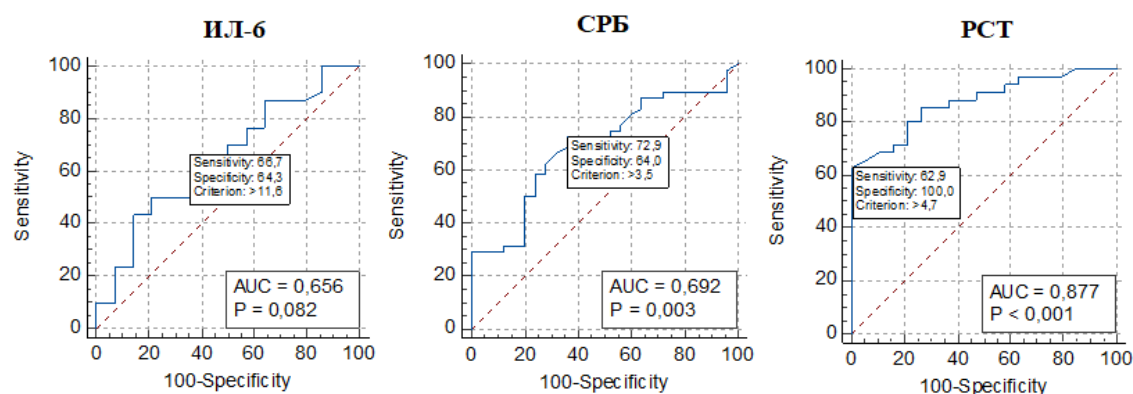


Рисунок 2 – ROC-кривые диагностической ценности ИЛ-6, СРБ и РСТ у недоношенных пациентов на 3–5-е сутки жизни

Также была проведена оценка результатов инструментальной диагностики исследуемых групп пациентов (таблица 4). Среди сравниваемых групп пациентов у детей с ИВЗ (Гр1) при нейросонографии головного мозга чаще отмечались перивентрикулярный отек (79,2 %), а также наличие морфологических изменений в виде СЭК/ПВ кисты – 10,4 %, ПВК (1–4-й ст.) – 29,1 %, ПВЛ – 4,2 %, но статистической разницы групп по данным показателям получено не было. Анализируя данные УЗИ ОБП было выявлено, что в Гр2 значимо чаще отсутствовала видимая патология ЖКТ в сравнении с Гр1 ($\chi^2=13,99$; $p<0,001$). Ввиду выраженного течения инфекционного процесса в Гр1 чаще отмечались изменения в почках (10,4 %) и печени (8,3 %), наличие свободной жидкости (6,3 %) в брюшной полости, в 18,8 % установлен парез ЖКТ на фоне шокового состояния и проводимой интенсивной терапии

Таблица 4 – Данные инструментальных методов обследования у пациентов основной группы в первые трое суток жизни, абс. число (%)

Показатель	Группа 1А (n=48)	Группа 1Б (n=26)	Статистическая значимость различий
Нейросонография			
Незрелость головного мозга	48 (100)	26 (100)	–
Перивентрикулярный отек	38 (79,2)	17 (65,4)	$\chi^2=1,68$; $p>0,05$
СЭК/ПВ киста	5 (10,4)	0	$\chi^2=2,90$; $p>0,05$
Асимметрия боковых желудочков	4 (8,3)	1 (3,8)	$\chi^2=0,54$; $p>0,05$
ПВК	14 (29,1)	3 (11,5)	$\chi^2=2,96$; $p>0,05$
ПВЛ	2 (4,2)	0	$\chi^2=1,11$; $p>0,05$
УЗИ органов брюшной полости			
Без патологии	21 (43,8)	23 (88,5)	$\chi^2=13,99$; $p<0,001$
Ультразвуковые изменения в печени	4 (8,3)	0	$\chi^2=2,29$; $p>0,05$
Ультразвуковые изменения в почках	5 (10,4)	2 (7,7)	$\chi^2=0,15$; $p>0,05$
Парез ЖКТ	9 (18,8)	0	$\chi^2=5,55$; $p<0,05$
Асцит	3 (6,3)	0	–
Пневматизация стенок кишечника	6 (12,5)	1 (3,8)	$\chi^2=1,47$; $p>0,05$
ЭхоКГ			
Без патологии	12 (25,0)	9 (34,6)	$\chi^2=0,77$; $p>0,05$
Открытый артериальный проток (ОАП)	18 (37,5)	7 (26,9)	$\chi^2=0,84$; $p>0,05$
ДМПП	10 (20,8)	5 (19,2)	$\chi^2=0,03$; $p>0,05$
ДМЖП	8 (16,7)	5 (19,2)	$\chi^2=0,08$; $p>0,05$

При ЭхоКГ в Гр1 у 37,5 % недоношенных новорожденных (n=18) диагностирован гемодинамически значимый ОАП, в 20,8 % и 16,7 % ДМПП (n=10) и ДМЖП (n=8) соответственно. В Гр2 относительно большее количество новорожденных не имеют видимой структурной патологии сердца, однако установить достоверную разницу между выборками по данным показателям не удалось.

Заключение. Проведенное исследование показало следующие результаты:

1. В группе недоношенных с реализованными инфекционно-воспалительными заболеваниями отмечалась более низкая масса тела в сравнении с недоношенными детьми Гр2. Глубоко недоношенные дети Гр1 требовали более ранней интубации и перевода на ИВЛ, пациенты нуждались в более высоких дозах кардиотонических препаратов и их комбинаций для купирования легочно-сердечной недостаточности.

2. При динамической оценке гематологических показателей у недоношенных пациентов Гр1 и Гр2 выявлены значимые различия уровня тромбоцитов в 1-е сутки ($p<0,05$), 3–5-е сутки жизни в Гр1 отмечается более низкий уровень эритроцитов и эозинофилов в сравнении с Гр2, а также увеличение количества юных нейтрофилов/миелоцитов.

3. Среди исследуемых провоспалительных маркеров в первые сутки жизни жизни наиболее информативным является ИЛ-6 (Se=69,4 %, Sp=80,0 %), с 3–5-х суток – PCT (Se=62,9 %, Sp=100 %).

4. При выполнении ультразвукового обследования глубоко недоношенным пациентам в структурах головного мозга в раннем неонатальном периоде преобладала незрелость и перивентрикулярный отек, в результатах эхокардиографического мониторинга – ГЗОАП.

Литература

1. Shane, A.L. Neonatal sepsis: progress towards improved outcomes / A.L. Shane, B.J. Stoll // *J Infect.* – 2014. – Vol. 68, suppl. 1. – P. S24–S32.
2. Stoll, B.J. Neonatal outcomes of extremely preterm infants from the NICHD Neonatal Research Network / B.J. Stoll [et al.] // *Pediatrics.* – 2010. – Vol. 126. – №3. – P. 443–456.
3. Никитина, И.В., Ионов, О.В., Милая, О.В. Прокальцитонин в диагностике инфекционно-воспалительных заболеваний у новорожденных // *Неонатология: новости, мнения, обучение.* – 2014. – №4. – С. 96–103.
4. 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.
5. Ganesan, P. Evaluation of IL-6, CRP and hs-CRP as Early Markers of Neonatal Sepsis / P. Ganesan [et al.] // *J. of Clin. and Diagn. Res.* – 2016. – Vol. 10. – №5. – P. DC13–DC17.

CLINICAL AND INSTRUMENTAL MARKERS OF COMPLICATED COURSE OF INFECTIOUS-INFLAMMATORY DISEASES IN EXTREMELY PREMATURE NEWBORNS

**Prylutskaya V.A.¹, Prystrom I.Y.^{1,2}, Boidak M.P.^{1,2}, Ulezko E.A.²,
Svirskaya O.A.², Korol-Zakharevskaya E.L.^{1,2}**

¹ *Belarusian State Medical University,*

² *Republican Scientific and Practical Center «Mother and Child»,
Minsk, Republic of Belarus*

The study evaluated clinical parameters of 74 premature newborns, as well as the results of laboratory and instrumental methods for diagnosing congenital infection. Statistically significant differences between groups were found in gestational age, birth weight, Apgar score, and results of laboratory and instrumental studies, including platelet levels and markers of inflammation. When assessing diagnostic accuracy, interleukin-6 had the most pronounced

diagnostic value on the 1st day, and procalcitonin on the 3rd-5th days. Brain neurosonography revealed more frequent periventricular edema and morphological changes in Group 1. Abdominal ultrasound also showed more frequent visible pathology in Group 1.

Keywords: premature newborns; interleukin-6, C-reactive protein, procalcitonin, markers of infectious-inflammatory diseases.

Поступила 15.09.2024

УДК 616.24-008.4-085(476)

<https://doi.org/10.63030/2307-4795/2024.17.P.23>

ПРАКТИКА СУРФАКТАНТ ЗАМЕСТИТЕЛЬНОЙ ТЕРАПИИ В РЕСПУБЛИКЕ БЕЛАРУСЬ: ИТОГИ ОНЛАЙН-ОПРОСА ВРАЧЕЙ СПЕЦИАЛИСТОВ

Санковец Д.Н., Свирская О.Я., Сенько О.А.

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

Резюме. С целью анализа вариабельности клинической практики применения сурфактанта у новорожденных детей был разработан и проведен веб-опрос, состоящий из 11 вопросов. В опросе приняли участие 85 специалистов (неонатологов и анестезиологов-реаниматологов детских). В большинстве случаев (63 специалиста, 74,1 %) сурфактант заместительная терапия проводится за пределами родильного зала или операционной, предпочтительно через эндотрахеальную трубку с последующей, по возможности скорой, экстубацией (79 специалистов, 92,9 %). Среди основных причин непопулярности малоинвазивных методов введения сурфактантов лидирующие позиции занимают: отсутствие специальных катетеров (35 специалистов, 41,2 %) и отсутствие опыта применения данных методов (34 специалиста, 40,0 %). В отношении практики применения сурфактанта за пределами терапии РДС 54 опрошенных специалиста (63,5 %) ответили, что используют сурфактант у доношенных новорожденных при вторичном дефиците сурфактанта.

Ключевые слова: сурфактантная терапия, новорожденные.

Введение. Использование заместительной терапии сурфактантом при РДС, как было показано, эффективно снижает связанную с ним заболеваемость и смертность у недоношенных новорожденных [1–3].

Проведение сурфактантной терапии в организациях здравоохранения Республики Беларусь, оказывающих перинатальную помощь, регулируется клиническим протоколом «Оказание медицинской помощи в неонатологии», утвержденным Постановлением Министерства здравоохранения Республики Беларусь №34 от 18.04.2022. В приложении 3 к данному клиническому протоколу изложена информация о показаниях и противопоказаниях к терапии, а также о нескольких методиках ее проведения: «INSURE» (Intubation Surfactant Extubation – интубация сурфактант экстубация, LISA (Less Invasive Surfactant Administration – менее инвазивное введение сурфактанта) и MIST (Minimally Invasive Surfactant Therapy – минимально инвазивная терапия сурфактантом) [4].

Цель работы: собрать и проанализировать информацию о практике использования препаратов сурфактанта у новорожденных в организациях здравоохранения Республики Беларусь.

Материалы и методы. Анонимная онлайн-анкета разработана сотрудниками клинического отдела анестезиологии, реанимации и интенсивной терапии для новорожденных детей ГУ РНПЦ «Мать и дитя» с использованием платформы Survio (<https://www.survio.com/ru/>). Анкета состояла из 11 закрытых вопросов с несколькими или одним вариантом ответа (доступ к вопросам анкеты: <https://www.survio.com/survey/d/H9D6Z5U0D6E2A6E6M>). Прямая ссылка на веб-страницу с анкетой отправлялась потенциальным участникам посредством мессенджеров (Viber, WhatsApp, Telegram) или по электронной почте. Ответы участников автоматически собирались на платформе и в дальнейшем импортировались в базу данных таблиц Microsoft® Excel для Mac (версия 16.78).

В анкетировании принимали участие только медицинские специалисты, представляющие 2-й, 3-й и 4-й технологические уровни оказания акушерско-гинекологической и перинатальной помощи.

Результаты и их обсуждение. Анкета была разработана в июле 2024 года, сбор ответов продолжался в течение месяца (с 23 июля по 22 августа 2024 года). Заполнение анкеты занимало в среднем 5 минут. Общая характеристика медицинских специалистов, принимавших участие в анкетировании отражена в таблице 1.

Таблица 1 – Общая характеристика респондентов

Характеристика	N=85, n (%)
Специальность: • анестезиолог-реаниматолог детский, • неонатолог.	72 (84,7) 13 (15,3)
Технологический уровень оказания помощи: • второй, • третий, • четвертый.	33 (38,8) 39 (45,9) 13 (15,3)
Опыт работы с пациентами неонатального профиля: • менее 5 лет, • 5–10 лет, • 10–15 лет, • более 15 лет.	24 (28,2) 15 (17,6) 17 (20) 29 (34,1)
Среднегодовое количество поступлений недоношенных детей со сроком гестации менее 29 недель: • до 20, • 20–50, • более 50.	56 (65,9) 14 (16,5) 15 (17,6)

Анализ данных таблицы 1 позволяет заключить, что основная масса респондентов представлена анестезиологами-реаниматологами детскими 3-го технологического уровня оказания помощи с опытом работы свыше 5 лет, в отделении которых за год поступают до 20 недоношенных новорожденных детей.

Показатели, характеризующие практику применения препаратов сурфактанта указаны в таблице 2.

Таблица 2 – Характеристика практики сурфактантной терапии

Показатель	N=85, n (%)
Где проводится терапия сурфактантом: • операционная/родильный зал, • отделение.	22 (25,9) 63 (74,1)
Методики сурфактантной терапии, используемые в практике: • LISA/MIST, • INSURE, • через эндотрахеальную трубку с последующей по возможности скорой экстубацией.	20 (23,5) 56 (65,9) 79 (92,9)

Как видно из таблицы, большинство респондентов (более 74 % опрошенных) сталкиваются с необходимостью введения сурфактанта уже в отделении, при этом наиболее распространенным методом введения является классический вариант через эндотрахеальную трубку.

Исторически сложилось так, что «профилактическая» интубация и эндотрахеальное введение сурфактанта считались рутинными методами лечения многих недоношенных новорожденных с высоким риском развития РДС [5]. После введения сурфактанта в 1980-х годах в клиническую практику врачей неонатологов он регулярно вводился через эндотрахеальную трубку с последующей искусственной вентиляцией легких. Однако из-за сопутствующих рисков, связанных с постоянной механической вентиляцией легких, метод «INSURE», предусматривающий интубацию с последующим введением сурфактанта и быстрой экстубацией на CPAP (Continuous Positive Airway Pressure – постоянное положительное давление в дыхательных путях), был использован в качестве альтернативы, чтобы минимизировать воздействие механической вентиляции после введения сурфактанта [6]. В последнее время предпочтение отдается методам введения сурфактанта, исключающим необходимость интубации и вентиляции под положительным давлением LISA и MIST, что позволяет снизить риск развития бронхолегочной дисплазии и других побочных явлений, вызванных нарушением кислородного статуса [7, 8]. Тем не менее, несмотря на внушительную доказательную базу, некоторые неонатальные школы в споре лучших практик все еще отдают свое предпочтение методу «INSURE» [9–12].

Причины, по которым специалисты отдают предпочтение традиционным методикам введения препаратов сурфактанта, отражены на рисунке 1.



Рисунок 1 – Причины неиспользования малоинвазивных методик введения препаратов сурфактанта (LISA/MIST)

Весьма интересным представляется тот факт, что наиболее распространенной причиной отказа от использования LISA и MIST является, по мнению 35 опрошенных (41,2 %), отсутствие специальных катетеров. Здесь необходимо заметить, что большинство известных вариаций данных малоинвазивных методик предусматривает использование питающих катетеров (желудочного зонда) в качестве устройства для инстилляции сурфактанта, а разработанные специально для этих целей катетеры стали доступны неонатальному сообществу совершенно недавно [13]. По данным анкетирования отсутствие опыта/практики использования методик LISA и MIST также относится к числу популярных причин ограничения их использования. При этом данные, полученные нами, абсолютно согласуются с результатами подобных опросов у наших западных и восточных коллег [9, 14].

В отношении времени повторного введения сурфактанта 61 специалист (71,8 %) указали, что вторая доза сурфактанта вводилась, как правило, в течение первых 6–12 часов после первого введения, 21 специалист (24,7 %) – в первые сутки жизни, 3 специалиста (3,5 %) – вторые сутки жизни. Учитывая недостаток данных о наиболее оптимальных временных интервалах между первой и последующими дозами сурфактанта, полученные результаты подтверждают тот факт, что многие клиницисты следуют инструкциям производителя (6 или 12 часов) при определении сроков повторного введения сурфактанта [1, 15–17].

В настоящий момент в Республике Беларусь доступны 2 препарата сурфактанта: берактант и порактант альфа [15, 16]. Выбор в пользу того или иного лекарственного средства по мнению 75 опрошенных (88,2 %) определялся на основании оценки массы тела и/или срока гестации.

Особый интерес представляют результаты ответов на вопрос о практике применения препаратов сурфактанта у доношенных новорожденных детей (рисунок 2).



Рисунок 2 – Использование сурфактантной терапии у доношенных новорожденных при меконияльной аспирации, сепсисе, пневмонии

Действительно, приложение 3 клинического протокола «Оказание медицинской помощи в неонатологии», утвержденного Постановлением Министерства здравоохранения Республики Беларусь №34 от 18.04.2022 не предусматривает проведение сурфактантной терапии доношенным новорожденным пациентам. Вместе с тем, согласно пункта 7 главы 1-й вышеупомянутого Постановления, «в каждой конкретной ситуации решением врачебного консилиума лечение может быть

расширено за счет других лекарственных средств, не включенных в настоящий клинический протокол» [4]. В то же время «Инструкция о порядке проведения врачебных консультаций (консилиумов)», утвержденная Постановлением Министерства здравоохранения Республики Беларусь №224 от 20.12.2008 г. в редакции от 27 мая 2021 г. №63 указывает, что основанием для врачебного консилиума может явиться необходимость применения научно обоснованных, но еще не утвержденных к применению в установленном законодательством Республики Беларусь порядке методов оказания медицинской помощи [18]. Актуальные литературные данные свидетельствуют о возможности проведения сурфактантной терапии при вторичном дефиците сурфактанта тогда, когда есть показания для проведения ЭКМО (экстракорпоральная мембранная оксигенация) – в надежде ее избежать, либо тогда, когда выполнение ЭКМО с практической точки зрения абсолютно невозможно – «терапия спасения» [19]. Учитывая данные обстоятельства, терапия препаратами сурфактанта у доношенных новорожденных при крайне тяжелом течении вторичного дефицита сурфактанта может представляться, на наш взгляд, весьма оправданным. Как, например, в случае наличия очевидных доказательств обильной аспирации мекония и отсутствия ответа на максимальную традиционную терапию и невозможности провести процедуру ЭКМО.

Заключение. Анализ практики применения препаратов сурфактанта у новорожденных продемонстрировал наличие определенной вариабельности. Усилия, направленные на сбор и анализ данных, проведение обучающих семинаров и разработку стандартных операционных процедур, в значительной степени способствовали бы стандартизации подходов в проведении сурфактантной терапии в организациях здравоохранения Республики Беларусь.

Литература

1. Sweet, D.G., Carnielli, V.P., Greisen, G., Hallman, M., Klebermass-Schrehof, K., Ozek, E. European Consensus Guidelines on the Management of Respiratory Distress Syndrome: 2022 Update / D.G. Sweet [et al.] // Neonatology. – 2023. – 120(1):3–23.
2. Ng, E.H., Shah, V. Guidelines for surfactant replacement therapy in neonates. / E.H. Ng, V. Shah // Paediatrics & Child Health. – 2021, Feb 1. – 26(1):35–41.
3. Polin, R.A., Carlo, W.A., Papile, L.A., Polin, R.A., Carlo, W. Surfactant Replacement Therapy for Preterm and Term Neonates With Respiratory Distress / R.A. Polin [et al.] // Pediatrics. – 2014, Jan 1. – 133(1):156–63.
4. Об утверждении клинического протокола: постановление Министерства здравоохранения Республики Беларусь, 18 апреля 2022 г., №34 [Электронный ресурс] // Официальный сайт Министерства здравоохранения Респ. Беларусь. – Режим доступа: https://minzdrav.gov.by/upload/dadvfiles/CProtokol/KP_Оказание_медицинской_помощи_в_неонатологии_постановление_M3_18042022_34.pdf. – Дата доступа: 05.09.2024.
5. Свирская, О.Я., Устинович, Ю.А. Влияние тяжести асфиксии на эффективность сурфактантной терапии болезни гиалиновых мембран у недоношенных новорожденных / О.Я. Свирская, Ю.А. Устинович // Мед панорама. – 2012. – (2):51–3.
6. Sánchez, Luna M., Bacher, P., Unnebrink, K., Martinez-Tristani, M., RamosNavarro, C. Beractant and poractant alfa in premature neonates with respiratory distress syndrome: a systematic review of real-world evidence studies and randomized controlled trials / Luna M. Sánchez [et al.] // J Perinatol. – 2020, Aug. – 40(8):1121–34.
7. Kesler, H., Lohmeier, K., Hoehn, T., Kribs, A., Peinemann, F. Thin-catheter Surfactant Application for Respiratory Distress Syndrome in Spontaneously Breathing Preterm Infants: A Meta-analysis of Randomized Clinical Trials / H. Kesler [et al.] // CPR. – 2022, Nov. – 18(4):286–300.
8. Silveira, R.C., Panceri, C., Munõz, N.P., Carvalho, M.B., Fraga, A.C., Procianoy, R.S. Less invasive surfactant administration versus intubation-surfactant-extubation in the treatment of neonatal respiratory distress syndrome: a systematic review and meta-analyses / R.C. Silveira [et al.] // Jornal de Pediatria. – 2024, Jan. – 100(1):8–24.
9. Bhayat, S., Kaur, A., Premadeva, I., Reynolds, P., Gowda, H. Survey of less Invasive Surfactant Administration in England, slow adoption and variable practice / S. Bhayat [et al.] // Acta Paediatrica. – 2020, Mar. – 109(3):505–10.

10. De Luca, D., Shankar-Aguilera, S., Centorrino, R., Fortas, F., Yousef, N., Carnielli, V.P. Less invasive surfactant administration: a word of caution / D. De Luca [et al.] // *The Lancet Child & Adolescent Health*. – 2020, Apr. – 4(4):331–40.
11. Bhayat, S., Shetty, S. Less-invasive surfactant administration (LISA) / S. Bhayat, S. Shetty // *Paediatrics and Child Health*. – 2020, Apr. – 30(4):144–8.
12. Kurepa, D., Perveen, S., Lipener, Y., Kakkilaya, V. The use of less invasive surfactant administration (LISA) in the United States with review of the literature / D. Kurepa [et al.] // *J Perinatol*. – 2019, Mar. – 39(3):426–32.
13. Herting, E., Härtel, C., Göpel, W. Less invasive surfactant administration: best practices and unanswered questions / E. Herting [et al.] // *Curr Opin Pediatr*. – 2020, Apr. – 32(2):228–34.
14. Öncel, M.Y., Erdeve, Ö. A national survey on use of less invasive surfactant administration in Turkey / M.Y. Öncel, Ö. Erdeve // *Turk J Pediatr*. – 2020, Oct 25. – 62(5):787–94.
15. Общая характеристика лекарственного препарата Куросурф: утв. М-вом здравоохранения Респ. Беларусь 06.09.23. – Минск: УП ‘Центр экспертиз и испытаний в здравоохранении’, 2023. – 10 с.
16. Общая характеристика лекарственного препарата Сурванта: утв. М-вом здравоохранения Респ. Беларусь 08.09.23. – Минск: УП ‘Центр экспертиз и испытаний в здравоохранении’, 2023. – 16 с.
17. Van Kaam, A.H., Niemarkt, H.J., Onland, W. Timing of surfactant treatment in respiratory distress syndrome / A.H. Van Kaam [et al.] // *Seminars in Fetal and Neonatal Medicine*. – 2023, Dec. – 28(6):101495.
18. Об утверждении Инструкции о порядке проведения врачебных консультаций (консилиумов) [Электронный ресурс] : постановление Министерства здравоохранения Респ. Беларусь, 20 декабря 2008 г., №224 // Официальный сайт Министерства здравоохранения Респ. Беларусь. – Режим доступа: https://minzdrav.gov.by/upload/lcfiles/000127_71807_N224_2008.pdf – Дата доступа: 05.09.2024.
19. Dargaville, P.A., Herting, E., Soll, R.F. Neonatal surfactant therapy beyond respiratory distress syndrome / P.A. Dargaville [et al.] // *Seminars in Fetal and Neonatal Medicine*. – 2023, Dec. – 28(6):101501.

PRACTICE OF SURFACTANT REPLACEMENT THERAPY IN THE REPUBLIC OF BELARUS: RESULTS OF AN ONLINE-SURVEY OF PHYSICIAN SPECIALISTS

Sankovets D.N., Svirskaya O.J., Senko O.A

*Republican Scientific and Practical Center «Mother and Child»,
Minsk, Republic of Belarus*

In order to analyze the variability in the clinical practice of surfactant use in newborn infants, a web-based survey consisting of 11 questions was developed and conducted. Eighty-five specialists (neonatologists and pediatric anesthesiologists-resuscitators) participated in the survey. In most cases (63 specialists, 74.1 %), surfactant replacement therapy is performed outside the delivery or operating room, preferably through an endotracheal tube with subsequent, if possible, rapid extubation (79 specialists, 92.9 %). Among the main reasons for the unpopularity of minimally invasive methods of surfactant administration, the leading positions are: lack of special catheters (35 specialists, 41.2 %) and lack of experience in the use of these methods (34 specialists, 40.0 %). Regarding the practice of surfactant use beyond RDS, 54 interviewed specialists (63.5 %) responded that they use surfactant in term newborns with secondary surfactant deficiency.

Keywords: surfactant therapy, newborns.

Поступила 30.09.2024

МИТОХОНДРИАЛЬНАЯ ДИСФУНКЦИЯ В ГЕНЕЗЕ ПАТОЛОГИИ ПЛАЦЕНТЫ: ПЕРИНАТАЛЬНЫЕ ИСХОДЫ

Симченко А.В.¹, Алексей О.А.², Купрашвили А.А.¹

¹ Государственное учреждение

Республиканский научно-практический центр «Мать и дитя»,

г. Минск, Республика Беларусь,

² Учреждение здравоохранения

Гродненский областной клинический перинатальный центр,

г. Гродно, Республика Беларусь

Резюме. Плацента человека является уникальным органом, имеющим временную продолжительность функционирования, в среднем составляющую около 280 дней. Все происходящие изменения, связанные с физиологией митохондрий, процессами старения плаценты, адаптацией к изменяющимся условиям или дисфункцией плаценты, влияют непосредственно на выполнение плацентой своих функций, а также на развитие плода. Современные исследования, изучающие причины нарушений внутриутробного роста плода, демонстрируют реализацию цепи механизмов дисфункции плаценты, что приводит к замедлению роста плода с последующим замедлением физического развития в раннем возрасте. В литературном обзоре представлены современные исследования в области изучения адаптационных механизмов митохондрий в течении различных периодов гестации и их связь с неонатальной патологией.

Ключевые слова. митохондрии, митохондриальная дисфункция, плацента, задержка внутриутробного роста, новорожденный, заболеваемость.

Здоровая плацента является важнейшим условием для здорового начала жизни. Плацента обеспечивает жизнедеятельность плода, в том числе в посредничестве в программировании внутриутробного развития. Уникальность этого органа в том, что эта временная структура формирует первичную границу между плодом и матерью, обеспечивает развитие плода; модуляцию иммунного ответа матери для предотвращения иммунологической толерантности; синтез и секрецию гормонов, цитокинов, сигнальных молекул, необходимых для пролонгирования беременности; поддерживает физиологические обменные процессы, которые после рождения контролируются легкими, почками, желудочно-кишечным трактом, эндокринной системой [1, 2].

Способность плаценты к адаптации изменяющегося окружения определяет оптимальное развитие плода. Плацента уникальна тем, что два основных слоя клеток (слой цитотрофобласта, окруженный синцитиотрофобластом), содержат митохондрии, которые различаются по морфологии и функции. Популяции митохондрий постоянно адаптируются и видоизменяются по мере развития плаценты в течение всего срока гестации, что влияет на хронологию старения. Старение плаценты играет решающую роль в сроках родов доношенным зрелым плодом [3, 4].

В условиях физиологии плаценты клетки цитотрофобласта находятся в большом количестве в течение первого триместра, образуя полный слой под синцитием; они уменьшаются в количестве во втором триместре и несколько меняют форму (выглядят слегка уплощенными). К третьему триместру популяция клеток цитотрофобласта значительно сокращается, что указывает на сдвиг в клеточной

функции на протяжении всей беременности, при этом численность и функция митохондрий не отличаются [3, 5–8].

В течение беременности плацента изменяет энергетический метаболизм, чтобы адаптироваться к потребностям плода в питательных веществах. Первый и второй триместры называются «анаболической фазой» беременности, когда гормоны беременности, такие как прогестерон и эстроген, способствуют отложению липидов. После 30 недель беременности происходит метаболический сдвиг в сторону катаболизма, который фокусируется на использовании липидов в качестве источника энергии, в то время как плод больше полагается на метаболизм глюкозы и аминокислот [3–8].

Плацента функционирует как ключевой регулятор роста плода: ключевым звеном в процессах метаболизма клеток плаценты являются митохондрии. Митохондриальное окислительное фосфорилирование является ключевым источником энергии для плацентарной функции [9, 10].

Патологические процессы, приводящие к преждевременному старению плаценты, могут происходить на более ранних сроках, что приводит к нарушениям (задержке) развития плода, преждевременным родам и неблагоприятным перинатальным исходам [11–14].

Изменения в плацентарной митохондриальной функции при различных патологических метаболических процессах и осложнениях беременности представляют интерес для современных научных исследований, что обусловлено изучением особенностей плацентарной адаптации и связанных с этим эффектов влияния на фетальное программирование [3, 4].

Ключевым фактором адаптации митохондрий в плаценте является насыщение плацентарной ткани кислородом, уровень которого постоянно меняется во время беременности. Изменения напряжения кислорода ассоциированы с ключевыми сигнальными событиями, которые управляют стадиями развития плаценты. В то же время эти же изменения напряжения кислорода способствуют образованию свободных кислородных радикалов [3].

Исследованиями продемонстрировано, что повышение метаболической активности митохондрий плаценты приводит к чрезмерной продукции кислородных радикалов, что приводит к окислительному стрессу, который усиливается во время беременности в ситуациях метаболического неблагополучия. Было доказано, что изменения концентрации кислорода модулируют стареющие фенотипы клеток плацентарного трофобласта [3, 4].

Установлено, митохондриальные дисфункции при патологии элементов морфофункциональной системы «мать–плацента–плод», возникают преимущественно как следствие повреждения митохондриальных структур под влиянием свободно-радикальных процессов, активизации механизмов деградации митохондрий, стимуляции апоптогенных сигналов и увеличения концентрации ионов кальция в цитоплазме клеток органов-мишеней [3, 5]. Гиперпродукция свободных кислородных радикалов в условиях системного воспаления сдвигает хронологическое старение плаценты и приводит к развитию патологического старения.

Доказана роль плацентарной митохондриальной дисфункции в реализации гестационных расстройств, таких как задержка роста плода, преждевременные роды, преэклампсия, гестационный диабет [15–18].

Изучены основные факторы, влияющие на инициацию патологических изменений митохондрий: действие алкилирующих агентов (например, нитрозаминов), гидроксильных радикалов, высоких доз ультрафиолета, некоторых лекарственных препаратов (статины, азидотимидин), недостаточность некоторых эссенциальных микроэлементов (селен). Существенную роль в развитии вторичной дисфункции

митохондрий вносят дислипидемия, гипергликемия, формирование белковых агрегатов в клетках, ишемия/реперфузия тканей и токсические повреждения [1, 4, 5, 7, 14, 15].

В результате патологического процесса митохондриальной дисфункции снижается уровень АТФ в клетке, увеличивается продукция активных форм кислорода, что приводит к запуску механизмов клеточной гибели. Установлено, митохондрии интегрируют различные сигналы, активизирующие и подавляющие процесс программированной гибели клетки в виде аутофагии, апоптоза или некроза [5, 7].

Изучается участие поврежденных митохондрий в развитии дисфункции эндотелия, нарушении межклеточных взаимодействий, инициации локального тромбогенеза, структурных и функциональных нарушений эндотелиоцитов, гладкомышечных клеток, моноцитов и макрофагов; показано повреждение митохондрий токсическими эффектами гипергликемии, ишемии [7, 15, 17, 18].

В клинических ситуациях, когда беременность развивается на фоне метаболического синдрома матери ожидаема гиперпродукция активных форм кислорода и усиление окислительного стресса, что истощает систему антиоксидантной защиты, способствует развитию системного окислительного стресса и приводит к механизмам декомпенсации и формированию плацентарной недостаточности. Доказана дисфункция митохондрий плаценты при прогрессировании ожирения у матери [19].

Современные исследования в области изучения патофизиологии плаценты направлены на поиск маркеров плацентарной дисфункции (митохондриальных элементов), переносимых кровью, с целью снижения рисков неблагоприятных перинатальных исходов, а также с целью улучшения диагностики гестационных осложнений беременности [20–24].

Исследования, изучавшие долгосрочные последствия пренатальных неблагоприятных факторов, продемонстрировали снижение длины теломер у детей дошкольного возраста, родившихся маловесными [25]. Другими исследованиями установлено, что программирование плода при многих постнатальных патологических процессах, включая перинатальные поражения нервной системы, почечные нарушения, нейродегенеративные заболевания, сердечно-сосудистые заболевания, диабет 2 типа и ожирение, были связаны с дисфункцией митохондрий плаценты в период гестации [20–26].

Закключение. Плацента, являясь органом с высокой метаболической активностью, регулирует все аспекты развития плода при физиологической нормальной беременности. Этот уникальный орган выполняет каждую из своих архиважных ролей на протяжении всего гестационного срока, чтобы обеспечить оптимальную адаптацию матери к беременности и адекватное снабжение развивающегося плода питательными веществами и кислородом. Митохондриям принадлежит центральная роль в сохранении гомеостаза плаценты. Митохондриальная дисфункция в системе «мать–плацента–плод» является универсальным механизмом патологических процессов плацентарной недостаточности, обусловленный гиперпродукцией свободных радикалов. Отклонения в функции плаценты (митохондриальная дисфункция) ассоциированы с задержкой роста плода и нарушением его развития, а также преждевременными родами, связаны с рядом краткосрочных и долгосрочных неблагоприятных исходов для плода и матери.

Литература

1. Кулида, Л.В. Роль митохондриальной дисфункции в развитии патологии плаценты / Л.В. Кулида, А.И. Майсина, Л.П. Перетятко // *Мать и дитя в Кузбассе*. – 2014. – №2 (57). – С. 28–32.
2. Rodri'guez-Cano, A.M. Nutrients, mitochondrial function, and perinatal health. / A.M. Rodri'guez-Cano [et al.] // *Nutrients*. – 2020. – №12. – P. 2166. – doi:10.3390/nu12072166.
3. Lucy, A. Bartho Mitochondrial transformations in the aging human placenta / Lucy A. Bartho, Joshua J. Fisher, James S. M. Cuffe // *Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab.* – 2020. – doi:10.1152/ajpendo.00354.2020.

4. Lowe, D. Epigenetic clock analyses of cellular senescence and ageing / D. Lowe, S. Horvath, K. Raj // *Oncotarget*. – 2016. – №7. – P. 8524–8531. – doi:10.18632/oncotarget.7383.
5. Lattuada, D. Higher mitochondrial DNA content in human IUGR placenta / D. Lattuada [et al.] // *Placenta*. – 2008. – V. 29 (12). – P. 1029–1033.
6. Myatt, L. Review: Reactive oxygen and nitrogen species and functional adaptation of the placenta / L. Myatt // *Placenta*. – 2010. – V. 31. – P. 566–569.
7. Pawlikowcka, P. Not only insulin stimulates mitochondriogenesis in muscle cell, but mitochondria are also essential for insulin-mediated myogenesis / P. Pawlikowcka [et al.] // *Cell Proliferation*. – 2006. – V. 39(2). – P. 127–145.
8. Virgiliou, C. Amniotic fluid and maternal serum metabolic signatures in the second trimester associated with preterm delivery / C. Virgiliou // *J. Proteome Res.* – 2017. – №16. – P. 898–910. – doi:10.1021/acs.jproteome.6b00845.
9. Phillips, T.J. Treating the placenta to prevent adverse effects of gestational hypoxia on fetal brain development / T.J. Phillips [et al.] // *Sci. Rep.* – 2017. – №7. – P. 9079. – doi:10.1038/s41598-017-06300-1.
10. Scarpulla, R.C. Transcriptional paradigms in mammalian mitochondrial biogenesis and function / R.C. Scarpulla // *Physiol. Rev.* – 2008. – V. 88. – P. 611–632.
11. Osellame, L.D. Cellular and molecular mechanisms of mitochondrial function / L.D. Osellame, T.S. Blacker, M.R. Duchen // *Best Pract. Res. Clin. Endocrin. Metab.* – 2012. – V. 26 (6). – P. 711–723.
12. Bianco-Miotto, T. Epigenetics and DOHaD: from basics to birth and beyond / T. Bianco-Miotto [et al.] // *J. Dev. Orig. Health. Dis.* – 2017. – №8. – P. 513–519. – doi:10.1017/S2040174417000733.
13. Bijns, E.M. Placental mitochondrial DNA content is associated with childhood intelligence / E.M. Bijns [et al.] // *J. Transl. Med.* – 2019. – №17. – P. 361. – doi:10.1186/s12967-019-2105-y.
14. Burton, G.J. Placental origins of chronic disease / G.J. Burton, A.L. Fowden, K.L. Thornburg // *Physiol. Rev.* – 2016. – №96. – P. 1509–1565. – doi:10.1152/physrev.00029.
15. Chatuphonprasert, W. Physiology and pathophysiology of steroid biosynthesis, transport and metabolism in the human placenta / W. Chatuphonprasert, K. Jarukamjorn, I. Ellinger // *Front. Pharmacol.* – 2018. – №9. – P. 1027. – doi:10.3389/fphar.2018.01027.
16. Paules, C. Premature placental aging in term small-for-gestational-age and growth-restricted fetuses. / C. Paules [et al.] // *Ultrasound Obstet. Gynecol.* – 2019. – №53. – P. 615–622. – doi:10.1002/uog.20103.
17. Cindrova-Davies, T. Evidence of oxidative stress-induced senescence in mature, post-mature and pathological human placentas. / T. Cindrova-Davies [et al.] // *Placenta*. – 2018. – №68. – P. 15–22. – doi:10.1016/j.placenta.2018.06.307.
18. Tekola-Ayele, F. Sex differences in the associations of placental epigenetic aging with fetal growth. / F. Tekola-Ayele [et al.] // *Aging (Albany NY)*. – 2019. – №11. – P. 5412–5432. – doi:10.18632/aging.102124.
19. Stubert, J. The Risks Associated With Obesity in Pregnancy / J. Stubert, F. Reister, S. Hartmann, W. Janni // *Dtsch. Arztebl. Int.* – 2018. – №115. – P. 276–283. – doi:10.3238/arztebl.2018.0276.
20. Cushen, S.C. Cell-free mitochondrial DNA increases in maternal circulation during healthy pregnancy: a prospective, longitudinal study / S.C. Cushen [et al.] // *Am. J. Physiol. Regul. Integr. Comp. Physiol.* – 2020. – №318. – P. 445–R452. – doi:10.1152/ajpregu.00324.2019.
21. Fisher, J.J. Proteomic analysis of placental mitochondria following trophoblast differentiation / J.J. Fisher [et al.] // *Front. Physiol.* – 2019. – №10. – P. 1536. – doi:10.3389/fphys.2019.01536.
22. Holland, O. Review: Placental mitochondrial function and structure in gestational disorders / O. Holland [et al.] // *Placenta*. – 2017. – №54. – P. 2–9. – doi:10.1016/j.placenta.2016.12.012.
23. Meng, Q. Ultrastructure of placenta of gravidas with gestational diabetes mellitus / Q. Meng [et al.] // *Obstet. Gynecol. Int.* – 2015. – P. 28–31. – doi:10.1155/2015/283124.
24. Menon, R. Histological evidence of oxidative stress and premature senescence in preterm premature rupture of the human fetal membranes recapitulated in vitro / R. Menon [et al.] // *Am. J. Pathol.* – 2014. – №184. – P. 1740–1751. – doi:10.1016/j.ajpath.2014.02.011.
25. Entringer, S. Stress exposure in intrauterine life is associated with shorter telomere length in young adulthood / S. Entringer [et al.] // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. – 2011. – №108. – P. E513–E518. – doi:10.1073/pnas.1107759108.
26. Marchi, J. Risks associated with obesity in pregnancy, for the mother and baby: a systematic review of reviews / Marchi, J. [et al.] // *Obes. Rev.* – 2015. – №16. – P. 621–638. – doi:10.1111/obr.12288.

MITOCHONDRIAL DYSFUNCTION IN THE GENESIS OF PLACENTAL PATHOLOGY: PERINATAL OUTCOMES

Simchenko A.V.¹, Alexey O.A.², Kuprashvili A.A.¹

¹ State Institution Republican Scientific and Practical Center «Mother and Child»,
Minsk, Republic of Belarus,

² Health Institution Grodno Regional Clinical Perinatal Center,
Grodno, Republic of Belarus

The human placenta is a unique organ with a temporary functioning period of about 280 days on average. All changes associated with the physiology of mitochondria, the aging process of the placenta, adaptation to changing conditions or dysfunction of the placenta directly affect the performance of the placenta's functions, as well as the development of the fetus. Modern studies studying the causes of intrauterine growth disorders of the fetus demonstrate the implementation of a chain of mechanisms of placental dysfunction, which leads to a slowdown in fetal growth with a subsequent slowdown in physical development at an early age. The literature review presents modern research in the field of studying the adaptive mechanisms of mitochondria during various periods of gestation and their relationship with neonatal pathology.

Keywords: mitochondria, mitochondrial dysfunction, placenta, intrauterine growth retardation, newborn, morbidity.

Поступила 03.09.2024

УДК 616-053.32:613.953.1

<https://doi.org/10.63030/2307-4795/2024.17.P.25>

ОПТИМИЗАЦИЯ ВСКАРМЛИВАНИЯ НЕДОНОШЕННЫХ ДЕТЕЙ С ПЕРИНАТАЛЬНОЙ ПАТОЛОГИЕЙ: ВОЗМОЖНОСТИ РАННЕГО ВМЕШАТЕЛЬСТВА

Симченко А.В.¹, Купрашвили А.А.¹, Крастелева И.М.¹, Ярмач Е.И.²,
Судновская К.А.³

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

² Комитет по здравоохранению Мингорисполкома,

³ Учреждение здравоохранения
«Минская областная детская клиническая больница»,
г. Минск, Беларусь

Резюме. Одна из важнейших задач практической неонатологии – организация вскармливания недоношенных детей. Полноценное достаточное питание позволяет максимально стимулировать пластические процессы в организме преждевременно родившегося ребенка, что крайне важно для развивающейся незрелой, сверхчувствительной нервной системы. Для недоношенных пациентов организация эффективного энтерального вскармливания представляет существенные сложности. Отсутствие или быстрая истощаемость сосательного рефлекса, длительное зондовое кормление и сложности с переходом на кормление из соски – представляют спектр

проблем для врача-неонатолога, оказывающего помощь по выхаживанию недоношенного младенца. Результативность кормления зависит прежде всего от управления мышцами ротовой полости, синхронизации движений орофациальной области и дыхательной системы. Прогрессивный опыт раннего вмешательства при оказании ранней помощи недоношенным детям использует способы стимуляции сосательного рефлекса, нутритивного (непитательного) кормления и методики орофациального массажа с целью обеспечения полноценного процесса кормления у недоношенных детей.

Ключевые слова: недоношенные дети, вскармливание, сосательный рефлекс, нутритивное кормление, орофациальный массаж.

Сосательный рефлекс имеет ведущее значение в формировании акта сосания у младенцев, участвует в координации процессов сосание–дыхание–глотание. Методами визуализации внутриутробно установлено, что открывание рта наблюдается уже с 8-й недели гестации, сосательные движения регистрируются у плода уже с 13-й недели. Визуализируются движения, имитирующие высывания языка, специфические движения губ в ответ на случайные прикосновения к ним пальцев. Глотательные движения выявляются у плода в период с 11-й недели гестации, что концептуально важно в регуляции объема амниотической жидкости, и стимулируют развитие желудочно-кишечного тракта ребенка [1, 2–4].

В динамике развития сосательные движения становятся более интенсивными, частыми и ритмичными; к 32-й неделе – становятся согласованными с глотанием.

Созревание акта сосания начинается с 34 недели гестации, до этого срока координация движений губ и языка и синхронизация сосательных действий несовершенна, а у младенцев, рожденных с экстремально низкой и очень низкой массой тела, даже затруднена, что обусловлено глубокой незрелостью.

Период готовности младенца к полноценному вскармливанию обусловлен периодом интенсивного формирования нейронных связей и пиком синаптогенеза на 34–36-й неделе беременности. К моменту рождения в срок интенсивные процессы миелинизации способствуют формированию эффективной координации сложного комплекса паттернов «сосание–глотание–дыхание» в ритмичном соотношении 1:1:1, что и обеспечивает безопасное вскармливание у материнской груди. Формирование новых нейронных связей и развитие произвольных сосательных движений, обуславливают развитие новых паттернов питания, таких как смыкания губ и снятие пищи с ложки и в последующем – жевание [2–4].

Аритмичное глотание, отсутствие синхронизации глотания и дыхания обуславливают выбор тактики кормления через зонд. Зрелый акт глотания состоит из трех последовательных фаз: ротовой – глоточной – пищеводной. Глубоко недоношенный младенец для осуществления всех трех фаз вынужден осуществлять больше сократительных усилий мышц глотки при глотании, что приводит к быстрому утомлению, дестабилизации гемодинамики. Сохранение дискоординированного паттерна «сосание–глотание–дыхание» является одним из маркеров неблагоприятного неврологического прогноза [2, 4–7].

Длительное зондовое кормление недоношенных младенцев приводит к раздражению и травматизации слизистой оболочки ротоглотки, пищевода и желудка; препятствует формированию полноценной пищевой доминанты и развитию мускулатуры челюстно-лицевой области. Пролонгированное зондовое вскармливание ассоциировано с нарушениями становления речи. Трудности перехода от зондового к пероральному вскармливанию отмечаются у каждого третьего ребенка; более 80 % детей, имеющих осложненный неонатальный период, демонстрируют сложности с прикладыванием к груди. Перинатальные поражения нервной системы и общая незрелость структур орофациальной области обуславливают нарушения мышечного

тонуса в указанной области и осложняют формирование поведенческих пищевых паттернов [5].

Тяжелое общее состояние недоношенного ребенка, длительная инвазивная респираторная поддержка, необходимость в парентеральном питании препятствуют своевременному формированию паттернов пищевого поведения и задерживают своевременное развитие питания [2, 4–9].

В настоящее время существует ограниченное количество методов, способствующих улучшению орально-моторных навыков младенцев. Одним из основных методов является нутритивное (непитательное) сосание пустышки или груди. Необходимо отметить, что нутритивное сосание является ведущим навыком у новорожденных, так он является основой (базой) для формирования навыка орального вскармливания, который представляет собой сложный координационный комплекс актов сосания–глотания–дыхания [2, 3, 9–14].

Кроме стимулирования нутритивного сосания используются стимулирующие методики: обонятельная (с запахом материнского молока); тактильная; оральная; кормление с поддержкой (мандибулярная поддержка); обучение глотанию (нутритивное сосание с подачей в ротовую полость 0,2 мл молока) [5, 8–18].

Одним из проявлений перинатального поражения нервной системы у недоношенных детей является дистония артикуляционной мускулатуры. Исследования с участием специалистов по развитию речи демонстрируют, что гипертонус язычной мышцы и мышц ротоглотки приводят к импульсивному сосанию, гипотонус напротив – обуславливает неэффективное слабое сосание, которое быстро истощается; смешанный тонус орофациальной мускулатуры приводит к асинхронному сосанию, дискоординированным движениям языка и губ. Таким образом, именно тонус орофациальной мускулатуры определяет вид дисфункции и тактику реабилитационных стратегий [4, 5, 11, 15].

В случаях с гипотонией и вялым, неэффективным сосанием детям рекомендовано включать в программы реабилитации стимулирующие методики по повышению мышечного тонуса и стимуляции сосательных движений до начала кормления из рожка и только при истощении ребенок докармливается через зонд.

Пациентам с дистонией артикуляционного аппарата, при котором наблюдаются прерывистое сосание, массажные и стимулирующие методики подбираются индивидуально, определяется длительность кормления и кратность стимуляций в течение дня.

В случаях с гипертонусом кормление ребенка осуществляется из соски, методики артикуляционной гимнастики подбираются специалистом персонифицированно. Важно простым методикам обучать мать ребенка с целью повышения эффективности реабилитационных мероприятий при многократном повторении техник в течении дня во время ухода за ребенком матерью [4, 5, 7, 11, 17].

Концепция инклюзивного питания активно реализуется как эффективное направление помощи детям с нарушениями развития и рисками их возникновения и представляет собой комплекс мероприятий, направленных на оптимизацию процесса питания и кормления, целью которого является обеспечение ребенка полноценным питанием, удовлетворяющим его потребности, а также оказание ему необходимой медицинской, педагогической и психологической помощи.

Одной из технологий орофациального массажа является методика Кастильо Моралес, целью которой является улучшение координации орально-моторных функций у ребенка. Физиологические процессы сосания, жевания и глотания стимулируются специальными техниками сенсорной стимуляции (прикосновения, поглаживание, вытягивание, давление, вибрация мимических мышц и мышц подъязычной кости), а

также путем массажа десен и нёба (возможно использование технических приспособлений) [19, 20].

Методика орофациального массажа (метод терапии орофациальной регуляции) была разработана Кастильо Моралесом (Castillo Morales) с целью достижения гармоничного взаимодействия и баланса между различными компонентами орофациального комплекса друг с другом и с другими системами организма. По мнению Кастильо Моралеса, на физиологические процессы сосания, жевания и глотания влияет процесс мультисенсорной интеграции, в котором вестибулярная, проприоцептивная и тактильная системы особенно важны и характеризуются точно скоординированными функциональными процессами. Описано благоприятное влияние методики Кастильо Моралес на оральную моторику, пищевое поведение, развитие речи [19].

Для анализа моторных функций полости рта требуется детальное наблюдение за ребенком, на сколько координированно осуществляются акты сосания и глотания. При наблюдении за функцией языка могут быть выявлены специфические расстройства (атетоз, тремор или фасцикуляции) и неспецифические (незрелые движения языка).

Методы терапии орофациальной регуляции включают в себя мануальный контроль головы и челюсти, сенсорную стимуляцию тактильными и проприоцептивными раздражителями; отдельные техники включают массаж десен и неба, манипуляции языком и стимуляцию сосания. Цель этих мануальных техник состоит в том, чтобы инициировать и стимулировать нормальные двигательные паттерны.

У детей раннего возраста метод терапии орофациальной регуляции включает подходы по стабилизации осанки головы и тела, что создает необходимые предпосылки, в том числе путем воздействия на аномальные двигательные реакции шеи, что будет способствовать координации дыхания и формированию навыка «рука к руке», «рука–рот» и «рука ко рту» [20].

Стратегия подбора массажных комплексов всегда индивидуальна и персонифицирована. Диагностическое наблюдение и обследование орофациальной области ребенка позволяет подобрать адаптированные исходные позиции, чтобы положительно повлиять на нарушенный мышечный тонус. Специальный комплекс упражнений и массажных движений используется для продвижения нижней челюсти, активного раскрытия челюсти, активации мышц подъязычной кости, верхней губы, подбородка или щек.

Упражнения для полости рта направлены на мягкое стимулирование рефлекторных реакций с целью моделирования акта сосания и глотания. Массаж десен проводится для улучшения контроля потока слюны и облегчения глотания, массаж неба – для снижения рвотного рефлекса, а также поднятия кончика языка, активация боковых движений языка и вибрация языка для улучшения глотания [19, 20].

Описано большое количество патологических симптомокомплексов, при которых рекомендовано использовать методики орофациального массажа: нарушения сосания и глотания; нарушения моторики полости рта при синдромах Дауна, Пьера-Робена; последствия раннего органического поражения ЦНС, врожденные пороки развития челюстно-лицевой области, после выполнения операций в области лица, паралич лицевого нерва, нарушения артикуляции и дисфония, а также с целью стимулирования функции сосания и в ситуациях длительного зондового кормления у недоношенных детей [20].

Использование подходов методики Кастильо Моралес возможно уже с первых месяцев жизни, в частности у детей с орофациальной дисрегуляцией или дисфагией [19, 20].

Заключение. Нарушения питания у младенцев, рожденных преждевременно, характеризуются оро motorной дискоординацией, низкой толерантностью к пище, сложностью перехода от зондового кормления к кормлению из соски или у груди, что обусловлено морфофункциональной незрелостью, перинатальными поражениями центральной нервной системы.

Отсутствие и слабость сосательного рефлекса, дискоординация акта «сосание–глотание–дыхание», риски дестабилизации гемодинамики и оксигенации при кормлении обуславливают трудности перорального вскармливания.

На осуществление ребенком эффективного вскармливания влияют следующие факторы: гестационный срок младенца, наличие осложнений неонатального периода, наличие перинатальной патологии нервной системы, способность координировать паттерны «сосание–глотание–дыхание». Включение в раннюю реабилитационную программу недоношенных младенцев способов стимуляции сосательного рефлекса, методов стимулирования ненутритивного сосания и методов орофациального массажа способствует оптимизации процесса кормления, развивает доминанту питания, стимулирует развитие мускулатуры челюстно-лицевой области, оральную моторику, паттерны пищевого поведения, благоприятно влияют на когнитивную и речевую сферу [4, 5].

Литература

1. Pineda, R. Preterm infant feeding performance at term equivalent age differs from that of full-term infants / R. Pineda [et al.] // *J. Perinatol.* – 2020. – №40 (4). – P. 646–54.
2. Боброва, А.М. Значение ненутритивного сосания в становлении энтерального вскармливания недоношенного ребенка / А.М. Боброва, И.И. Рюмина, М.В. Кухарцева, М.В. Нароган // *Неонатология: новости, мнения, обучение.* – 2023. – Т. 11. – №2. – С. 53–57. – DOI: <https://doi.org/10.33029/2308-2402-2023-11-2-53-57>.
3. Shandley, S. Abnormal nutritive sucking as an indicator of neonatal brain injury / S. Shandley [et al.] // *Front. Pediatr.* – 2021. – №8. – P. 1–13.
4. Басаргина, М.А. Выбор тактики вскармливания недоношенных детей с функциональной незрелостью артикуляционного аппарата (часть 1) / Басаргина М.А. [и др.] // *Неонатология: новости, мнения, обучение.* – 2021. – Т. 9. – №3. – С. 16–22. – DOI: <https://doi.org/10.33029/2308-2402-2021-9-3-16-22>.
5. Кухарцева, М.В. Оральная стимуляция как часть развивающего ухода в практике неонатолога / М.В. Кухарцева, А.М. Боброва, И.И. Рюмина, М.В. Нароган // *Неонатология: новости, мнения, обучение.* – 2023. – Т. 11. – №2. – С. 30–38. – DOI: <https://doi.org/10.33029/2308-2402-2023-11-2-30-38>.
6. Sari, E. Breastfeeding education in a newly organized lactation consultation clinic: an evaluation of its effects on the improvement of maternal attitudes to breastfeeding. / E. Sari [et al.] // *Turk Arch Pediatr.* – 2022. – №57 (3). – P. 290–295.
7. Rhooms, L. Effect of unimodal and multimodal sensorimotor interventions on oral feeding outcomes in preterm infants: an evidence-based systematic review / L. Rhooms [et al.] // *Adv. Neonatal Care.* – 2019. – Vol. 19. – №1. – PE3–E20.
8. Pineda, R. Preterm infant feeding performance at term equivalent age differs from that of full-term infants / R. Pineda [et al.] // *J. Perinatol.* – 2020. – Vol. 40. – №4. – P. 646–654.
9. Batista, C.L. Nutritive and non-nutritive sucking patterns associated with pacifier use and bottle-feeding in full-term infants / C.L. Batista [et al.] // *Early Hum Dev.* – 2019. – №132. – P. 18–23.
10. Orengul, A.C. Duration of breastfeeding, bottle-feeding, and parafunctional oral habits in relation to anxiety disorders among children / Orengul A.C. [et al.] // *Breastfeed Med.* – 2019. – №14 (1). – P. 57–62.
11. Liu, Y.-L. Early oral-motor management on feeding performance in premature neonates / Y.-L. Liu [et al.] // *J. Formos. Med. Assoc.* – 2013. – Vol. 112. – №3. – P. 161–164. – DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jfma.2012.08.003>.
12. Стратегии питания младенцев с очень низкой массой тела при рождении / пер. с англ. под ред. Е.Н. Байбаринной. – Москва: ГЭОТАР-Медиа, 2013. – 176 с.
13. Fucile, S. Oral and nonoral sensorimotor interventions facilitate suck-swallow-respiration functions and their coordination in preterm infants / S. Fucile, D.-H. McFarland, E.-G. Gisell, C. Lau // *Early Hum. Dev.* – 2012. – Vol. 88. – №6. – P. 345–350. – DOI: <https://doi.org/10.1016/j.earlhumdev.2011.09.007>.

14. Crowe, L. Instruments for assessing readiness to commence suck feeds in preterm infants: effects on time to establish full oral feeding and duration of hospitalization / L. Crowe, A. Chang, K. Wallace // *Cochrane Database Syst Rev.* – 2016. – №8. – CD 005586.
15. Longoni, L. Predictors and outcomes of the Neonatal Oral Motor Assessment Scale (NOMAS) performance: a systematic review / L. Longoni [et al.] // *Eur. J. Pediatr.* – 2018. – №177 (5). – P. 665–73.
16. Fucile, S. Enhancing breastfeeding establishment in preterm infants: a randomized clinical trial of two non-nutritive sucking approaches / S. Fucile, E. Wener, K. Dow // *Early Hum. Dev.* – 2021. – №156. – P105347.
17. Sağlam, N.Ö. Factors affecting breastfeeding and complementary feeding choices for children aged 24 to 48 months / N.Ö. Sağlam [et al.] // *Sisli Etfal Hastan. Tip. Bul.* – 2019. – №53 (2). – P. 165–71.
18. Rodrigues, V.P. Association between pacifier use and bottle-feeding and unfavorable behaviors during breastfeeding. / V.P. Rodrigues [et al.] // *J Pediatr (Rio J).* – 2018. – №94 (6). – P. 596–601.
19. Castillo Morales, R. Die orofaciale Regulationstherapie / R. Castillo Morales, G. Molina, G.J. Limbrock // *Primäre Zungenbewegungen. Pflaum. Sozialpädiatrie.* – München. – 1995. – №17. – P. 33–35.
20. Castillo Morales, R. Das Castillo Morales-Konzept: Die motorische Ruhe / R. Castillo Morales // *Ergotherapie und Rehabilitation.* – 2000. – №39. – P. 20–24.

OPTIMIZATION OF FEEDING OF PREMATURE INFANTS WITH PERINATAL PATHOLOGY: POSSIBILITIES OF EARLY INTERVENTION

**Simchenko A.V.¹, Kuprashvili A.A.¹, Krasteleva I.M.¹,
Yarmak E.I.², Sudnovskaya K.A.³**

¹ *State Institution Republican Scientific and Practical Center «Mother and Child»,*

² *Healthcare Committee of the Minsk City Executive Committee,*

³ *Healthcare Institution «Minsk Regional Children's Clinical Hospital»,
Minsk, Republic of Belarus*

One of the most important tasks of practical neonatology is the organization of feeding of premature infants. Complete and sufficient nutrition allows maximally stimulating plastic processes in the body of a premature child, which is extremely important for the developing immature, hypersensitive nervous system. For premature patients, the establishment of effective enteral feeding presents significant difficulties. The absence or rapid exhaustion of the sucking reflex, prolonged tube feeding and difficulties with the transition to feeding from a nipple – represent a range of problems for a neonatologist providing assistance in nursing a premature infant. The effectiveness of feeding depends primarily on the control of the oral muscles, synchronization of movements of the orofacial region and the respiratory system. Progressive experience of early intervention in providing early assistance to premature infants uses methods of stimulating the sucking reflex, non-nutritive (non-nutritive) feeding and orofacial massage techniques in order to ensure a complete feeding process in premature infants.

Keywords. Premature infants, feeding, sucking reflex, non-nutritive feeding, orofacial massage.

Поступила 03.09.2024

ХРОНИЧЕСКАЯ ГОЛОВНАЯ БОЛЬ НАПРЯЖЕНИЯ И ЖЕЛЕЗОДЕФИЦИТНЫЕ СОСТОЯНИЯ: ЕСТЬ ЛИ СВЯЗЬ?

Филипович Е.К.¹, Хорликова О.А.², Кудлач А.И.³

¹ Учреждение образования

«Белорусский государственный медицинский университет»,

² Учреждение здравоохранения

«3-я детская городская клиническая больница г. Минска»,

³ Институт повышения квалификации и переподготовки кадров здравоохранения
учреждения образования

«Белорусский государственный медицинский университет»,
г. Минск, Беларусь

Резюме. Хроническая головная боль напряжения является проблемным вопросом с позиции диагностики и лечения. Эта форма головной боли в значительной степени ухудшает качество жизни пациентов. В статье отражен один из аспектов влияния метаболических нарушений на развитие и прогрессирование хронических головных болей у подростков. Полученные нами данные отражают определенную корреляцию между уровнем железа и ферритина и количеством эпизодов головной боли в неделю. В этой связи мы считаем целесообразным определение данных лабораторных маркеров у пациентов с высокой частотой эпизодов головной боли с целью своевременной коррекции железодефицитных состояний.

Ключевые слова: хроническая головная боль напряжения, дефицит железа, астения.

Введение. Более 70 % населения развитых стран Европы и Америки страдает головной болью (ГБ). Распространенность данной патологии у детей колеблется от 6,8 до 82 %. Такую разбежку можно объяснить разным выбором как групп исследования, так и диагностических критериев для интерпретации головной боли у детей [1, 2]. Сложно адекватно оценить частоту ГБ в детской популяции, т.к. болевые ощущения субъективны, неоднозначен и подход к методам оценки ГБ, чувствительность критериев ГБ, не все дети, испытывающие ГБ, обращаются за медицинской помощью [3]. А наличие коморбидных соматических нарушений приводит к хронизации головных болей и астенизации пациентов. Одним из распространенных проявлений является дефицит железа.

Железо в тканях головного мозга участвует в генерации импульсов в нервных синапсах, в процессах миелинизации нервных волокон, оказывает влияние на функции гипоталамуса [4]. При дефиците железа снижаются количество и чувствительность допаминовых рецепторов D₂, что приводит к нарушению метаболизма дофамина в нервных синапсах, это уменьшает стимулирующий эффект на следующую клетку, и уменьшается количество проходящих импульсов [4, 5]. Данные литературы указывают на то, что дефицит железа в головном мозге, влияя на гомеостаз нейротрансмиттеров (глутамат и γ -аминомасляная кислота), вызывает нарушение памяти, изменяет процесс обучения и поведение, а также приводит к эмоциональным расстройствам. Могут появляться сдвиги в психической сфере: трудности в общении, установление дружеских отношений, замкнутость, нервозность и раздражительность.

Современные исследования показали, что наибольшее содержание железа после гемоглобина эритроцитов находится именно в клетках головного мозга. Youdim и

соавторы подтвердили, что обмен железа в тканях головного мозга ниже, чем в печени, так как клетки головного мозга имеют низкую способность его депонирования. Однако головной мозг способен дольше удерживать железо, а это препятствует истощению его запасов. Но на фоне терапии препаратами железа данный микроэлемент быстрее накапливается в печени, чем в головном мозге [6].

Пациенты с анемией чаще подвержены астенизации, что встречается среди всех возрастных групп [7]. Астенические проявления также влияют на физические и интеллектуальные способности человека, ухудшают качество жизни, снижают устойчивость к различным внешним воздействиям. Дефицит железа нарушает психоэмоциональный статус и является основой усугубления ГБ. Нехватка общего содержания железа в организме приводит и к другим проблемам со здоровьем. Может формироваться задержка полового развития, синдром хронической усталости, увеличивается риск возникновения инфекционных заболеваний. Поэтому проблема астенических состояний и разработка подходов к их терапии являются важной задачей.

Однако окончательно не установлено влияние дефицита железа на метаболические процессы, происходящие в головном мозге [8]. Сохраняется вопрос по влиянию астенизации вследствие анемии на частоту и продолжительность ГБ у детей и подростков [5], поэтому проведение исследований до настоящего времени не теряет своей актуальности. Своевременное выявление и лечение соматической коморбидной патологии у пациентов с ГБ улучшает общее состояние пациентов, помогает быстрому достижению ремиссии.

Цель работы: провести выявление железодефицитных состояний у детей подросткового возраста с хронической головной болью напряжения (ХГБН) и сопоставить лабораторные маркеры таких состояний с частотой эпизодов головной боли (ГБ).

Материалы и методы. Когортное ретроспективное исследование представляло собой изучение лабораторных показателей (определение уровня железа, ферритина и гемоглобина) в крови и сопоставление их с частотой эпизодов головной боли в неделю у пациентов подросткового возраста с ХГБН. Выборка пациентов была представлена 50 пациентами. Критерием включения детей в исследование был возраст от 12 до 16 и диагноз ХГБН, подтвержденный медицинской документацией, клинической и инструментальной диагностикой. Критерии исключения из исследования – острые заболевания до стабилизации состояния; паразитарные заболевания до окончания срока изоляции; заболевания в стадии декомпенсации; лихорадочные состояния; нарушения интеллектуально-мнестической сферы; психические нарушения; возраст пациентов младше 12 лет и старше 16 лет. Сопоставление полученных данных проведено при помощи непараметрических методов статистического анализа (коэффициент корреляции Спирмена).

Результаты и их обсуждение. Исследуемая выборка пациентов была разделена на три группы по частоте головных болей в неделю. Первая группа с частотой ГБ 1–2 раза в неделю насчитывала 24 человека ($n=48\%$). Среднее значение уровня ферритина в первой группе составило $16\pm 17,5$, среднее значение уровня гемоглобина $110,8\pm 9,2$, среднее значение уровня железа $8,4\pm 0,4$. Во вторую группу вошли пациенты с частотой ГБ 3–4 раза в неделю – 11 человек ($n=22\%$). Среднее значение уровня ферритина во второй группе составило $8,1\pm 2,6$, среднее значение уровня гемоглобина $110,6\pm 8,1$, среднее значение уровня железа $6,9\pm 0,1$. В третью группу были отнесены пациенты с частотой ГБ 5–7 раз в неделю – 15 человек ($n=30\%$). Среднее значение уровня ферритина в третьей группе составило $5,3\pm 0,7$, среднее значение уровня гемоглобина $112,3\pm 10,9$, среднее значение уровня железа $5,2\pm 0,5$. Установлена обратная корреляционная связь между уровнем железа ($r=-0.816$) и ферритина ($r=-0.869$)

и количеством эпизодов ГБ в неделю ($p < 0,05$) (рисунок 1). В отношении уровня гемоглобина и корреляции его с частотой эпизодов ГБ в неделю корреляционной связи не установлено ($\rho = 0.059$, $p > 0,05$) (рисунок 2).

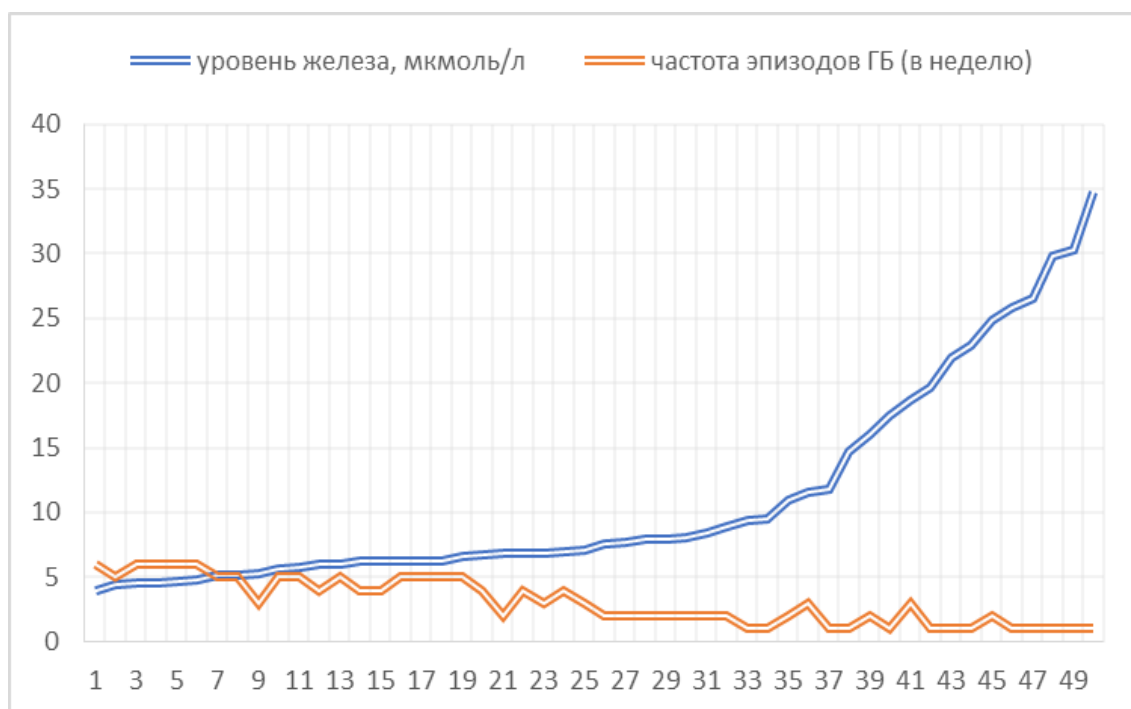


Рисунок 1 – Корреляция между уровнем железа в крови и частотой эпизодов ГБ

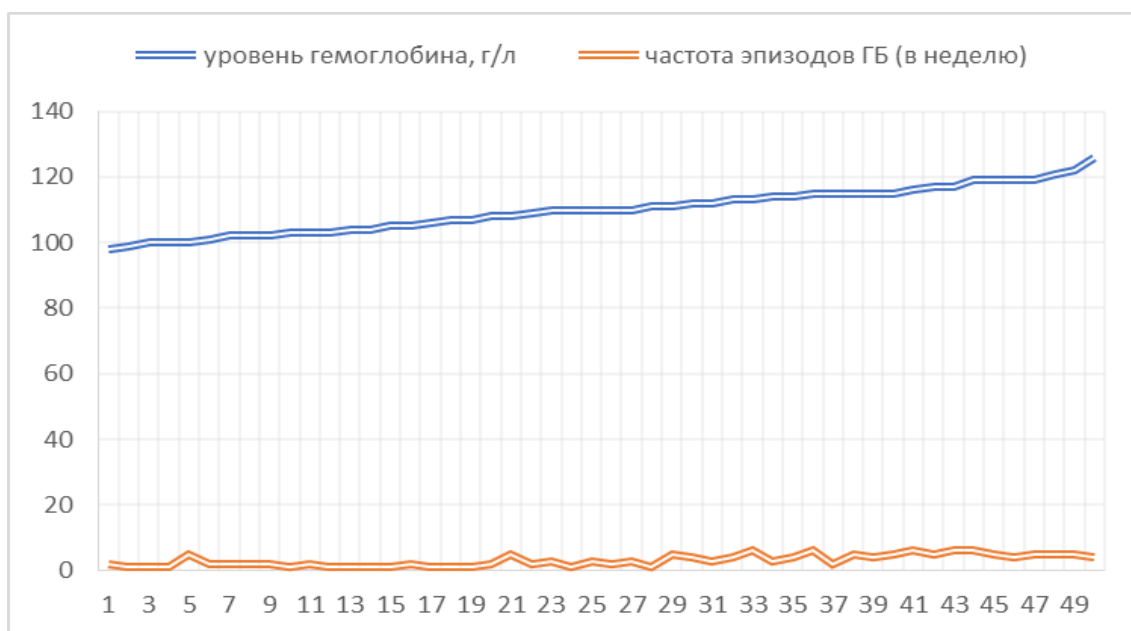


Рисунок 2 – Корреляция между уровнем гемоглобина в крови и частотой эпизодов ГБ

Согласно полученным данным, исследование уровня гемоглобина в общем анализе крови является непоказательным с позиции выявления железодефицитных состояний и оценки их взаимосвязи с ХГБН. Гораздо более значимым представляется определение уровня железа и ферритина в биохимическом анализе крови с целью установления скрытого железодефицитного состояния и его своевременной коррекции.

Подобная тактика будет приводить к снижению степени астенизации пациентов ввиду анемических состояний, с одной стороны, и к коррекции дефицита железа в клетках головного мозга, с другой стороны. В результате будет происходить нормализация метаболического статуса организма пациента и уменьшение клинических проявлений по основной неврологической дисфункции.

Заключение. По данным нашего исследования, метаболические нарушения в виде железодефицитных состояний играют большую роль в развитии и прогрессировании хронической головной боли напряжения. Полученные данные демонстрируют наличие тесной связи между частотой эпизодов ГБ у пациентов подросткового возраста и уровнем показателей железа и ферритина в крови. Дефицит железа влияет на жизненно важные функции организма, особенно в периоды роста и развития ребенка. Это может привести к нарушению когнитивных функций и интеллектуальных способностей (снижается память, концентрация внимания, формируется эмоциональная лабильность), что впоследствии результируется в ухудшении качества жизни пациентов в целом. Основным способ коррекции анемии – это лечение заболевания, спровоцировавшего гематологические осложнения. После лечения препаратами железа, как правило, нарушенные функции могут быстро восстановиться. Однако в ряде случаев эти последствия могут сохраняться и длительно, тем самым повлиять на формирование здоровья всей популяции. Очень важно разработать более эффективные стратегии профилактики и лечения анемии у пациентов с ГБ, чтобы улучшить их качество жизни. Очень многое зависит от условий жизни в семье, от родителей, поскольку этим обуславливается характер питания и образ жизни ребенка. В связи с вышеизложенным мы считаем, что целесообразно определение лабораторных маркеров железодефицитных состояний (уровня железа и ферритина в сыворотке крови) у пациентов с высокой частотой эпизодов ГБ с целью их своевременной коррекции.

Литература

1. Вейн, А.М., Осипова, В.В., Колосова, О.А. Хроническая ежедневная головная боль / А.М. Вейн [и др.] // Неврол. журн. – 2000. – №2. – С. 46–53.
2. Кваскова, И.В., Шварков, С.Б. Клинические проявления мигрени у детей / И.В. Кваскова, С.Б. Шварков // Журн. неврол. и психиатр. – 1999. – №1. – С. 15–17.
3. Зуева, Г.А. Особенности микроциркуляции у подростков при головной боли напряжения / Г.А. Зуева // XI конгресс педиатров России: тез. докл. – М., 2006. – С. 234.
4. John L. Beard. Iron biology in immune function, muscle metabolism and neuronal functioning / John L. Beard // J of Nutrition. – 2001. – №131. – P. 568–580.
5. Yehuda, S., Yodim, M. Brain iron: a lesson from animal models / S. Yehuda, M. Yodim // American Journal of Clinical Nutrition. – 1982. – №50. – P.618–629.
6. Yodim, M.B.H., Ben-Shachar D., Yehuda S. Putative biological mechanisms of the effect of iron deficiency on brain biochemistry and behavior / M.B.H. Yodim [et al.] // American Journal of Clinical Nutrition. – 1989. – №50. – P. 607–617.
7. Федотова, А.В. Современные подходы к терапии астенических состояний различной этиологии / А.В. Федотова // Российские аптеки. – 2003. – №12.
8. Walter, T. Impact of iron deficiency on cognition in infancy and childhood / T. Walter // Eur. J Clin. Nutr. – 1993. – №47. – P. 307–316.

CHRONIC TENSION HEADACHE AND IRON DEFICIENCY CONDITIONS: IS THERE A CONNECTION?

Filipovich E.K.¹, Khorlikava O.A.², Kudlach A.I.³

¹*Bussian State Medical University Educational Institution,*

²*Health Care Institution «3rd Children's City Clinical Hospital of Minsk»,*

³*Institute of Advanced Training
of the Educational Institution «Belarusian State Medical University»,
Minsk, Republic of Belarus*

Chronic tension headache is a problematic issue from the standpoint of diagnosis and treatment. This form of headache significantly worsens the quality of patients life. The article reflects one of the influence aspects of metabolic disorders on the development and progression of chronic headaches in adolescents. The data we obtained reflect a certain correlation between the level of iron and ferritin and the number of headache episodes per week. In this regard, we consider it appropriate to determine these laboratory markers in patients with a high frequency of headache episodes for the purpose of timely correction of iron deficiency states.

Keywords: chronic tension headache, iron deficiency, asthenia.

Поступила 15.09.2024

УДК 616-009.7-08-053.2:616.831-009.11-053.2-06

<https://doi.org/10.63030/2307-4795/2024.17.P.27>

ПРИНЦИПЫ ТЕРАПИИ БОЛЕВОГО СИНДРОМА У ДЕТЕЙ С ОРТОПЕДОНЕВРОЛОГИЧЕСКИМИ ОСЛОЖНЕНИЯМИ СПАСТИЧЕСКИХ ФОРМ ДЕТСКОГО ЦЕРЕБРАЛЬНОГО ПАРАЛИЧА

Шалькевич Л. В.¹, Сташков А. К.², Яковлев А. Н.²

¹ *Учреждение образования*

«Белорусский государственный медицинский университет»,

² *Учреждение здравоохранения*

«МГЦМР детей с психоневрологическими заболеваниями»,

г. Минск, Республика Беларусь

Резюме. Болевые синдромы в практике детского невролога проходят красной нитью в составе множества нозологий, с которыми обращаются за помощью как на амбулаторном этапе, так и в условиях стационара. Одним из наиболее сложных в ведении и часто встречаемых в рутинной неврологической практике пациентов с болевым синдромом являются дети со спастическими формами детского церебрального паралича. На сегодняшний день в рамках терапии боли можно выделить четыре группы методик: немедикаментозное, медикаментозное, малоинвазивное, оперативное лечение. Немедикаментозные техники включают лечебную физкультуру, механотерапию, массаж, рефлексотерапию, позиционирование с использованием ортопедических приспособлений, аппаратное физиолечение, а также методы, направленные на оптимизацию психологического состояния. При отсутствии положительной динамики используют медикаментозную терапию, которая включает в себя ненаркотические

анальгетики, нестероидные противовоспалительные препараты, миорелаксанты, агонисты α_2 -адренорецепторов, бензодиазепины, противосудорожные препараты, антидепрессанты и препараты, предназначенные для пациентов группы паллиативной помощи. В малоперспективных случаях прибегают к оперативному лечению.

Ключевые слова: детский церебральный паралич, боль, дети, лечение.

Введение. Болевые синдромы в практике детского невролога проходят красной нитью в составе множества нозологий, с которыми обращаются за помощью как на амбулаторном этапе, так и в условиях стационара. На сегодняшний день группой экспертов Международной ассоциации по изучению боли (International Association for the Study of Pain) принято следующее, наиболее современное, учитывающее категорию людей неспособных к самоотчету, определение понятия болевого синдрома: «боль – неприятное сенсорное и эмоциональное переживание, связанное с действительным или возможным повреждением тканей или сходное с таковым переживанием». Болевое ощущение (перцептивный компонент боли) часто сопровождается негативным эмоциональной откликом, защитной двигательной реакцией и имеет неосознанный и субъективный когнитивный компонент, направленный на её оценку. В основе данных феноменов лежит активация симпатической части автономной (вегетативной) нервной системы и гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы, что отражается на работе всех систем органов. Все болевые синдромы можно разделить на висцеральные, невропатические и дисфункциональные типы. При отсутствии должной коррекции болевой синдром, который длится свыше 3-х месяцев (дольше обычного времени) и не имеет сигнальной функции острой боли, способен трансформироваться в хронический болевой синдром. Одним из наиболее сложных в ведении и часто встречаемых в рутинной неврологической практике пациентов с данной категорией боли являются дети с детским церебральным параличом (ДЦП) [1, 2].

ДЦП представляет собой симптомокомплекс ненаследственных псевдопрогрессирующих двигательных нарушений, в основе которых лежат повреждения структур центральной нервной системы (ЦНС) в перинатальном периоде. Как правило, ДЦП сочетается с другими сопутствующими неврологическими нарушениями: снижением интеллектуально-мнестических функций (вплоть до умственной отсталости), нарушением слуха (различные виды тугоухости), зрения (вплоть до амавроза), речи (вплоть до анартрии), наличием судорожных припадков – данная коморбидная патология значительно затрудняет релевантное купирование болевых синдромов посредством как немедикаментозных, так и медикаментозных методов [2].

По данным мировой литературы, в клинической картине ДЦП доминируют спастические формы, достигая 80 % от общего количества пациентов с данной патологией. Повышение мышечного тонуса приводит к формированию следующих подвидов болевого синдрома: боль, ассоциированная с повышенным мышечным тонусом, вынужденным положением тела и контрактурами; боль, обусловленная дисфункцией пищеварительной системы; головные боли; ситуационно-обусловленные скелетно-мышечными болями; боль, сопровождающая формирование пролежней; функциональные виды боли [1, 3].

В данной работе проведен обзор наиболее доступных и эффективных в условиях рутинной клинической практики методов купирования болевого синдрома.

Целью работы было структурировать информацию по терапии болевого синдрома у детей со спастическими формами детского церебрального паралича и определить ключевые клиничко-терапевтические детерминанты основных методов лечения.

Материалы и методы. При написании обзора был выполнен поиск в электронных базах данных: PubMed, eLibrary, Scopus, MEDLINE. Мета-анализу

подвергались публикации с 2005 по 2024 год как отечественных, так и зарубежных авторов. Дополнительно были проанализированы списки литературы из включенных исследований. Также при написании данной публикации были изучены руководства по основным методам лечения; данные применимы для использования в детской практике.

Результаты и их обсуждение. В терапии болевого синдрома можно выделить четыре основные группы методов: немедикаментозное, медикаментозное, малоинвазивное, оперативное лечение.

Немедикаментозные техники включают в себя лечебную физическую культуру, механотерапию, массаж, рефлексотерапию, релевантное позиционирование с использованием ортопедических приспособлений, аппаратное физиолечение, а также методы, направленные на оптимизацию психологического состояния [4–13].

Лечебная физкультура (ЛФК) является основополагающим, чрезвычайно эффективным методом физической реабилитации, который входит в любой план по реабилитации детей со спастическими формами ДЦП. Занятия ЛФК должны выполняться ежедневно и восприниматься ребенком (и родителями) как образ жизни. Продолжительность, интенсивность физических нагрузок подбираются строго индивидуально и зависят от тяжести клинических проявлений ДЦП. В некоторых случаях используют определенные методики ЛФК (напр., Бобат-, Войт-, Кабат-терапия), специализированные лечебные нагрузочные костюмы (напр., «Адели», «Гравистат», «Атлант»). В детской практике лечебная физкультура нередко проводится под видом активных игровых упражнений. Задачами ЛФК в каждом конкретном случае являются: оптимизация мышечного тонуса; нормализация моторных навыков и исправление патологических двигательных стереотипов; увеличение как пассивных, так и активных движений в суставах; увеличение мышечной силы и выносливости основных групп мышц (в частности, укрепление мышц спины, живота, конечностей); профилактика формирования контрактур. Лечебное действие достигается в результате улучшений импульсации от задействованных групп мышц, стимуляции локального обмена веществ, активизации крово- и лимфообращения. Отдельным пунктом стоит выделить наиболее сложную и в то же время социально-значимую манипуляцию – ассистивную разработку мышечных контрактур: в основе лежат методы стретчинга с ежедневной мягкой фиксацией для сохранения полученных результатов и постепенным увеличением объема движений. Также не стоит забывать, что детям, которые не относятся к категориям часто и/или длительно болеющих, предписывают занятия в бассейне (гидрокинезиотерапия, лечебное плавание) [1, 4, 6–8].

Механотерапия (использование роботизированных тренажеров) в связи с постоянным научно-техническим прогрессом всё чаще занимает ведущее место в системе комплексной реабилитации детей с различными формами ДЦП. В основе метода лежит совершение дозированных, циклических движений в специальном (в некоторых случаях строго индивидуальном) положении. Подобные физические тренировки способствуют увеличению мышечной силы и объема движений в суставах конечностей, совершенствованию двигательных актов, повышению общей продуктивности, улучшению кардиоваскулярных показателей и нормализации работы внутренних органов. Механотерапия проводится в пассивном, пассивно-активном и активном режимах в зависимости от двигательных возможностей каждого пациента [1, 9].

Как правило, используются следующие тренажеры, которые позволяют провести коррекцию патологии двигательной сферы в большинстве клинических случаев:

– «Артео» – пассивный экзоскелет для реабилитации верхних конечностей, который способствует восстановлению функции руки и кисти с биологической обратной связью (БОС). Опора с пружинным механизмом поддерживает вес руки от

плеча до запястья: ребенок может сосредоточиться на усилении движений руки и силе захвата с различными уровнями содействия в зависимости от их функциональной силы.

– «Тредмилл» – беговая дорожка с синхронизацией бегового полотна с шагом каждого конкретного пациента и технологией БОС. Ходьба по движущейся механической беговой дорожке посредством повторяющихся шагательных циклов, способствует улучшению паттерна ходьбы, при использовании систем поддержки веса способствует улучшению баланса туловища и поддержанию динамического равновесия.

– «3D-Newton» – система трехмерного гравитационного тренинга с использованием упражнений на вращение в диапазоне 360° и наклона от 0° до 60° в трех осях. Тренажер предназначен для стимуляции проприоцепции, устранения нарушений дисбаланса сил, действующих на позвоночник, укрепления глубоких мышц позвоночника. Показаниями для его использования являются нарушения осанки во всех плоскостях, ортопедические деформации отделов позвоночника, дегенеративно-дистрофические заболевания позвоночника, коррекция мышечно-тонического и суставного синдромов (исправление мышечного дисбаланса глубоких собственных аутохтонных мышц спины), анталгическая поза, вертебро-базилярная недостаточность, краниоцервикалгия.

– «Крисаф» – аппаратно-программный комплекс для проведения локомоторной терапии туловища и нижних конечностей с возможностью использования виртуальной игровой среды. В процессе работы пациент располагается в мягких манжетах, которые подвешены на 10-ти комбинированных исполнительных механизмах, включающих в себя пневматическую систему и сервопривод. Комплекс способен задавать широкий набор движений: плавание, ходьба, бег, прыжки. Клиническими эффектами в результате применения данного комплекса являются улучшения температурной чувствительности в конечностях, увеличение баллов по тактильной чувствительности и двигательной активности (шкала ASIA), уменьшение явлений спастичности, улучшение контроля за функциями тазовых органов.

– «Luna EMG» – многофункциональное роботизированное реабилитационное устройство для автоматизированной нейрореабилитации с БОС по электромиографии (ЭМГ). Luna EMG использует 6-канальную реактивную ЭМГ для тренировки сенсомоторной коры. Данное устройство используется для стимуляции как верхних, так и нижних конечностей посредством эксцентрических и концентрических упражнений, стретчинга.

– «ExoAtlet» / «ExoAtlet Bambini» – инструмент роботизированной механотерапии, предназначенный для реабилитации пациентов с локомоторными нарушениями нижних конечностей. Сочетание ходьбы в экзоскелете с различными видами нейрофизиологических стимуляций позволяет существенно ускорить процесс абилитации детей с ДЦП, создать правильный (физиологический) паттерн ходьбы, а также предотвратить возникновение последующих осложнений (например, развитие контрактур и нарастание спастики).

– «Lokomat» – роботизированный экзоскелет с ортезами и динамической поддержкой веса для тренировок на беговой дорожке. Занятия на данном комплексе позволяют восстанавливать / приобретать навыки ходьбы при помощи фиксаторов и механического костюма с компьютерным управлением (подвесная система над беговой дорожкой посредством роботизированных ортезов перемещает ноги и таз как при естественной ходьбе, одновременно измеряя и регулируя нагрузку).

– «Pablo» – тренажер для коррекции нарушений крупной и мелкой моторики рук, восстановления функций работы тазобедренных, коленных, голеностопных суставов, а также для лечения нарушений равновесия с БОС. Беспроводная система позволяет

крепить датчики на руках, ногах, голове и торсе пациента. Набор дополнительных средств (ручка, пинцет, шар, руль, платформа) позволяет выполнять различной направленности упражнения и заменяет собой шарики, гири, гантели и другие вспомогательные реабилитационные инструменты. Отслеживая движения пациента в реальном времени, Pablo реагирует на движения световыми, звуковыми и тактильными сигналами, побуждая пациента правильно выполнять упражнение.

– Также с целью коррекции нарушений мелкой моторики (восстановление объема, силы и точности движений пальцев) используется реабилитационный комплекс «Amadeo».

– «Тумо» – многофункциональная реабилитационная система оценки и терапии верхних, нижних конечностей и туловища с БОС. Система «Тумо» позволяет проводить оценку и терапию в статическом или динамическом режимах, применяется для оценки силы, распределения веса и движений. Эти функции являются основными для терапевтической оценки координации, симметрии и баланса.

– Также для диагностики и тренинга функции равновесия используется компьютеризированный реабилитационный тренажер «Велогеймик».

– «МОТОmed» – аппарат для активно-пассивной механотерапии верхних и нижних конечностей за счет циклических круговых движений с разным радиусом для регулирования мышечного тонуса. Пассивный тренинг способствует кровообращению, пищеварению и подвижности суставов. Ассистивное движение способствует укреплению и повышению выносливости заинтересованных в процесс мышц даже при выраженном снижении мышечной силы. Активная тренировка с точной регулировкой нагрузки укрепляет мышцы, оптимизирует работу сердечно-сосудистой системы. Курсовые занятия на данном тренажере способствуют восстановлению атрофированных мышц и увеличению амплитуды движений в суставе и являются профилактикой дегенеративных и атрофических процессов.

– «Kinetec» – группа тренажеров, необходимых для пассивной разработки суставов как верхних, так и нижних конечностей. Данные тренажеры позволяют предотвращать тугоподвижность суставов, контрактуры, отеки и атрофию мышц.

Лечебный массаж назначается курсом 15–20 сеансов, ежеквартально способствует снижению спазма мускулатуры, вовлеченной в патологический процесс, улучшению кровоснабжения, передачи нервных импульсов, трофики мышц туловища и суставов. Массаж решает те же лечебные задачи, что и ЛФК. Массажные техники оказывают воздействие либо на зоны основного поражения (триггерные точки), либо на организм в целом (общий расслабляющий массаж), либо на рефлекторно-сегментарные области (рефлекторный, паравертебральный массаж). Помимо мануального воздействия также выделяют аппаратные подвиды массажа: электростатический, лимфодренажный, бесконтактный, гидро/аэромассаж, криомассаж. Массаж может быть дополнен элементами мягкой мануальной и краниосакральной терапии, кинезиотейпированием [1, 4, 6, 9, 11, 13].

Релевантное позиционирование и ортопедические приспособления. У детей со спастическими формами ДЦП (в частности с нарушениями моторных функций 4–5 уровней по GMFCS) частыми осложнениями являются застойные явления в респираторной системе, дисбаланс в работе желудочно-кишечного тракта, сердечно-сосудистой системы, формирование контрактур, избыточные нагрузки на суставы и позвоночник. С целью профилактики данных патологий используется придание правильного положения тела и тракционные методы. Определенные позы, рассматриваемые индивидуально, в процессе реабилитации приводят к формированию проприоцептивной памяти, перераспределению осевой нагрузки, а также изменению мышечного баланса. В основе физиологической позы лежит «симметрия» и «выравнивание». Симметричность тела человека достигается равномерным

распределением массы тела на обе стопы, релевантным расположением центра тяжести. К выравниванию относится правильное взаимное расположение частей тела в пространстве. Поддержание физиологической позы достигается посредством ортопедических приспособлений: ортезов и туторов; специальных корсетов; ортопедической обуви; супинаторов; бандажей; адаптированных кресел и колясок с головодержателями, боковыми фиксаторами, регулируемые подножками под ноги (пятиточечные фиксаторы); вертикализаторами или опорами для стояния; ходунками. Тракционные методы используются в большей степени для коррекции деформации грудной клетки, нарушений осанки различной степени, а также болевых синдромов, вызванных компрессией (например, метод подводного вытяжения) [5].

Применение *методов рефлексотерапии* (акупунктура, электроакупунктура, фармакопунктура, электродинамическая рефлексотерапия) имеет патогенетическую обоснованность: точки акупунктуры характеризуются обилием рыхлой соединительной ткани и представляют собой участки с обилием кожно-нервных волокон периферической нейроэндокриноиммунной системы. В исследованиях наших зарубежных коллег рефлексотерапия уменьшила спастичность в конечностях, улучшила общую моторику, но значимо не влияла на качество жизни. Также посредством рефлексотерапии проводится коррекция болевого синдрома (например, терапия кишечных колик), лечение спастических запоров [10].

Физиотерапевтическое лечение (ФТЛ). В странах постсоветского пространства (и в меньшей степени за рубежом) в комплексном лечении спастических форм детского церебрального паралича используют следующие физиотерапевтические методики: теплолечение, криотерапия, гидротерапия, электролечение, фототерапия, магнитотерапия, фонотерапия, вибротерапия, изменения воздушной среды, а также методики, включающие воздействие нескольких факторов [11, 12].

– Теплолечение (парафино-озокеритовые аппликации, аппликации лечебной грязи) – метод лечебного воздействия на организм природных или искусственных экзогенных теплоносителей. Используются местно или на рефлексогенные зоны со спазмолитической, сосудорасширяющей, противовоспалительной, анальгезирующей, регенеративной, рассасывающей и иммуностимулирующей целями. Терапевтический эффект достигается посредством изменения локального кровотока, улучшения трофики и микроциркуляции в прилежащих тканях.

– Криотерапия – совокупность физических методов лечения, основанных на использовании холодового фактора для отведения тепла от тканей, органов или всего тела пациента без выраженных сдвигов терморегуляции организма. Противоболевое действие криотерапии объясняется блокированием болевых рецепторов кожи и аксон-рефлексов на локальном участке, нормализацией антидромной возбудимости нейронов спинного мозга, участием эндогенных опиоидов. Таким образом местное воздействие криотерапии позволяет добиться следующих терапевтических эффектов: анальгетический, анестетический, гемостатический, антиэкссудативный, репаративно-регенерирующий, противоотечный, антиспастический, катаболический, иммуномодулирующий, десенсибилизирующий, тонизирующий, гипоталамо-гипофизиндуцирующий, миостимулирующий, миорелаксирующий, фибромодулирующий, сосудосуживающий / сосудорасширяющий, спазмолитический, также приводит к коррекции общей локомоторной дисфункции и осанки.

– Гидротерапия (гидрокинезиотерапия в лечебных бассейнах, подводный душ-массаж и общие вихревые ванны, ванны из хлоридно-натриевой, йодо-бромной, морской воды, радоновые, азотные и углекисло-сероводородные) – универсальный метод немедикаментозного лечения, который используется при всех степенях тяжести спастических форм ДЦП в той или иной мере, благодаря своему тонизирующему, закаливающему, общеукрепляющему, иммуностимулирующему, противоотечному,

противовоспалительному, обезболивающему, вазоактивному, спазмолитическому, седативному, трофическому, метаболическому эффектам.

– Электролечение – методы, в основе которых лежат воздействия постоянным непрерывным электрическим током низкого напряжения (гальванизация, лекарственный электрофорез), импульсными токами постоянного направления с низкой частотой следования импульсов (транскраниальная электростимуляция, электросон, диадинамометрия) или переменного направления со средней частотой следования импульсов (интерференцтерапия, амплипульстерапия, флюктуоризация, динамическая электронейростимуляция, селективная электростимуляция лимфодинамики и венозного кровотока, инфитатерапия), переменные токи и переменные магнитные поля высокой напряженности (дарсонвализация, ультратонотерапия, индуктотермия, УВЧ-индуктотермия, ДМВ-терапия, СМВ-терапия, КВЧ-терапия), постоянное электрическое поле высокой напряженности (импульсное низкочастотное электростатическое поле). Данные методы сопровождаются сосудорасширяющим, спазмолитическим, трофическим, противовоспалительным, обезболивающим, седативным, гипотензивным, противоотечным, мионейростимулирующим, лимфодренирующим, дефибрирующим эффектами.

– Фототерапия – лечебное воздействие на организм оптическим излучением инфракрасного, видимого или ультрафиолетового диапазона, получаемого с помощью искусственных источников света или облучателей. Также к данной категории относится лазерная терапия. Терапевтическое действие излучения: сосудорасширяющее, спазмолитическое, трофическим, противовоспалительное, болеутоляющее, витаминообразующее, иммуностимулирующее, регенерирующее.

– Магнитотерапия – метод лечебного воздействия на организм магнитного поля (постоянного, низкочастотного переменного, импульсного), подводимого с помощью индукторов, медицинских магнитов и магнитоэластов. В терапевтическое действие магнитотерапии входит сосудорасширяющий, гипотензивный, противоотечный, седативный, противовоспалительный, репаративный, трофическим, иммуностимулирующий, анальгезирующий, нейромиястимулирующий эффекты.

– Фонотерапия – метод лечебного воздействия на организм ультразвуком с частотой 880 или 2640 кГц, который подводится контактно с помощью излучателя. Данный метод имеет анальгетическое, спазмолитическое, сосудорасширяющее, лимфодренирующее, регенераторное, противовоспалительное, энзимостимулирующее, фибринолитическое, активирующее передачу нервных импульсов по периферическому нервному волокну, улучшающее трофику тканей терапевтическое действие.

– Виброакустическая терапия – контактное воздействие на организм человека микровибрациями акустического диапазона частот (20–20000 Гц) амплитудой до 100 микрон. Терапевтическое действие вибротерапии включает увеличение локального крово- и лимфотока, активация гипоталамо-гипофизарной системы, усиление осмотического движения жидкости и нормализацию минерального обмена, противоотечный, противовоспалительный, усиление эффекта противовоспалительных средств, обезболивающий, снижение вязкости крови, усиление обменных процессов, миорелаксирующий, регенераторный, трофическим, миостимулирующий, общеукрепляющий, тонизирующий эффекты.

– Нормобарическая гипокситерапия – метод лечения с применением в качестве лечебного фактора газовой смеси с пониженным содержанием в ней кислорода, дыхание которой чередуется с дыханием воздухом при нормальном атмосферном давлении. В результате данного воздействия терапевтическое действие представлено иммуностимулирующим, сосудорасширяющим, болеутоляющим, спазмолитическим и трофическим эффектами.

Немаловажным аспектом хронического болевого синдрома у детей со спастическими формами детского церебрального паралича (в частности у интеллектуально сохранных) является постоянное его воздействие на психическое состояние пациента, которое в последующем может трансформироваться в тревожное расстройство, депрессию или иные патологии психостатуса [1, 6, 7, 11–13].

Для оптимизации психостатуса и коррекции данных состояний используются различные методики *психотерапии*. Психотерапия предназначена для коррекции лабильности нервных процессов, невротического поведения и дальнейшей выработки системы аутогенной тренировки [1, 13].

При коррекции хронического болевого синдрома свою эффективность показывают такие методики как биоакустическая коррекция, арома-, фито-, климато-, иппо-, канис-, дельфино-, сказко-, музыка-, арт-, песочная, игровая, когнитивно-поведенческая терапии и эрготерапия. В некоторых случаях прибегают к суггестивным методам лечения, которые также показывают положительную динамику (гипноз, медитация, в меньшей степени йога) [1, 13].

Медикаментозное лечение включает в себя следующие группы препаратов: ненаркотические анальгетики и нестероидные противовоспалительные препараты, миорелаксанты, агонисты α_2 -адренорецепторов, бензодиазепины, противосудорожные препараты, антидепрессанты и препараты, предназначенные для пациентов группы паллиативной помощи [1, 14].

– Ненаркотические анальгетики, нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП) используются в качестве средств, которые подавляют синтез и выделение в поврежденных тканях альгогенов. Данная группа препаратов имеют анальгетические, противовоспалительные и антипиретические свойства, которые обусловлены ослаблением синтеза простагландинов из арахидоновой кислоты посредством торможения активности циклооксигеназы как в ЦНС, так и в периферических тканях. Ненаркотические анальгетики и НПВП применяются с целью купирования острого болевого синдрома различного генеза (например, цефалгический синдром, зубная боль, мышечные и суставные боли). В терапии хронического болевого синдрома используются для купирования прорывной боли при волнообразном течении (например, при дисфункции пищеварительной системы, дистонических атаках при смешанных формах ДЦП). В разрезе классического хронического болевого синдрома данный пул препаратов не применяется в связи с выраженным отрицательным влиянием на другие системы органов, в частности желудочно-кишечный тракт [1].

– Миорелаксанты. Для пациентов со спастическими формами детского церебрального паралича миорелаксанты являются препаратами выбора. Уменьшение патологического мышечного напряжения может быть достигнуто при помощи центральных миорелаксантов (например, баклофен, толперизона гидрохлорид) или в результате локального введения в мышцу ботулинического токсина типа А [1, 3].

Баклофен является агонистом ГАМК_B-рецепторов, имеет выраженное антиспастическое и анальгетическое действие посредством угнетения на спинальном уровне вставочных нейронов.

Толперизона гидрохлорид применяется как миорелаксант центрального действия для устранения болезненных мышечных спазмов благодаря мембраностабилизирующему эффекту (блок каналов Na_v1.8). Толперизона гидрохлорид снижает частоту генераций потенциалов действия в сенситизированных ноцицепторах и тормозит повышенную полисинаптическую рефлекторную активность в спинном мозге, таким образом разрывая «порочный круг».

– Агонисты альфа-2-адренорецепторов. Анальгетическое действие этих агонистов связывают с активацией спинальных пресинаптических α_{2A} - и постсинаптических α_{2C} -адренорецепторов, что приводит к ограничению секреции

медиаторов из центральных терминалей ноцицепторов и гиперполяризации мембраны ноцицептивных нейронов через систему G-белков, усиливающих выход K^+ из клетки. Исходя из данных общемировой литературы, в отдельных клинических случаях у детей с ДЦП использовался тизанидин. Однако, в связи с отсутствием мультицентровых исследований в отношении применения данной группы препаратов у детей согласно канонам доказательной медицины, мы не рекомендуем использовать агонисты альфа-2-адренорецепторов с целью купирования болевого синдрома в рутинной клинической практике (за исключением off-label терапии у паллиативной группы пациентов), а отдавать предпочтение другим группам медикаментов [1, 14, 15].

– Бензодиазепины обладают анксиолитическим, снотворным, противосудорожным и миорелаксирующим действием. Действие бензодиазепинов в основном осуществляется за счёт активации ГАМК-бензодиазепинового рецепторного комплекса. Данная группа препаратов используется для устранения чувства страха, тревоги при терапии хронических болевых синдромов [1, 14].

– Антikonвульсанты используются при невропатических болевых синдромах. Данная группа эффективно блокирует эктопическую импульсацию в периферических нервах и патологическую гиперактивность в центральных ноцицептивных нейронах. По механизму действия различают блокаторы Na^{2+} -каналов, блокаторы Ca^{2+} -каналов, агонисты рецепторов ГАМК, изменение метаболизма ГАМК, снижение выделения или изменение метаболизма глутамата. Также немаловажным аспектом в терапии невропатических болевых синдромов является комбинация антikonвульсантов (габапентин) с комплексом витаминов группы В (ко-анальгетик), позволяющая использовать основной препарат в меньшей дозе, тем самым улучшая переносимость лечения и приверженность к нему [1].

– Антидепрессанты. В настоящее время данная группа препаратов нашла широкое применение в лечении различных хронических болевых синдромов. В большинстве случаев используются препараты, механизм которых связан с блокадой обратного нейронального захвата моноаминов в синапсах ЦНС. Развитие анальгетического эффекта связывают с увеличением активности антиноцицептивной системы в результате потенцирования серотонин- и норадренергического торможения ноцицептивных нейронов спинного и головного мозга, частично обезболивающий эффект обусловлен тимолептическим действием. Данную группу препаратов используют после проведения детального психиатрического тестирования [1, 13].

– Наркотические анальгетики, используемые для группы паллиативных пациентов с целью купирования выраженного хронического болевого синдрома (преимущественно неопластического генеза) и улучшения качества жизни. В большинстве клинических случаев данные препараты используются в сочетании с группами, купирующими острый болевой синдром (при наличии прорывного характера боли) и специфическими ко-анальгетиками [1, 15].

Малоинвазивные методы лечения боли включают локальную инъекционную терапию (блокады) с использованием местных анестетиков, кортикостероидов; ортокин-терапию с использованием белка-антагониста рецептора интерлейкина-1; метамерное воздействие по И.А. Скворцову с использованием микродоз церебролизина в сочетании с галантамином, оксibuтиратом натрия, лидазой и прозерином; использование болутинического токсина типа А (БТА). В педиатрической практике применение малоинвазивных методов купирования болевых синдромов крайне diskutabelно, за исключением использования БТА [1, 3, 16].

Инъекции препаратов БТА являются высокоэффективным, безопасным и доказанным методом купирования мышечного гипертонуса и спастичности у детей с ДЦП. В многочисленных научных публикациях продемонстрировано, что использование препаратов БТА эффективно в отношении коррекции локомоторных

функций. Мы согласны с Куренковым А.Л. и его коллегами, что обезболивающие эффекты препаратов БТА у пациентов с ДЦП, вероятно, обоснованы двумя механизмами: опосредованно – из-за снижения спастичности; напрямую – вследствие ингибирования высвобождения нейромедиаторов боли [3]. Стоит отметить, что помимо коррекции болевых синдромов, связанных со спастичностью, ботулинический токсин типа А используется в терапии мигрени и гиперсаливации, которые также встречаются среди детей с ДЦП. В ортопедической практике у данной категории пациентов БТА используют с целью моделирования предстоящего оперативного лечения.

Оперативное лечение при спастических формах детского церебрального паралича делится на две основные группы: нейрохирургические и ортопедохирургические методики. К нейрохирургическому лечению относятся деструктивные нейрохирургические методики (стереотаксическая энцефалотомия; продольная (лонгитудинальная) миелотомия; заднешейная ризотомия; селективная дорсальная ризотомия; нейротомия) и функциональная нейрохирургия (стимуляция мозжечка; стимуляция спинного мозга (шейный отдел, поясничный отдел), использование баклофеновой помпы). К ортопедохирургическому лечению относятся операции на костях, суставах, сухожилиях и мышцах посредством компрессионно-дистракционных методик, костных внутрисуставных и костно-пластических операций [17].

К оперативному лечению прибегают у пациентов со спастическими формами ДЦП только при отсутствии положительной динамики от немедикаментозных и медикаментозных методик.

Заключение

1. Болевой синдром в практике врача-детского невролога остается самой частой причиной обращения пациентов как на амбулаторном, так и на стационарном этапах оказания медицинской помощи. В категории пациентов со спастическими формами детского церебрального паралича болевой синдром имеет преимущественно хронический характер. Купирование боли при ДЦП возможно посредством немедикаментозного, медикаментозного, малоинвазивного и оперативного методов лечения.

2. В большинстве случаев купирование болевого синдрома достижимо немедикаментозными методиками в условиях реабилитационных отделений на одном из четырех уровней оказания медицинской помощи.

3. При отсутствии положительной динамики от проведения реабилитационных мероприятий при терапии болевого синдрома возможно применение медикаментозного лечения, которое будет потенцировать предыдущий этап. Как альтернативные методы лечения рассматриваются малоинвазивные методы.

4. При рефрактерных случаях спастических форм детского церебрального паралича принимается решение о выполнении оперативных методов лечения с целью улучшения качества жизни.

Литература

1. Яхно, Н.Н. Боль. Практическое руководство / под ред. акад. РАН Н.Н. Яхно. – Москва: МЕДпресс-информ, 2022. – 416 с.: ил.
2. Шалькевич, Л.В. Детский церебральный паралич: использование современных классификационных систем / Л.В. Шалькевич // Медицинские новости. – 2021. – №1. – С. 19–23.
3. Куренков, А.Л. Оценка боли, связанной со спастичностью, при детском церебральном параличе и эффективность её лечения препаратом инкобютулотоксин А (обзор литературы) / А.Л. Куренков, Б.И. Бурсагова, А.Р. Артеменко // Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. – 2024. – Т. 16. – №1. – С. 94–101.
4. Херодинов, Б.И. Современные методы реабилитации детей с детским церебральным параличом / Б.И. Херодинов, Л.Б. Куранова // Лечащий врач. – 2019. – №12. – С. 45–48.
5. Аронскинд, Е.В. Технические средства реабилитации при детском церебральном параличе в аспекте постурального менеджмента / Е.В. Аронскинд, Е.Н. Карпова // Медико-социальные проблемы инвалидности. – 2020. – №1. – С. 83–92.

6. Novak, I. State of the evidence traffic lights 2019: systematic review of interventions for preventing and treating children with cerebral palsy / I. Novak [et al.] // *Current Neurology and Neuroscience Reports*. – 2020. – Vol. 20. – 21 p.
7. Houx, L. No pain, no gain? Children with cerebral palsy and their experience with physiotherapy / L. Houx [et al.] // *Annals of Physical and Rehabilitation Medicine*. – 2021. – Vol. 64, Iss. 3. – 7 p.
8. Диамант, И.И. Коррекция двигательных нарушений у детей с детским церебральным параличом с помощью инновационных методик ЛФК / И.И. Диамант, Ю.А. Чуйко // *Вестник Томского государственного педагогического университета*. – 2014. – №1. – С. 136–140.
9. Солопова, И.А. Нейрореабилитация пациентов с детским церебральным параличом / И.А. Солопова [и др.] // *Физиология человека*. – 2015. – Т.41. – №4. – С. 123–131.
10. Karatas, N. Effects of reflexology on child health: a systematic review / N. Karatas, A.I. Dalgic // *Complementary therapies in medicine*. – 2020. – Vol. 50. – 7 p.
11. Физическая и реабилитационная медицина в педиатрии / М.А. Хан [и др.]. – Москва: ГЭОТАР-Медиа, 2022. – 632 с.: ил.
12. Батышева, Т.Т. Возможности применения физиотерапевтических методов лечения в комплексном восстановительном лечении детей с детским церебральным параличом и сопутствующими эпилептическими приступами / Т.Т. Батышева [и др.] // *Детская и подростковая реабилитация*. – 2015. – Т. 25. – №2. – С. 36–42.
13. Пак, Л.А. Альтернативные методы лечения детского церебрального паралича / Л.А. Пак [и др.] // *Кремлевская медицина. Клинический вестник*. – 2017. – Т. 1. – №4. – С. 50–56.
14. Chung, C.-Y. Pharmacotherapy of spasticity in children with cerebral palsy / C.-Y. Chung, C.-L. Chen, A. M.-K. Wong // *Journal of the Formosan Medical Association*. – 2011. – Vol. 110. – №4. – P. 215–222.
15. García-López, I. Off-label and unlicensed drugs in pediatric palliative care: a prospective observational study / I. García-López [et al.] // *Journal of Pain and Symptom Management*. – 2020. – Vol. 60. – №5. – P. 923–932.
16. Теодоридис, Т. Методики спинальных инъекций / Т. Теодоридис, Ю. Кремер; пер. с англ. под ред. проф. С. А. Живолупова. – М.: МЕДпресс-информ, 2021. – 320 с.: ил.
17. Шалькевич, Л.В. Хирургические методы лечения спастичности у детей при детском церебральном параличе: основные положения, показания, эффективность / Л.В. Шалькевич, С.В. Зарецкий // *Медицинская панорама*. – 2005. – №11. – С. 65–69.

PRINCIPLES OF THE THERAPY OF PAIN SYNDROME IN CHILDREN WITH ORTHOPEDONEUROLOGICAL COMPLICATIONS OF SPASTIC FORMS OF CEREBRAL PALSY

Shalkevich L.V.¹, Stashkov A.K.², Yakovlev A.N.²

¹ *EI «Belarusian State Medical University»,*

² *ME «MCCMR of children with psychoneurological diseases»,
Minsk, Republic of Belarus*

Pain syndromes in the practice of a pediatric neurologist are a common thread among many nosologies, which help with is needed both at ambulatory and hospital care. One of the most difficult patients with pain syndrome to manage and most frequently encountered in routine neurological practice are children with spastic forms of cerebral palsy. Nowadays in pain therapy there are four groups of methods: non-drug, drug, minimally invasive and surgical treatment. Non-drug techniques include physical therapy, mechanotherapy, massage, reflexology, positioning using orthopedic devices, hardware physiotherapy, as well as methods targeting to optimize the psychological state. In the absence of positive dynamics, drug therapy is used. It includes non-narcotic analgesics, non-steroidal anti-inflammatory drugs, muscle relaxants, α_2 -adrenergic receptor agonists, benzodiazepines, anticonvulsants, antidepressants and drugs intended for palliative care patients. In unpromising cases they resort to functional neurosurgery.

Keywords: cerebral palsy, pain, children, treatment.

Поступила 16.09.2024

ПРОБЛЕМА БОЛИ У ДЕТЕЙ С ДЕТСКИМ ЦЕРЕБРАЛЬНЫМ ПАРАЛИЧОМ

Шалькевич Л.В.¹, Сташков А.К.², Яковлев А.Н.²

¹ Учреждение образования

«Белорусский государственный медицинский университет»,

² Учреждение здравоохранения

«МГЦМР детей с психоневрологическими заболеваниями»,

г. Минск, Республика Беларусь

Резюме. Детский церебральный паралич (ДЦП) представляет собой симптомокомплекс непрогрессирующих двигательных нарушений, в основе которых лежит повреждение структур центральной нервной системы в перинатальном периоде. Частое сопутствующее нарушение при ДЦП – болевой синдром, который в большинстве случаев является комплексным и неоднородным, и представлен следующими видами болей: боль, ассоциированная с повышенным мышечным тонусом, вынужденным положением тела и контрактурами; боль, обусловленная дисфункцией пищеварительной системы; первичные и вторичные головные боли; ситуационно-обусловленные скелетно-мышечные боли; боль, сопровождающая пролежни; функциональные виды боли. Отсутствие своевременного купирования болевого синдрома со временем приводит к его трансформации в прото- и нейропатические варианты с потерей эффекта от традиционных видов анальгезии. Отсутствие единых принципов купирования болевого синдрома у детей с ДЦП приводит к значительному снижению качества их жизни, уменьшению эффекта проводимых реабилитационных мероприятий и требует, вследствие полимодальности проблемы, участия мультидисциплинарной бригады специалистов в области неврологии, ортопедии, психиатрии, гастроэнтерологии, педиатрии.

Ключевые слова: детский церебральный паралич, болевой синдром, дети.

Введение. Детский церебральный паралич (ДЦП) представляет собой симптомокомплекс ненаследственных псевдопрогрессирующих двигательных нарушений, в основе которых лежат повреждения структур центральной нервной системы (ЦНС) в перинатальном периоде. Как правило, ДЦП сочетается с другими сопутствующими неврологическими нарушениями: снижение интеллектуально-мнестических функций (вплоть до умственной отсталости), нарушение слуха (различные виды тугоухости), зрения (вплоть до амавроза), речи (вплоть до анартрии), наличие судорожных припадков. Кроме поражения нервной системы при ДЦП также страдают скелетно-мышечная, пищеварительная, дыхательная, сердечно-сосудистая, мочеполовая и эндокринная системы [1].

В неврологической практике ДЦП занимает лидирующие позиции в структуре детской инвалидности. Данная патология лежит на стыке медицинских дисциплин: акушерства и гинекологии, педиатрии, неврологии, генетики и является универсальным показателем их совместного реагирования в условиях систем здравоохранения. Распространенность ДЦП незначительно варьируется по всему миру и находится в диапазоне от 1,5 до 7 случаев на 1000 детского населения [1–5]. При этом в клинической картине доминируют спастические формы, достигая 80 % от общего количества пациентов с данной патологией.

Необходимо отметить, что в последние годы количество детей с ДЦП неуклонно растет в связи с развитием технологий выхаживания недоношенных детей и их

дальнейшей курации, усовершенствованием методов родоразрешения. К сожалению, на сегодняшний день не разработан универсальный метод терапии детского церебрального паралича, который полностью бы нивелировал клинические проявления – предпочтение отдается повышению качества жизни и социализации таких детей. Одним из немаловажных факторов в решении вышеописанных задач является релевантная коррекция болевого синдрома.

Целью работы было выявить клинические варианты болевого синдрома при ДЦП и определить ведущие органы и системы, участвующие в его генерации.

Материалы и методы. В ходе проведения работы были использованы данные учреждения здравоохранения «Минский городской центр медицинской реабилитации детей с психоневрологическими заболеваниями» (УЗ «МГЦМР») за 2016–2023 гг.: 1447 пациентов с ДЦП в возрасте от 0 до 17 лет, из них 60,12 % мальчиков и 39,88 % девочек соответственно. В структуре клинических форм ДЦП спастические формы составили 78,7 %, атактическая, гиперкинетическая – 21,3 %. При написании обзора также был выполнен поиск в электронных базах данных: PubMed, eLibrary, Scopus, MEDLINE. Мета-анализу подвергались публикации с 2011 года по 2023 год как отечественных, так и зарубежных авторов. Дополнительно были проанализированы списки литературы из включенных исследований.

Результаты и их обсуждение. В структуре болевого синдрома при ДЦП можно выделить следующие виды боли [6]:

1. Остро возникшая ноцицептивная боль, характерная для травматизации и/или инфекционно-воспалительных процессов в организме.
2. Хроническая волнообразная боль, свойственная гастроинтестинальным нарушениям, локальным или генерализованным повышением мышечного тонуса, ортопедическим патологиям.
3. Центральная нейропатическая боль, связанная с повреждением центральной нервной системы, с трудом поддающаяся терапии.
4. Дисфункциональная боль при отсутствии органического поражения (группа функциональных неврологических расстройств).

У детей с ДЦП (и в последующем у взрослых) превалирует хронический болевой синдром, характер которого находится в прямой зависимости от систем органов, в большей степени вовлеченных в патологический процесс. Однако стоит отметить, что при отсутствии своевременной и должной коррекции острый болевой синдром также способен подвергаться метаморфозам и в долгосрочной перспективе иметь ряд отдаленных последствий, что будет существенно влиять на качество жизни данных пациентов [7].

На основе проведенного анализа данных литературы, мы выделяем следующие группы по генезу болевых нарушений, с возможностью целевого воздействия на определенные паттерны оптимизации качества жизни [8]:

1. *Боли, ассоциированные с повышенным мышечным тонусом, вынужденным положением тела и контрактурами.* В данную рубрику входят клинические симптомокомплексы, которые присущи в той или иной мере каждому пациенту со спастическими формами ДЦП. При этом мышечно-скелетная боль вызвана перенапряжением мышц за счет вынужденных поз и движений (в совокупности со спастической мышечной слабостью), иммобилизацией вследствие сформированных контрактур, сдавлением суставов вследствие дисбаланса возбужденных и расслабленных мышц на фоне нарушенного мышечного контроля. Самыми распространенными по локализации являются боли в шее, спине (в особенности, нижняя часть), бедрах, голених и стопах. Наиболее выражен мышечно-скелетный компонент при двойной гемиплегической форме заболевания. Любое напряжение (в том числе и эмоционально-обусловленное) способно усиливать боль. При этом не

выявлялось связи между распространенностью болевых зон и психологическим статусом пациентов [3, 6–8].

Ключевой патологией, влияющей на качественно-количественный аспект локомоции, является сколиотическое искривление позвоночника. Сколиоз при ДЦП носит нейромышечный характер, характеризуется расстройством проведения нервного импульса и относится к нейропатическим деформациям с поражением первого мотонейрона. Сколиоз у детей с ДЦП приводит не только к затруднениям при вертикализации, но и при рутинном сидении в креслах-каталках, что вызывает трудности с повседневной активностью. Также искривление позвоночника вызывает сильные болевые ощущения в пояснице и ребрах на вогнутой стороне деформации, которые у некоторых пациентов упираются в подвздошную кость. Сколиотическая деформация грудной клетки сопровождается снижением дыхательного объема и приводит в последующем к более частым респираторным патологиям; также в патологический процесс вовлекается кардиоваскулярная и пищеварительная системы [9].

В результате постоянной нагрузки на мышечные цепи у детей со спастическими формами детского церебрального паралича может развиваться вторичный, компенсаторный миофасциальный болевой синдром (МФБС). МФБС – рефлекторный процесс, пусковой момент которого заключается в длительной статической нагрузке мышц минимальной интенсивности (позотоническая, установочная активность, произвольные движения) с последующим разворачиванием сложной патогенетической цепи. Важнейшими ее звеньями являются: искажение проприоцептивной информации в гипертонусе, снижение порога возбудимости афферентного звена, нарушение реципрокных отношений, нарушение тормозных процессов, реализующихся на сегментарном и стволовом уровнях центральной нервной системы, искажение территории двигательной единицы в зоне гипертонуса. Этот комплекс формирует устойчивую патологическую систему, генератором которой является миофасциальный триггерный пункт [10].

Данные патологические состояния диагностируются посредством мануального тестирования с последующей оценкой мышечного тонуса согласно шкале Эшворта, мышечной силы, выявления ограничений активных и пассивных движений в суставах.

2. Боли, ассоциированные с пищеварительной системой. У детей с ДЦП патология, связанная с нарушением функции желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), в большинстве случаев представлена дисфагией, гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью (ГЭРБ), запорами. Данные гастроинтестинальные проявления при длительном воздействии на организм приводят к нарушениям микро- и макроэлементозного, гормонального, а также ферментативного статусов пациентов. В последующем результат метаболических сдвигов представлен явлениями остеопении, снижением иммунитета, а также рядом других осложнений (например, развитием полинейропатии с явлениями нейропатического болевого синдрома, дефицита массы тела или ожирения) [11].

Дисфагия является нарушением оральной (I), фарингеальной (II) и эзофагеальной (III) фаз глотания как изолированного, так и смешанного характера. В основе I фазы лежит невозможность релевантного формирования пищевого комка. Нарушения во II фазе проявляются асинергией актов глотания и дыхания. Патологическим субстратом для развития отклонений в III фазе в виде болей в грудной клетке или эпигастральной области, рвоты являются пептические стриктуры пищевода, диффузный мышечный спазм пищевода. Оптимальным методом диагностики дисфагии является видеофлюороскопия, которая позволяет оценить фазы глотания, выявить асимптоматические аспирации [11].

Гастроэзофагеальный рефлюкс (ГЭР) возникает при непроизвольном ретроградном забросе желудочного содержимого в пищевод. Наиболее часто данная патология у детей с ДЦП возникает в результате следующих причин: нарушение иннервации гладкомышечных клеток ЖКТ (снижение скорости опорожнения желудка, особенности моторики пищевода вследствие дисбаланса в работе нижнего пищеводного сфинктера); мультифокальная или генерализованная спастичность; неправильное позиционирование пациента; невозможность или малая длительность вертикализации; ортопедические нарушения; наличие плохо поддающихся медикаментозному контролю судорожных приступов.

Для верификации ГЭР используют эзофагогастродуоденоскопию (ЭГДС) с целью определения глубины и локализации повреждений слизистой пищевода. При ЭГДС также выполняется биопсия для исключения иных нерефлюксных причин эзофагита (в том числе при длительном рефлюкс-эзофагите с целью исключения перерождения эпителия пищевода – болезнь Барретта). Для определения тактики ведения данных пациентов используется рН-импедансометрия, которая позволяет определить характер рефлюкса. Желудочно-пищеводная сцинтиграфия проводится с целью подтверждения легочной микроаспирации. При наличии периодического гастростаза у детей для исключения кишечной непроходимости проводят рентгеноконтрастное исследование пищевода и желудка с барием и/или УЗИ органов брюшной полости [11].

Запоры у детей со спастическими формами детского церебрального паралича являются одной из самых распространенных причин для обращения к хирургу, гастроэнтерологу. В основе данного состояния лежит поражение как центральных, так и периферических нервных структур: энтеральная нервная система (подслизистое и брыжеечное нервное сплетение) служит координатором кишечной перистальтики и представлена комплексом высокоинтегрированной сети нейронов. Также немаловажным аспектом является алиментарный фактор. В рационе детей с ДЦП, в частности с нарушениями моторных функций 4–5 уровней по GMFCS и дисфагией, преобладает гомогенизированная пища с низким содержанием клетчатки. Нередко у данной группы детей прослеживается дефицит жидкости как результат непроизвольного отказа от жидких форм пищи (наибольшие затруднения при проглатывании), а расширению рациона и увеличению употребления достаточного количества жидкости препятствует страх перед поперхиванием и аспирацией. Помимо поражений со стороны ЦНС и алиментарного фактора в развитии запоров играют роль ортопедические нарушения, снижение интеллектуально-мнестических функций, а также побочные эффекты проводимой терапии (например, миорелаксанты, противосудорожные препараты).

При отсутствии информации по вышеописанным факторам, невозможности исключения вторичного характера запора используют рентгеноконтрастное исследование ЖКТ (пассаж с барием). При необходимости, в результате мультидисциплинарного реагирования невролога, гастроэнтеролога и хирурга, прибегают к ирригографии, толстокишечной манометрии, магнитно-резонансной томографии спинного мозга и биопсии толстой кишки [11, 12].

Стоит отметить, что у детей со спастическими формами ДЦП также выявляются нарушения в стоматологическом статусе (например, нарушение прикуса, локальная болезненность жевательных мышц и другие).

3. Цефалгический синдром. В научных публикациях по болевому синдрому у детей с ДЦП головные боли различного генеза выделены в отдельную категорию, тем не менее статистической обработки по их структуре и распределению среди данной группы пациентов не проводится [8]. По данным динамического наблюдения в условиях психоневрологического отделения для детей с органическим поражением центральной нервной системы и нарушением психики №1 (круглосуточного

пребывания) УЗ «МГЦМР», за время прохождения реабилитации диагностировались следующие первичные виды цефалгий: головные боли напряжения; первичная головная боль при физическом напряжении; в условиях амбулаторного звена родители детей отмечали единичные мигреноподобные пароксизмы.

Исходя из данных динамического наблюдения, также встречались следующие виды вторичных головных болей:

- головная боль, связанная с травмой головы и/или шеи;
- головная боль, связанная с инфекцией;
- головная или лицевая боль, связанная с патологией черепа, шеи, глаз, ушей, носовой полости, пазух, зубов, ротовой полости, других лицевых или шейных структур;
- головная боль, связанная с психическими расстройствами.

В качестве дополнительных обследований при головных болях назначаются офтальмоскопия, компьютерная (КТ) или магнитно-резонансная (МРТ) томография головного мозга для исключения объемных образований, кровоизлияний и диспластических процессов. Допплерографическое исследование сосудов вне- и внутричерепных сосудов позволяет определить состояние магистральных артерий и вен, реактивность сосудистой системы. При подозрении на аневризму или артериовенозную мальформацию головного мозга проводят КТ с внутривенным введением контрастного вещества, МРТ в сосудистом режиме. Острые интенсивные головные боли, особенно сопровождающиеся менингеальными симптомами, являются показанием к проведению спинномозговой пункции с целью исключения субарахноидального кровоизлияния или менингита. Дифференциальную диагностику мигрени с эпилепсией проводят с помощью электроэнцефалограммы [12].

4. Мышечно-скелетные боли, ситуационно-обусловленные. В условиях амбулаторного звена, реабилитационных центров врачи-специалисты часто сталкиваются с жалобами на боли в скелетно-мышечных структурах [3, 6–8]. Данная группа болевых синдромов включает в себя следующие подгруппы, которые встречаются наиболее часто:

– Болевой синдром, обусловленный травматизацией. Данный синдром наиболее актуален для смешанных форм детского церебрального паралича, которые в большинстве случаев сопровождаются нарушением координации движений. Необходимое дообследование назначается врачом-травматологом в зависимости от локализации повреждений.

– Болевой синдром, обусловленный активной реабилитацией. Привычное мышечное напряжение у детей данной группы может восприниматься как мышечные боли, интенсивность активной реабилитации (лечебная физкультура (ЛФК), некоторые физиотерапевтические процедуры) должны подбираться строго индивидуально с учетом неврологического и эмоционально-поведенческого статусов с динамической коррекцией по ходу выполнения плана реабилитации. Немаловажным фактором является мониторинг артериального давления и пульса во время занятий ЛФК, так как данная подгруппа детей нередко испытывает кардиалгии. Необходимое дообследование назначается врачом-кардиологом в зависимости от сопутствующих заболеваний, характера кардиалгий [13].

– Болевой синдром, обусловленный инфекционным процессом. В большинстве случаев клиника представлена классическим инфекционным процессом в сопровождении миалгического и/или суставного болевого синдрома. Необходимое дообследование назначается врачом-педиатром (инфекционистом), реже врачом-ревматологом, при наличии жалоб в постинфекционный период.

5. *Пролежни*. Пролежень – некроз мягких тканей, возникающее вследствие длительного давления в сочетании с нарушением локальной иннервации, микроциркуляции, трофики и сопровождающийся выраженным болевым синдромом. Вероятность развития пролежня у детей с детским церебральным параличом зависит от двух факторов: тяжести заболевания (большинство случаев приходится на 4–5 уровень по GMFCS, группа паллиативной помощи), социального статуса семьи (качество ухода за пациентом). Для профилактики появления пролежней применяют релевантное позиционирование, противопролежневые матрасы, специальные постельные принадлежности, подкладываемые под определенные участки тела. Диагноз пролежня выставляется на основании типичной клинической картины и локализации повреждения. Специальные методы диагностики не требуются [14].

6. *Функциональная боль*. Немаловажным аспектом хронического болевого синдрома у детей с детским церебральным параличом (в частности, у интеллектуально сохранных) является постоянное его воздействие на психическое состояние пациента, которое в последующем может трансформироваться в тревожное расстройство, депрессию или иные патологии психостатуса. Данное воздействие способно как приводить к аггравации, так и дезаггравации, что значительно затрудняет дальнейшее ведения пациента. В диагностировании данных отклонений непосредственное участие принимает врач-психиатр, психолог, дефектолог, которые посредством специализированных шкал способны оценить психостатус, интерпретировать полученные результаты исследований и в последующем скорректировать лечение, при необходимости с использованием психофармакологии [3, 4, 7, 8, 12].

Заключение

1. Болевой синдром у детей с ДЦП в большинстве случаев является комплексным и представлен следующими видами болей: боль, ассоциированная с повышенным мышечным тонусом, вынужденным положением тела и контрактурами; боль, обусловленная дисфункцией пищеварительной системы; головные боли; ситуационно-обусловленные скелетно-мышечные боли; боль, сопровождающая формирование пролежней; функциональные виды боли.

2. Отсутствие своевременного купирования болевого синдрома со временем приводит к его трансформации в прото- и нейропатические варианты с потерей эффекта от традиционных видов анальгезии. Отсутствие единых принципов купирования болевого синдрома у детей с ДЦП приводит к значительному снижению качества их жизни, уменьшению эффекта проводимых реабилитационных мероприятий.

3. На сегодняшний день болевой синдром у детей со спастическими формами ДЦП рассматривается в основном с позиций реабилитации локомоторных нарушений и имеет разрозненные исследования по другим видам болей. Дальнейшее изучение этой проблемы требует участия мультидисциплинарной бригады специалистов в области неврологии, ортопедии, психиатрии, гастроэнтерологии, педиатрии.

Литература

1. Шалькевич, Л.В. Детский церебральный паралич: использование современных классификационных систем / Л.В. Шалькевич // Медицинские новости. – 2021. – №1. – С. 19–23.
2. Мавлянова, З.Ф. Детский церебральный паралич и факторы риска его возникновения / З.Ф. Мавлянова, М.Ш. Ибрагимова // Science and Education. – 2023. – Vol. 4, Iss. 2. – P. 42–47.
3. Богомолова, И.К. Современные клинико-патогенетические аспекты, диагностика и лечение детского церебрального паралича / И.К. Богомолова, Т.Н. Шильникова // Забайкальский медицинский вестник. – 2023. – №3. – С. 68–79.
4. Бугун, О.В. Комплексная реабилитация пациентов с двигательными нарушениями при спастических формах ДЦП / О.В. Бугун [и др.] // Acta Biomedica Scientifica. – 2021. – Т. 6. – №2. – С. 82–91.

5. Македонова, Ю.А. Особенности стоматологического статуса у детей со спастической формой детского церебрального паралича / Ю.А. Македонова [и др.] // Клиническая стоматология. – 2021. – Т. 24. – №2. – С. 44–50.
6. Комшина, К.С. Болевой синдром и коморбидность у взрослых пациентов с детским церебральным параличом: современный взгляд на проблему (обзор) / К.С. Комшина, Е. А. Антипенко // Саратовский научно-медицинский журнал. – 2020. – Т. 16. – №1. – С. 357–359.
7. Nahm, N.J. Management of hypertonia in cerebral palsy / N.J. Nahm, H.K. Graham, M.E. Gormley Jr., A.G. Georgiadis // Current Opinion in Pediatrics. – 2017. – Vol. 29. – 8 p.
8. Vinkel, M.N. Classification of pain in children with cerebral palsy / M.N. Vinkel, G. Rackauskaite, N.B. Finnerup // Developmental Medicine & Child Neurology. – 2022. – Vol. 64. – P. 447–452.
9. Бойко, А.Е. Сколиоз у детей с детским церебральным параличом / А.Е. Бойко, С. Ю. Гуменюк // Молодежь в науке: новые аргументы: III Международный молодежный сборник научных статей; отв. ред.: А. В. Горбенко. – Липецк: Научное партнерство «Аргумент», 2019. – С. 55–60.
10. Канукова, З.В. Комплексное восстановительное лечение миофасциального болевого синдрома у больных с церебральной патологией / З.В. Канукова // Владикавказский медико-биологический вестник. – 2011. – Т. 12. – №9. – С. 78–85.
11. Камалова, А.А. Гастроэнтерологические аспекты ведения детей с детским церебральным параличом (обзор литературы) / А.А. Камалова, Р.Ф. Рахмаева, Ю.В. Малиновская // Русский медицинский журнал. – 2019. – №5. – С. 30–35.
12. 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.
13. Hammam, N. Early indicators of cardiovascular disease are evident in children and adolescents with cerebral palsy / N. Hammam [et al.] // Disability and Health Journal. – 2021. – Vol. 14, Iss. 4. – 7 p.
14. Бидямшин, Р.Р. Осложнения при паллиативных вмешательствах при вывихе бедра у пациентов с ДЦП / Р.Р. Бидямшин, С.С. Леончук, Д.А. Попков // Гений ортопедии. – 2016. – №4. – С. 42–49.

THE PROBLEM OF PAIN SYNDROME IN CHILDREN WITH CEREBRAL PALSY

Shalkevich L.V.¹, Stashkov A.K.², Yakovlev A.N.²

¹ *EI «Belarusian State Medical University»,*

² *ME «MCCMR of children with psychoneurological diseases»,
Minsk, Republic of Belarus*

Cerebral palsy in children is the symptom complex of non-progressive motor disorders, which are based on structure damage of the central nervous system in the perinatal period. A common concomitant disorder of cerebral palsy is pain syndrome, which in most cases is complex and heterogeneous. Syndrome is represented by the following types of pain: pain associated with increased muscle tone, forced body position and contractures; pain associated with the digestive system; primary and secondary headaches; situationally-caused musculoskeletal pain; pain accompanying by bedsores; functional types of pain. In case of the absence of timely treatment pain syndrome over time leads to its transformation into proto- and neuropathic variants with loss of effect from traditional types of analgesia. Absence of unified principles for relieving pain in children with cerebral palsy leads to a significant decrease of their quality of life, decrease of the effect of rehabilitation measures and requires the participation of a multidisciplinary team of specialists in the field of neurology, orthopedics, psychiatry, gastroenterology, pediatrics because of the polymodality of the problem.

Keywords: Cerebral palsy, pain syndrome, children.

Поступила 13.09.2024

НИЗКАЯ ОБЕСПЕЧЕННОСТЬ ВИТАМИНОМ D КАК ФАКТОР РИСКА РАЗВИТИЯ ТУБЕРКУЛЕЗА У ДЕТЕЙ

Яровая Ю.А.¹, Лозовская М.Э.¹, Крылова С.А.¹, Васильева Е.Б.¹,
Мосина А.В.², Егорова И.А.²

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. Учитывая значение дозозависимого воздействия витамина D на регуляцию иммунитета, на базе туберкулезного отделения СПб ГБУЗ ДИБ №3 обследовано 48 детей в возрасте 1–14 лет за 2021–2023 гг, у которых была диагностирована туберкулезная инфекция с положительными реакциями на пробу с АТР и/или IGRA теста при условии отсутствия иммунодефицитных состояний. Определение содержания кальцидиола в сыворотке крови пациентов выявило: недостаточность – в 20,8 %, умеренный дефицит – в 41,7 %, тяжелый дефицит витамина D – в 31,3 % случаев. У обследованных детей при наличии дефицита витамина D (содержание менее 20 нг/мл) вероятность диагностики туберкулеза была выше, чем при его недостаточности и нормальном содержании (OR=7,59 ДИ [1,84–31,34] Se = 0,72; RR =2,51 ДИ [1,09– 5,78] Se= 0,43; F=0,0055; ϕ =0,431).

Ключевые слова: дети, витамин D, латентная туберкулезная инфекция, туберкулез.

Введение. Туберкулез остается одной из напряженных проблем здравоохранения. По данным Всемирной Организации Здравоохранения, в 2022 году в мире заболели туберкулезом 10,6 млн человек, что больше по сравнению с 10,3 млн в 2021 году, при этом заболевание было диагностировано у 7,5 млн человек [1].

В большинстве случаев после заражения ребенка возбудителем туберкулеза возникает состояние латентной туберкулезной инфекции (ЛТИ) без признаков заболевания. В настоящее время установлено, что риск развития туберкулеза наиболее высок в течение первого года инфицирования МБТ (микобактериями туберкулеза), на протяжении оставшейся жизни туберкулез может развиться еще у 5 % людей, составляя в течение всей жизни 10 % [2]. В диагностике и определении активности туберкулезной инфекции ведущее значение принадлежит методам иммунодиагностики, основанным на выявлении ответной реакции организма на антигены ESAT-6, CFP-10, экспрессируемых МБТ при их активном метаболизме. К этим тестам относятся внутрикожная проба с аллергеном туберкулезным рекомбинантным (АТР) и тесты, используемые *in vitro*, основанные на высвобождении интерферона-гамма (IRGA-тесты: T-SPOT.TB, тест QuantiFERON-TB, тест TB-feron).

Среди детей с латентной туберкулезной инфекцией с признаками активности МБТ по результатам тестов с антигенами ESAT-6, CFP-10 выделяют группы риска, в большей степени подверженные заболеванию туберкулезом. К эндогенным факторам риска, способствующим переходу латентной туберкулезной инфекции в активный туберкулез, относятся заболевания и состояния, снижающие иммунитет [2].

Витамин D является витамином и стероидным гормоном, оказывающий широкий спектр действия практически на все органы и системы организма. Одной из наиболее его важных функций является индукция и регуляция иммунного ответа организма [3, 4,

5]. Данный витамин-гормон участвует в осуществлении всех звеньев реакции гиперчувствительности замедленного типа, которая является основополагающей защитой от повреждающего воздействия активно метаболизирующих МБТ [3, 4, 5].

Различают активную и неактивную форму витамина D. Активная форма (кальцитриол, $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$) воздействует на ядерный рецептор данного витамина (VDR), который представлен в клетках всех органов и тканей, в том числе в клетках иммунной системы [4, 6, 7, 8]. Воздействие кальцитриола через VDR-рецепторы приводит к активации клеток с фагоцитарной активностью (дентритных клеток, макрофагов, моноцитов), которые принимают непосредственное участие в распознавании и утилизации возбудителя туберкулеза [6, 7]. Доказано, что витамин D оказывает иммуномодулирующее влияние на деление Т-хелперов, на дифференцирование В-клеток, регуляцию секреции цитокинов, выраженность эффектов интерферона [5, 6, 9]. Особенно важно, что кальцитриол оказывает прямое действие на МБТ путем индукции в моноцитах, макрофагах и нейтрофилах антимикробных пептидов: кателицидина и β -дефензинов, обладающих бактерицидным эффектом [9, 10].

Неактивная форма витамина D – предшественник кальцитриола, кальцидиол ($25(\text{OH})\text{D}$) используется для определения уровня обеспеченности витамином D путем измерения его содержания в сыворотке или в плазме крови. Кальцидиол является лучшим индикатором содержания витамина D в организме, так как имеет длительный период полураспада (около 2–3 недель) и отражает его поступление с пищей, витаминными препаратами и в результате синтеза в коже под влиянием ультрафиолетового излучения [3, 4, 10].

Исследователи отмечают дозозависимое воздействие витамина D на иммунную систему. Выявлена зависимость степени индукции экспрессии VDR рецепторов от уровня кальцидиола в сыворотке крови, корреляция уровней витамина D и цитокинов, дозозависимое воздействие витамина D на синтез рецепторов TLR2/TLR4, что последовательно влияет на выраженность иммунных реакций [7, 8, 9].

Доказано, что при наличии туберкулезной инфекции в организме в случае содержания кальцидиола более 20 нг/мл иммунные клетки с фагоцитарной активностью иницируют собственную экспрессию VDR рецепторов и фермента 1- α -гидроксилазы, тем самым приводят к увеличению выработки кальцитриола, что приводит к активизации синтеза иммунными клетками антимикробных пептидов: кателицидина и β -дефензинов. При уровне кальцидиола в сыворотке крови ниже уровня 20 нг/мл инициации врожденного иммунного ответа не происходит [11].

Недостаточность и дефицит витамина D широко распространены во всем мире [11]. В большинстве случаев даже при полноценной диете потребность в витамине D не обеспечивается полностью. Имеется географическая зависимость обеспеченности населения витамином D, жители северных широт и люди, избегающие солнечного света, особенно относятся к группам риска развития дефицита витамина D. Однако влияние инсоляции не является абсолютным фактором, гарантирующим полную насыщенность витамином D организма [6, 10].

Учитывая дозозависимое воздействие витамина D в организме на инициацию и регулирование противотуберкулезного иммунитета, у ребенка с ЛТИ и признаками активности МБТ по результатам реакций на пробы с АТР и/или IGRA-тестов, снижение обеспеченности данным витамином-гормоном является весомым фактором риска развития туберкулеза. В связи с чем проведение исследования, направленного на определение вероятности развития туберкулеза у детей с ЛТИ с признаками активности туберкулезной инфекции в зависимости от уровня снижения обеспеченности витамином D, является актуальным.

Целью данного исследования было определение обеспеченности витамином D детей с туберкулезной инфекцией и с признаками активности МБТ и вероятности диагностики у них активного туберкулеза с учетом содержания кальцидиола в сыворотке крови.

Материалы и методы. Проведено проспективное одноцентровое исследование на базе туберкулезного отделения СПб ГБУЗ ДИБ №3 48 детей в возрасте 1 год – 14 лет за период 2021–2023 гг. Критерием включения было наличие положительной реакции на пробу с АТР и/или IGRA теста (тест TB-feron). Критериями исключения являлись тяжелые иммунодефицитные заболевания, проведение иммуносупрессивной терапии. Дизайн исследования включал фтизиатрическое обследование и определение содержания витамина D в организме путем измерения уровня кальцидиола в сыворотке крови. Фтизиатрическое обследование проводилось с учетом данных эпидемического анамнеза, результатов клинического обследования, мультиспиральной компьютерной томографии органов грудной полости, бронхоскопического исследования по показаниям, лабораторных, бактериологических и молекулярно-генетических методов детекции МБТ и ДНК МБТ. Клиническое обследование дополнительно включало выявление признаков перенесенного рахита, таких как: расширенная апертура грудной клетки, деформация грудины (ее вдавление, «килевидная грудина»), а также увеличенные лобные, теменные бугры черепа.

Обеспеченность витамином D организма пациентов определяли путем измерения в сыворотке крови концентрации кальцидиола (25(OH)D). Забор крови пациентам проводился утром натощак при первичном обследовании. Уровень содержания 25(OH)D в сыворотке крови оценивался в соответствии с Национальной программой «Недостаточность витамина D у детей» и клиническими рекомендациями по диагностике, лечению и профилактике дефицита витамина D у взрослых: недостаточность витамина D определялась при концентрации кальцидиола в пределах от 20 до 30 нг/мл (от 50 до 75 нмоль/л); умеренно-выраженный дефицит – менее 20 нг/мл до 10 нг/мл (или менее 50 до 25 нмоль/л), тяжелый (выраженный) дефицит витамина D (авитаминоз) – менее 10 нг/мл (или менее 25 нмоль/л) [3, 4]. Кроме того, с целью характеристики минерального гомеостаза у пациентов в сыворотке крови колориметрическим методом определяли количественное содержание макроэлементов, влияющих на метаболизм витамина D: кальция, неорганического фосфора, магния. Референсными интервалами нормальных значений данных элементов были следующие: для концентрации кальция – 2,2–2,65 нг/мл, фосфора – 0,81–1,45 нг/мл, магния – 0,77–1,03 нг/мл. Среди обследованных пациентов мальчиков было 45,8 %, девочек – 54,2 %. Возраст детей от 1 года до 14 лет. Средний возраст детей составил $8,3 \pm 0,5$ лет, медиана – 8,0 лет.

Статистический анализ проводился с помощью программного обеспечения StatSoft STATISTICA, оценка лабораторных показателей включала методы описательной статистики. Количественные показатели были оценены на нормальность распределения с использованием теста Шапиро-Уилка (W). Результаты приведены как среднеарифметические величины с ошибкой среднего арифметического ($M \pm m$). Для оценки статистической значимости категориальных переменных проводился анализ четырехпольных таблиц сопряженности с расчетом показателей отношения шансов (OR), отношения рисков (RR) с 95 % доверительным интервалом, двустороннего критерия Фишера (при уровне значимости $\alpha=0,05$), силу связи между категориальными переменными оценивали с помощью критерия ϕ с Крамера.

Результаты. Обследованные дети в основном были уроженцами Санкт-Петербурга и Ленинградской области – в 70,8 % случаев. Другие регионы и города, из которых прибыли дети, следующие: Астрахань (6,3 % случаев), Ивановская область (4,2 % случаев), Иркутская и Пензенская области, Новосибирск, Омск, Приднестровье,

республики Тыва, Хабаровск (по 2,1 % случаю соответственно), а также страна Таджикистан (4,2 % случаев).

Вакцинированными против туберкулеза были большинство пациентов – 95,8 %, сформирован постпрививочный рубчик – у 71,2 % детей (n=46). Контакт с больными туберкулезом был установлен у 37,5 % детей, Выделение МБТ зарегистрировано у 13 источников заболевания, лекарственная устойчивость возбудителя определена у 6 источников заболевания (n=18).

У 95,8 % пациентов были положительные результаты пробы с АТР, у меньшего количества детей (4,2 % случаев) – положительный результат теста ТВ-Feron при отрицательной реакции на АТР. Гиперергическая чувствительность на АТР наблюдалась в 33,3 % случаев, выраженная – в 45,8 % случаев, средневыраженная – в 16,7 % случаев (n = 48). Оценка динамики туберкулиновой пробы и пробы с АТР до обследования в стационаре показала, что большинство детей (75,0 %) были инфицированы МБТ сроком до одного года, большая длительность туберкулезной инфекции наблюдалась у 20,8 % пациентов, у 4,2 % детей определить время инфицирования МБТ было затруднительно из-за нерегулярно проводимой иммунодиагностики.

Клиническое обследование пациентов выявило следующие остаточные изменения после перенесенного рахита у 37 (77,1 %) пациентов: развернутая апертюра грудной клетки – в 72,9 % случаев, деформация грудины – в 20,8 % случаев, увеличенные лобные бугры – в 2,1 % случаев.

По результатам комплексного фтизиатрического обследования у пациентов были диагностированы активные формы туберкулеза – у 31 ребенка (64,6 %) и латентная туберкулезная – у 17 детей (35,4 %).

Активный туберкулез в 58,1 % случаев был представлен неосложненными ограниченными формами внутригрудной локализации, в 41,9 % случаев – осложненными и диссеминированными формами (данные таблицы 1).

Таблица 1 – Структура клинических форм активного туберкулеза обследованных детей

Клиническая форма туберкулеза	Кол-во пациентов	% случаев
Неосложненные ограниченные формы, в том числе:	18	58,1
• туберкулез внутригрудных лимфатических узлов	9	29,0
• первичный туберкулезный комплекс	7	22,6
• туберкулезный плеврит	1	3,2
• очаговый туберкулез	1	3,2
• инфильтративный туберкулез	1	3,2
Диссеминированные и осложненные формы, в том числе:	13	41,9
• диссеминированные	3	9,7
• осложненные	10	32,3
Всего	31	100

Структура осложнений туберкулеза включала: единичные очаги отсева в легочную ткань (у 7 детей), туберкулез бронха (один пациент), ателектаз (один пациент), сочетание экссудативного плеврита с единичными очагами отсева в легочную ткань (один пациент). Выявление туберкулеза преобладало в фазу продолжающейся кальцинации, что составило 64,5 % случаев, реже наблюдалось

в фазу инфильтрации (29,0 % случаев), инфильтрации и распада (3,2 % случаев) и экссудации (3,2 % случаев).

Оценка концентрации кальцидиола в сыворотке крови пациентов выявила недостаточную обеспеченность витамином D обследованных детей в 93,8 % случаев. В пределах нормальных значений уровень кальцидиола имел место в 6,3 % случаев (у 3-х детей). Недостаточность витамина D была определена у 20,8 %, умеренно-выраженный дефицит – у 41,7 %, тяжелый дефицит – у 31,3 % пациентов. Среднее содержание кальцидиола всех обследованных пациентов составило $14,56 \pm 1,23$ нг/мл. Градация обеспеченности витамином D в зависимости от степени снижения кальцидиола в сыворотке крови детей с туберкулезной инфекцией и признаками активности МБТ представлены в таблице 2.

Таблица 2 – Показатели обеспеченности витамином D обследованных детей

Градация содержания кальцидиола в сыворотке крови	Пациенты с различным уровнем кальцидиола		Уровень кальцидиола в сыворотке крови, нг/мл
	кол-во	%	$M \pm m$
Нормальное содержание и недостаточность витамина D, в том числе	13	27,1	$26,74 \pm 1,58$
• Норма: 30 нг/мл и более	3	6,3	$34,97 \pm 3,22$
• Недостаточность: менее 30 до 20 нг/мл	10	20,8	$24,27 \pm 0,82$
Дефицит витамина D, в том числе:	35	72,9	$10,49 \pm 0,73$
• умеренно-выраженный: менее 20 нг/мл до 10 нг/мл	20	41,7	$14,01 \pm 0,63$
• тяжелый: менее 10 нг/мл	15	31,3	$6,30 \pm 0,52$
Всего	48	100	$14,56 \pm 1,23$

Клиническое обследование выявило у всех детей с тяжелым дефицитом витамина D признаки перенесенного рахита (100,0 % случаев, $n=15$), у пациентов с умеренно-выраженным дефицитом – в 75,0 % случаев ($n = 20$), недостаточностью и нормальным содержанием – у 7 из 13 пациентов.

Содержание макроэлементов крови, влияющих на метаболизм витамина D, у большинства детей отмечалось в пределах нормальных значений: кальция в 87,5 %, фосфора – в 70,8 %, магния – 85,4 % случаев. При этом среднее содержание в сыворотке крови кальция у всех обследованных детей составило $2,45 \pm 0,03$ нг/мл (референсный интервал 2,2–2,65 нг/мл), магния $0,87 \pm 0,02$ нг/мл (референсный интервал 0,77–1,03 нг/мл), фосфора $1,65 \pm 0,04$ нг/мл (референсный интервал 0,81–1,45 нг/мл).

У 3-х детей с тяжелым дефицитом витамина D (20,0 % случаев, $n = 15$) наблюдалось снижение концентрации кальция в сыворотке крови, среднее значение было $2,0 \pm 0,05$ нг/мл. Напротив, у 3-х из 10-ти пациентов с недостаточностью витамина D выявлено умеренное повышение уровня кальция: среднее значение составляло $2,69 \pm 0,01$ нг/мл.

Снижение содержания фосфора в организме наблюдалось у одного из 10-ти детей с недостаточностью витамина D (значение 0,92 нг/мл). Повышение содержания данного микроэлемента отмечалось у 27,1 % пациентов (13 детей) с различным уровнем кальцидиола в сыворотке крови ($n=48$), в том числе с дефицитом у 8 детей,

с недостаточностью – у 2-х детей и у всех 3-х пациентов с нормальным содержанием кальцидиола. Среднее значение в случае повышенного уровня фосфора составило $1,80 \pm 0,11$ нг/мл.

Изменение содержание магния у обследованных детей наблюдалось только в виде умеренного повышения его уровня, в основном у пациентов с дефицитом витамина D – у 6-ти детей (17,1 %, $n=35$), а также у одного из 10-ти детей – с недостаточностью данного витамина ($n=7$), среднее значение его содержания было $0,9 \pm 0,01$ нг/мл.

Выявленные изменения содержания концентрации макроэлементов крови объясняются регуляторными механизмами, поддерживающими уровень витамина D: при умеренном снижении кальцидиола отмечалось незначительное повышение концентрации макроэлементов у части детей вследствие их перераспределения из тканей в кровеносное русло, а при тяжелом дефиците у некоторых пациентов имело место снижение концентрации кальция вследствие истощения его запаса в организме.

Варианты течения туберкулезной инфекции у обследованных детей при различной обеспеченности витамином D представлены в таблице 3.

Таблица 3 – Течение туберкулезной инфекции у обследованных детей при различной обеспеченности витамином D

Течение туберкулезной инфекции у обследованных детей	Уровень кальцидиола в сыворотке крови							
	1 группа (20 нг/мл и более)				2 группа (менее 20 нг/мл)			
	нормальное: 30нг/мл и более		недостаточность: менее 30 – до 20 нг/мл		умеренно- выраженный дефицит: менее 20 нг/мл – до 10 нг/мл		тяжелый дефицит: менее 10 нг/мл	
	п	%	п	%	п	%	п	%
Активные формы туберкулеза, $n=31$, в том числе:			4		13	65,0	14	93,3
• неосложненное течение, $n=18$			4		7	35,0	7	46,7
• осложненные и диссеминированные формы, $n=13$					6	30,0	7	46,7
Латентная туберкулезная инфекция, $n=17$	3		6		7	35,0	1	6,7
Всего, $n=48$	3		10		20	100,0	15	100,0

У 14 детей с тяжелым дефицитом витамина D (93,3 % случаев) был диагностирован активный туберкулез, доля осложненных и диссеминированных форм составила 46,7 % случаев, а ЛТИ была только у одного ребенка. В случае умеренного дефицита данного витамина у 35,5 % детей была выявлена ЛТИ, а у большинства детей диагностирован активный туберкулез (65,0 % случаев), в том числе доля осложненных и диссеминированных форм была 30,0 % случаев. Из 10 пациентов с недостаточностью витамина D у большинства (6 детей) наблюдалась ЛТИ, у 4 детей были выявлены ограниченные неосложненные формы туберкулеза. У всех 3-х детей с нормальным содержанием кальцидиола была диагностирована ЛТИ.

Анализ распределения детей с активным туберкулезом и детей с ЛТИ с признаками активности МБТ при уровне кальцидиола в сыворотке крови 20 нг/мл и

выше (недостаточность или нормальное содержание витамина D) и при его содержании менее 20 нг/мл (дефицит витамина D) определил, что вероятность диагностики активного туберкулеза больше при дефиците витамина D ($F=0,0055$, $\phi_c=0,431$).

Таблица 4 – Вероятность диагностики активного туберкулеза и латентной туберкулезной инфекции у обследованных детей с различной обеспеченностью витамина D

Течение туберкулезной инфекции / содержание кальцидиола в сыворотке крови	Активный туберкулез	ЛТИ	Всего
Содержание кальцидиола менее 20 нг/мл / дефицит витамина D	27 (77,1 %)	8 (22,9 %)	35
Содержание кальцидиола – 20 нг/мл и более / недостаточность и нормальное содержание витамина D	4 (30,8 %)	9 (69,2 %)	13
OR= 7,59 ДИ [1,84–31,34] Se=0,72 RR =2,51 ДИ [1,09–5,78] Se=0,43			

У обследованных пациентов осложненные и диссеминированные формы туберкулеза наблюдались только у детей с дефицитом витамина D (данные таблицы 5)

Таблица 5 – Течение активных форм туберкулеза у детей с различной обеспеченностью витамина D

Течение активных форм туберкулеза / обеспеченность витамином D	Осложненные и диссеминированные формы	Неосложненные формы	Всего
Дефицит витамина D / уровень кальцидиола – менее 20 нг/мл	13 (48,1 %)	14 (51,9 %)	27
Недостаточность и нормальное содержание / уровень кальцидиола – 20 нг/мл и более	–	4	4

Среди детей с дефицитом витамина D, которые переносили активный туберкулез, осложненные и диссеминированные формы занимали 48,1 % ($n=27$), в то время как у детей с недостаточностью и нормальным содержанием витамина D не наблюдались.

Обсуждение результатов. У детей, инфицированных МБТ с положительными реакциями на пробу с АТР и/или IGRA тестов, было выявлено снижение обеспеченности витамином D в 93,8 % случаев. Недостаточность витамина D имела место у 20,8 %, умеренный дефицит – у 41,7 %, тяжелый дефицит – у 31,3 % пациентов. Среднее содержание кальцидиола в сыворотке крови у всех обследованных детей составило $14,56 \pm 1,23$ нг/мл.

У большинства детей содержание макроэлементов крови, влияющих на метаболизм витамина D, было в пределах нормальных значений. Однако у небольшой части пациентов вследствие перенапряжения механизмов поддержания уровня витамина D отмечались незначительные, пограничные колебания кальция, магния и фосфора в сыворотке крови. При недостаточности витамина D более характерно было повышение уровней кальция, магния, фосфора в сыворотке крови, в случае дефицита данного витамина – снижение концентрации кальция, что объясняется истощением его запасов в тканях организма. Следует отметить, что у пациентов не было заболеваний желудочно-кишечного тракта, мочевыделительной, других органов и систем, генетических болезней, которые могли бы влиять на поступление, метаболизм и выведение данного витамина.

У большинства детей (77,1 % случаев) клинически отмечались остаточные изменения после рахита, что свидетельствовало о длительной, предшествующей туберкулезной инфекции, состоянии низкой обеспеченности витамином D. В то же

время длительность инфицирования МБТ пациентов наиболее часто отмечалась до одного года до проведения данного обследования (75,0 % случаев).

Вероятность диагностики активного туберкулеза у обследованных детей с положительной реакцией на АТР и/или IGRA-теста и выявлении дефицита витамина D (умеренного или тяжелого) была выше, чем при его недостаточности и нормальном содержании (OR=7,59 ДИ [1,84–31,34] Se=0,72; RR=2,51 ДИ [1,09–5,78] Se=0,43; F=0,0055; ϕ c=0,431). Обращало внимание, что вероятность диагностики осложненных и диссеминированных форм в случае дефицита витамина D составила 48,15 % и не наблюдалась в случае недостаточности и нормального содержания данного витамина.

Таким образом, определено значение снижения содержания кальцидиола до уровня менее 20 нг/мл, то есть снижения обеспеченности витамином D до его дефицита в развитии активного туберкулеза у детей с туберкулезной инфекцией с признаками активности по результатам пробы с АТР и/или IGRA тестов.

Заключение

1. У обследованных детей с туберкулезной инфекцией и признаками активности МБТ имело место сниженное содержание витамина D в 93,8 % случаев. Среднее содержание кальцидиола в сыворотке крови у пациентов составило $14,56 \pm 1,23$ нг/мл.

2. Недостаточность витамина D выявлена у 20,8 % (среднее содержание $24,27 \pm 0,82$ нг/мл), умеренно-выраженный дефицит – у 41,7 % (среднее содержание $14,01 \pm 0,63$ нг/мл), тяжелый дефицит – у 31,3 % пациентов (среднее содержание $6,30 \pm 0,52$ нг/мл).

3. Наличие остаточных изменений после рахита у большинства пациентов (77,1 % случаев) свидетельствовало о длительности состояния низкой обеспеченности витамином D детей, что предшествовало инфицированию МБТ с признаками активности возбудителя (75,0 % детей были инфицированы МБТ сроком до года).

4. Для большинства обследованных детей было характерно нормальное содержание основных макроэлементов в организме: кальция в 87,5 %, фосфора в 70,8 %, магния в 85,4 % случаев. Среднее содержание в сыворотке крови кальция составило $2,45 \pm 0,03$ нг/мл (референсный интервал 2,20–2,65), магния $0,87 \pm 0,02$ нг/мл (референсный интервал 0,77–1,03), фосфора $1,65 \pm 0,04$ нг/мл (референсный интервал 0,81–1,45).

5. У детей с туберкулезной инфекцией и с признаками активности по пробе с АТР и/или IGRA тестам при наличии дефицита витамина D в организме (содержание кальцидиола менее 20 нг/мл) вероятность диагностики активных форм туберкулеза была выше, чем при недостаточности и нормальном содержании данного витамина (OR= 7,59 ДИ [1,84–31,34] Se = 0,72; RR =2,51 ДИ [1,09–5,78] Se= 0,43; F=0,0055; ϕ c=0,431).

6. Вероятность диагностики осложненных и диссеминированных форм в случае дефицита витамина D составила 48,15 % и отсутствовала в при недостаточности и нормальной содержании данного витамина.

Таким образом, дефицит витамина D (уровень содержания кальцидиола в сыворотке крови менее 20 нг/мл) у детей с туберкулезной инфекцией с признаками активности по результатам пробы с АТР и/или IGRA тестов является значимым эндогенным фактором риска манифестации туберкулеза.

Литература

1. WHO. Global Tuberculosis Report. – 2023. – <https://www.who.int/teams/global-tuberculosis-programme/tb-reports/global-tuberculosis-report-2023>.
2. Фтизиатрия. Национальное руководство / М.И. Перельман (ред.). – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2007. – 512 с. – Режим доступа: https://www.studmed.ru/view/perelman-miglav-red-ftiziatrya-nacionalnoe-rukovodstvo_1c01b5d26f3.html.

3. Недостаточность витамина D у детей / А.А. Баранов, Л.К. Тутельян, Л.К. Мошетьева (ред.) // Национальная программа. Союз педиатров России. – М.: ПедиатрЪ; 2018. – 96 с. – Режим доступа: https://library.mededtech.ru/rest/documents/D01783/?anchor=paragraph_u531q.
4. Пигарова, Е.А., Рожинская, Л.Я., Белая, Ж.Е., Дзеранова, Л.К., Каронова, Т.Л., Ильин, А.В., Мельниченко, Г.А., Дедов, И.И. Клинические рекомендации Российской ассоциации эндокринологов по диагностике, лечению и профилактике дефицита витамина D у взрослых / Е.А. Пигарова [и др.] // Проблемы Эндокринологии. – 2016. – 62(4):60–84. – <https://doi.org/10.14341/probl201662460-84>.
5. Baeke, F., Takiishi, T., Korf, H., Gysemans, C., Mathieu, C. Vitamin D: modulator of the immune system / F. Baeke [et al.] // *Curr Opin Pharmacol.* – 2010, Aug. – 10(4):482–96. – doi: 10.1016/j.coph.2010.04.001. Epub 2010 Apr 27. PMID: 20427238.
6. Мальцев, С.В. Современные данные о витамине D – метаболизм, роль в организме, особенности применения в практике врача / С.В. Мальцев // *Практическая медицина.* – 2020. – 18(4):8–22. – <https://doi.org/10.32000/2072-1757-2020-4-8-22>.
7. Hewison, M., Freeman, L., Hughes, S.V., Evans, K.N., Bland, R., Eliopoulos, A.G. Differential regulation of vitamin D receptor and its ligand in human monocyte-derived dendritic cells/ M. Hewison [et al.] // *Journal Immunol.* – 2003, Jun 1. – 170(11):5382–90. – <https://doi.org/doi: 10.4049/jimmunol.170.11.5382>.
8. Joseph, R.W., Bayraktar, U.D., Kim, T.K., John, S.L.S., Popat, U., Khalili, J. Vitamin D receptor upregulation in alloreactive human T cells / R.W. Joseph [et al.] // *Human Immunology.* – 2012, Jul. – 73(7):693–8. – <https://doi.org/doi: 10.1016/j.humimm.2012.04.019>.
9. Von Essen, M.R., Kongsbak, M., Schierling, P., Olgaard, K., Ødum, N., Geisler, C. Vitamin D control T cell antigen receptor signaling and activation of human T cells / M.R. Von Essen [et al.] // *Nature Immunology.* – 2010, 11 (4): 334–339. – <https://doi.org/doi:10.1038/ni.1851>.
10. Ланец, И.Е., Гостищева, Е.В. Современные взгляды на роль витамина D в организме человека. Научное обозрение / И.Е. Ланец, Е.В. Гостищева // *Медицинские науки.* – 2022. – 5:39–45. – Режим доступа: <https://science-medicine.ru/ru/article/view?id=1288>.
11. Cesareo, R., Attanasio, R., Caputo, M., Castello, R., Chiodinet, I., Falchetti, A. Italian association of clinical endocrinologists (AME) and Italian chapter of the American association of clinical endocrinologists (AACE) position statement: clinical management of vitamin D deficiency in adults / R. Cesareo [et al.] // *Nutrients.* – 2018, Apr 27. – 10(5): 546. – <https://doi.org/doi: 10.3390/nu10050546>.

LOW VITAMIN D PROVISION AS A RISK FACTOR FOR DEVELOPMENT OF TUBERCULOSIS IN CHILDREN

**Yarovaya Yu.A.¹, Lozovskaya M.E.¹, Krylova S.A.¹,
Vasilyeva E.B.¹, Mosina A.V.², Egorova I.A.²**

*Saint-Peterburg State Pediatric Medical University,
²City Children's Infectious Hospital №3,
Saint-Petersburg, Russian Federation*

Considering the importance of the dose-dependent effect of vitamin D on the regulation of immunity, 48 children aged 1–14 years were examined at the tuberculosis department of St. Petersburg Children's Infectious Hospital No. 3 in 2021–2023, who were diagnosed with tuberculosis infection with positive reactions to the RTA test and/or IGRA test, provided that there were no immunodeficiency states. Determination of the calcidiol content in the blood serum of patients revealed: deficiency – in 20.8 %, moderate deficiency – in 41.7 %, severe deficiency of vitamin D – in 31.3 % of cases. In the examined children with vitamin D deficiency (content less than 20 ng/ml), the probability of diagnosing tuberculosis was higher than with its insufficiency and normal content (OR= 7,59 ДИ [1,84–31,34] Se = 0,72; RR =2,51 ДИ [1,09–5,78] Se= 0,43; F=0,0055; ϕ c=0,431).

Keywords: children, vitamin D, latent tuberculosis infection, tuberculosis.

Поступила 22.08.2024

УДК 616.28-008.14:616.596-007.17]-02-056.7-053.31

<https://doi.org/10.63030/2307-4795/2024.17.G.01>

АУТОСОМНО-ДОМИНАНТНЫЙ СИНДРОМ ГЛУХОТЫ-ОНИХОДИСТРОФИИ У НОВОРОЖДЕННОГО (КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ)

Голубева С.В.^{1,2}, Лемешко Ю.И.^{2,3}, Сушевский А.Б.³, Чепрасова М.М.¹,
Ерёмина Е.А.¹, Дегтярева Е.В.³, Таланова И.А.³

¹ Государственное учреждение

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

² Учреждение образования «Белорусский государственный медицинский университет»,

³ Учреждение здравоохранения «5-я городская клиническая больница»,

Минск, Республика Беларусь

Резюме. Аутосомно-доминантный синдром глухоты-ониходистрофии (DDOD – dominant deafness onychodystrophy syndrome) относится к группе редких мультисистемных генетических заболеваний. Типичными симптомами являются врожденная нейросенсорная тугоухость, ониходистрофия, гипоплазия дистальных фаланг и трехфаланговые большие пальцы. В статье представлен клинический случай синдрома DDOD, диагностированного у новорожденного.

Ключевые слова: нейросенсорная тугоухость, глухота, ониходистрофия, аутосомно-доминантный тип наследования, ген ATR6V1B2, новорожденный.

Введение. Врожденные пороки развития ногтей и пальцев могут быть как изолированными находками, так и связанными с генетическими синдромами. При сочетании аномалий ногтей с нейросенсорной тугоухостью необходимо заподозрить возможную связь между этими состояниями, поскольку кожа, ногти, и перепончатый лабиринт внутреннего уха происходят из эмбриональной эктодермы [1]. Группа синдромов глухоты-ониходистрофии включает генетически различные варианты как с аутосомно-доминантным, так и аутосомно-рецессивным типом наследования. Доминантные формы представлены синдромами доминантной врожденной глухоты и ониходистрофии (DDOD – dominant deafness, onychodystrophy) и синдромом Циммермана-Лабанда (ZLS – Zimmermann-Laband syndrome), проявляющимся глухотой, ониходистрофией, гипертрофией десен, грубыми чертами лица, гипертрихозом и умственной отсталостью. Рецессивную форму представляет синдром глухоты-ониходистрофии-остеодистрофии-умственной отсталости-судорог (DOORS – deafness, onychodystrophy, osteodystrophy, and mental retardation syndrome), который также включает глухоту и ониходистрофию, но характеризуется более тяжелым течением, дистрофией костей, судорогами и тяжелым интеллектуальным дефицитом [2, 3].

Основными клиническими характеристиками DDOD синдрома являются следующие признаки: нейросенсорная тугоухость или глухота, ониходистрофия (деформация, истончение, гипоплазия ногтевых пластинок или полное их отсутствие).

Часто в составе синдрома описывается трехфаланговый большой палец кисти. У некоторых пациентов описаны брахидактилия, конические гипопластичные зубы или олигодонтия. В отдельных случаях наблюдались синдактилия, незначительные лицевые дисморфии (легкий глазной гипотелоризм, глубоко посаженные глаза и гипоплазия средней части лица). В отличие от синдрома DOORS пациенты с DDOD-синдромом имеют нормальное когнитивное развитие [4].

На сегодняшний день распространенность DDOD синдрома не известна. По данным некоторых авторов, возникновение данного синдрома в некоторых случаях обусловлено гетерозиготными мутациями в гене ATP6V1B2 (8p21.3), кодирующем вакуолярную АТФ-азу. Точно не известно, существует ли генетическая гетерогенность, так как не для всех выявленных случаев проводилось молекулярно-генетическое тестирование. Однако у некоторых пациентов с четко обозначенными клиническими чертами синдрома DDOD, мутации в гене ATP6V1B2 не были выявлены, что может свидетельствовать об обратном [5, 6].

Цель работы: представить клинический случай DDOD-синдрома у новорожденного ребенка с целью ранней диагностики и повышения качества медико-генетического консультирования.

Материалы и методы. Клинические, лабораторные, инструментальные данные пробанда К. 2024 г.р.; результаты цитогенетического и молекулярно-генетического обследования; генеалогические данные; аудиологические тесты; медико-генетическое консультирование.

Результаты и их обсуждение. Ребенок от 1 беременности, протекавшей на фоне микоплазмоза во 2-м триместре. Роды преждевременные, оперативные по показаниям со стороны плода (преждевременный разрыв околоплодных оболочек, острая гипоксия) в сроке гестации 234 дня. Родилась недоношенная девочка К. с очень низкой массой тела при рождении, маленькая к сроку гестации, с оценкой по шкале Апгар – 8/8 баллов. Показатели физического развития новорожденной девочки: масса тела – 1350 г (-1,49 SD), длина тела – 38 см (-2,52 SD), окружность головы – 30 см (-0,64 SD). В раннем неонатальном периоде наблюдались синдром дыхательных расстройств и дыхательная недостаточность, которые были купированы.

В общем анализе крови все показатели соответствовали нормативным. В биохимическом анализе крови наблюдалась гипопроотеинемия, гипоальбуминемия, снижение уровней креатинина и мочевины: общий белок 39,1 г/л (референсные значения 41–63 г/л), альбумин 26,85 г/л (референсные значения 38–54 г/л), креатинин 24,9 мкмоль/л (референсные значения 35–82 мкмоль/л), мочевина 1,42 ммоль/л (референсные значения 1,8–6,4 ммоль/л). Другие биохимические показатели (билирубин, АСТ, АЛТ, электролиты) не имели отклонений. Кислотно-основное состояние и газовый состав крови, коагулограмма, общий анализ мочи без особенностей. На протяжении первых трех суток жизни отмечались эпизоды гипогликемии со снижением концентрации глюкозы капиллярной крови до 2,36 ммоль/л, требующие проведения лечебных мероприятий.

По результатам эхокардиографии диагностирован множественный дефект межпредсердной перегородки, врожденная особенность строения хордального аппарата митрального клапана.

По данным нейросонографии выявлены очаговые субэпендимальные образования, эхографически не типичные для перивентрикулярных кровоизлияний, очаговое образование в проекции латерального угла переднего рога правого бокового желудочка, мелкие субэпендимальные псевдокисты с обеих сторон, кисты сосудистых сплетений. Были отмечены особенности строения и взаиморасположения боковых желудочков (тела и затылочные рога имеют параллельный ход, удлинены затылочные рога, фрагментировано расширен левый височный рог).

По результатам ультразвукового исследования органов брюшной полости и почек патологии не выявлено.

Проведен аудиологический скрининг, результат «Не прошел», факторы риска – хроническая двусторонняя нейросенсорная тугоухость у матери.

Клинический осмотр и обследование выявили следующие очевидные проявления: особенности пальцев кистей и стоп в виде выраженной гипоплазии дистальных фаланг II–V пальцев на кистях и I–V на стопах; удлиненные трехфаланговые I пальцы обеих кистей; резко выраженная гипоплазия II-х пальцы стоп, преимущественно за счет дистальных фаланг; дистрофия и гипоплазия ногтевых пластинок кистей и стоп; анонихия I и V пальцев кистей и II-х пальцев стоп (рисунок 1 – В, Г, Д). Отмечены врожденные особенности лица, такие как глазной гипотелоризм, запавшее переносье, глубоко посаженные глаза. При рентгенологическом исследовании установлены гипоплазия дистальных фаланг пальцев и трехфаланговые первые пальцы кистей. По результатам аудиологических тестов в неонатальном периоде и углубленного сурдологического обследования в течение первого месяца жизни установлена врожденная нейросенсорная двухсторонняя тугоухость. Генеалогические данные пробанда были отягощены наличием тугоухости у обоих родителей. Кроме врожденной двусторонней тугоухости, обследование отца ребенка не выявило дополнительных клинических признаков, свидетельствующих о «синдромальной» патологии. Мать имела такие же, как у ребенка пороки и особенности кистей, стоп (рисунок 1 – А, Б) и лица в сочетании с врожденной двусторонней тугоухостью. Интеллектуально оба родителя сохранены.



Рисунок 1 – Ониходистрофия кистей и стоп, гипоплазия дистальных фаланг кистей и стоп, трехфаланговый 1 палец кисти: А – кисти матери пробанда, трехфаланговый 1 палец, Б – стопы матери пробанда, В – стопы пробанда, Г – кисть пробанда, Д – трехфаланговый 1 палец пробанда

Цитогенетическое обследование пробанда проводилось в связи с множественными врожденными пороками развития (порок сердца, пороки кистей и стоп). По его результатам установлен нормальный женский кариотип (46, XX). Учитывая врожденную тугоухость у обоих родителей с целью исключения наиболее частой рецессивно наследуемой формы «несиндромальной» тугоухости, ассоциированной с мутациями в гене GJB2, было проведено молекулярно-генетическое тестирование на наличие мутаций в этом гене всем членам семьи. По результатам молекулярно-генетического исследования у пробанда установлено гетерозиготное носительство мутации 35delG в гене GJB2, у отца – гомозиготное носительство той же мутации в том же гене, у матери мутации не диагностированы. Молекулярно-генетическая диагностика на предмет мутаций в гене ATP6V1B2 не проводилась в связи с ограничением лабораторных возможностей. Проведена дифференциальная диагностика с синдромами: Циммермана–Лабанда (ZLS – Zimmermann–Laband syndrome); глухоты-ониходистрофии-остеодистрофии-умственной отсталости-судорог, (DOORS – deafness, onychodystrophy, osteodystrophy, and mental retardation syndrome). Полученные результаты обследования были обобщены и проанализированы. На основании результатов комплексного обследования был выставлен диагноз: синдром доминантной врожденной глухоты и ониходистрофии (DDOD – dominant deafness, onychodystrophy), mat (унаследованный от матери). Семейой проведено медико-генетическое консультирование.

Заключение. DDOD – редкое заболевание, диагностика которого основывается на наличии характерных проявлений, и может быть распознано клинически. Данное заболевание не представляет угрозы для жизни. Основное влияние на качество жизни оказывает нейросенсорная тугоухость. Ключевыми клинико-генеалогическими отличиями синдрома доминантной врожденной глухоты и ониходистрофии (DDOD – dominant deafness, onychodystrophy) от синдрома Циммермана–Лабанда (ZLS – Zimmermann–Laband syndrome) являются отсутствие умственной отсталости, гипертрофии десен и гипертрихоза, хотя генеалогически оба состояния имеют доминантный тип родословной. Основные отличительные особенности синдрома глухоты–ониходистрофии–остеодистрофии–умственной отсталости–судорог (DOORS – deafness, onychodystrophy, osteodystrophy, and mental retardation syndrome) клинически и генеалогически очевидны – это тяжелое течение с судорожными состояниями, остеодистрофия, рецессивный тип родословной. Дополнительно в ходе обследования у пробанда установлено гетерозиготное носительство унаследованной от отца рецессивной мутации 35delG в гене GJB2, ассоциированной с «несиндромальной» тугоухостью, часто встречающейся в белорусской популяции. Уточнена генетическая природа тугоухости у отца пробанда, гомозиготная мутация 35delG в гене GJB2. Эти данные могут использоваться отсрочно при определении программы пренатальной диагностики для пробанда.

Установление нозологической формы редкого заболевания позволило уточнить прогноз и риск заболевания в семье, а также сузить объем лабораторного тестирования при необходимости подтверждения диагноза молекулярно-генетическими методами в рамках планирования объема и методов пренатальной диагностики.

Представленный клинический случай демонстрирует важность мультидисциплинарного подхода, комплексной оценки полученных в ходе исследования данных для диагностики редких формы заболеваний в целях повышения качества оказания медицинской помощи и генетического консультирования.

Литература

1. Vind-Kezunovic, D., Topping, P.M. A Danish family with dominant deafness-onychodystrophy syndrome / D. Vind-Kezunovic, P.M. Topping // J Dermatol Case Rep. – 2013, Dec 30. – 7(4):125-8. – doi: 10.3315/jdcr.2013.1158. PMID: 24421866; PMCID: PMC3888782.

2. Danarti, R., Rahmayani, S., Wirohadidjojo, Y.W., Chen, W. Deafness, onychodystrophy, osteodystrophy, mental retardation, and seizures (DOORS) syndrome: a new case report from Indonesia and review of the literature / R. Danarti [et al.] // *Eur J Dermatol.* – 2020, Aug 1. – 30(4):404–407. – doi: 10.1684/ejd.2020.3850. PMID: 32969800.
3. Beauregard-Lacroix, E., Pacheco-Cuellar, G., Ajeawung, N.F., Tardif, J., Dieterich, K., Dabir, T., Vind-Kezunovic, D., White, S.M., Zadori, D., Castiglioni, C., Tranebjærg, L., Tørring, P.M., Blair, E., Wisniewska, M., Camurri, M.V., van Bever, Y., Molidpere, S., Taylor, J., Dionne-Laporte, A., Sisodiya, S.M., Hennekam, R.C.M., Campeau, P.M. DOORS syndrome and a recurrent truncating ATP6V1B2 variant / E. Beauregard-Lacroix [et al.] // *Genet Med.* – 2021, Jan. – 23(1):149-154. – doi: 10.1038/s41436-020-00950-9. Epub 2020 Sep 2. Erratum in: *Genet Med.* 2021 Jan;23(1):237. doi: 10.1038/s41436-020-00969-y. PMID: 32873933.
4. Menendez, I., Carranza, C., Herrera, M., Marroquin, N., Foster, J. 2nd, Cengiz, F.B., Bademci, G., Tekin, M. Dominant deafness-onychodystrophy syndrome caused by an ATP6V1B2 mutation / I. Menendez [et al.] // *Clin Case Rep.* – 2017, Feb 8. – 5(4):376-379. – doi: 10.1002/ccr3.761. PMID: 28396750; PMCID: PMC5378843.
5. Gao, X., Dai, P., Yuan, Y.Y. Genetic architecture and phenotypic landscape of deafness and onychodystrophy syndromes / X. Gao [et al.] // *HumGenet.* – 2022, Apr. – 141(3–4):821–838. – doi: 10.1007/s00439-021-02310-2. Epub 2021 Jul 7. PMID: 34232384.
6. Li, Y., Xiong, J., Zhang, Y., Xu, L., Liu, J., Cai, T. Case Report: Exome Sequencing Identified Variants in Three Candidate Genes From Two Families With Hearing Loss, Onychodystrophy, and Epilepsy / Y. Li [et al.] // *Front Genet.* – 2021, Nov 29. – 12:728020. – doi: 10.3389/fgene.2021.728020. PMID: 34912366; PMCID: PMC8667665.

DOMINANT DEAFNESS-ONYCHODYSTROPHY SYNDROME IN A NEWBORN (CLINICAL CASE)

**Golubeva S.V.^{1,2}, Lemeshko Yu.I.^{2,3}, Sushchevsky A.B.³, Cheprasova M.M.¹,
Yeromina E.A.¹, Degtyareva E.V.³, Talanova I.A.³**

¹*State institution «Republican Scientific and Practical Centre
«Mother and Child»,*

²*Belarusian State Medical University,*

³*Health care institution «5th City Clinical Hospital»,
Minsk, Republic of Belarus*

Autosomal dominant deafness onychodystrophy syndrome (DDOD – dominant deafness onychodystrophy syndrome) belongs to a group of rare multisystem genetic diseases. Typical symptoms are congenital sensorineural hearing loss, onychodystrophy, brachydactyly, and triphalangeal thumbs. The article presents a clinical case of DDOD in a child diagnosed during the neonatal period.

Keywords: sensorineural hearing loss, deafness, onychodystrophy, autosomal dominant inheritance, gen ATP6V1B2, newborn.

Поступила 30.09.2024

**СЕМЕЙНЫЙ СЛУЧАЙ ТОЧЕЧНОЙ ХОНДРОДИСПЛАЗИИ
КОНРАДИ–ХЮНЕРМАНА:
КЛИНИЧЕСКИЕ И МОЛЕКУЛЯРНО-ГЕНЕТИЧЕСКИЕ
ОСОБЕННОСТИ**

**Гусина А.А., Румянцева Н.В., Зобикова О.Л.,
Пашук С.Н.**

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

Резюме. Точечная хондродисплазия – клинически и генетически гетерогенная группа заболеваний, характеризующихся аберрантным окостенением, что рентгенологически проявляется зернистостью (puncta), которая локализуется в области эпифизов длинных трубчатых костей, костей запястья, предплюсны, таза, тел позвонков, реже вовлекаются череп, грудина, ребра, пяточные кости. Зернистость носит транзиторный характер и спонтанно исчезает на первой декаде жизни. Точечная хондродисплазия Конради–Хюнермана встречается с частотой – 1:400000 девочек (летальна для гемизиготных лиц мужского пола), проявляется характерными изменениями со стороны скелета, кожи и зрительного анализатора. Представленное наблюдение заболевания иллюстрирует семейную вариабельность клинических проявлений, а также возможности клинической и молекулярно-генетической пре- и постнатальной диагностики этой редкой формы скелетной дисплазии.

Ключевые слова: точечная хондродисплазия Конради–Хюнермана, ген EBP, наследственные дефекты синтеза холестерина.

Введение. Точечная хондродисплазия (chondrodysplasia punctate) – гетерогенная группа скелетных дисплазий, которая характеризуется аномальным окостенением, что рентгенологически проявляется зернистостью с локализацией в области эпифизов длинных трубчатых костей, окружающих сустав мягких тканей, позвоночника, трахеи, черепа, грудины и ребер. Эта зернистость является преходящей и самостоятельно исчезает на первом десятилетии жизни [1]. Точечная хондродисплазия может быть проявлением наследственных нарушений обмена веществ, хромосомных аномалий, фетального алкогольного синдрома, варфариновой эмбриопатии, дефицита витамина К и аутоиммунных заболеваний (например, системной красной волчанки) у матери. В этиологической классификации точечных хондродисплазий, предложенной Irving и соавт., выделяют несколько групп, которые представлены в таблице 1 [1, 2].

Таблица 1 – Этиологическая классификация точечных хондродисплазий

Название, #MIM	Ген	Тип наследования*
Группа 1. Точечные хондродисплазии, обусловленные наследственными дефектами обмена веществ		
Группа 1а. Точечные хондродисплазии, обусловленные нарушениями биогенеза или функций пероксисом		
Ризомелическая точечная хондродисплазия, тип 1 MIM 215100	PEX7	AP
Ризомелическая точечная хондродисплазия, тип 2, MIM 222765	GNPAT	AP
Ризомелическая точечная хондродисплазия, тип 3, MIM 600121	AGPS	AP
Ризомелическая точечная хондродисплазия, тип 5, MIM 616716	PEX5	AP
Синдром Целвегера, MIM 214100, 614866, 614882, 202370, 614862, 614870, 614859, 614883	PEX1 PEX2 PEX3 PEX5 PEX6 PEX10 PEX12 PEX13	AP
Группа 1б. Точечные хондродисплазии, обусловленные аномалиями синтеза холестерина		
Дисплазия Гринберга, MIM 215140	LBR	AP
Синдром Конради–Хюнерманна, MIM 302960	EBP	ХсцД
CHILD-синдром, MIM 308050	NSDHL	ХсцД
Группа 1с. Точечные хондродисплазии, обусловленные другими наследственными дефектами обмена веществ		
Муколипидоз II, MIM 252500	GNPTAB	AP
Мукополисахаридоз III, MIM 252900, 252920, 610453, 252940	SGSH NAGLU HGSNAT GNS	AP
GM1-ганглиозидоз, MIM	GLB1	AP
Множественная недостаточность сульфатаз, MIM 272200	SUMF1	AP
Группа 2. Точечные хондродисплазии, обусловленные нарушением метаболизма витамина К		
Варфариновая эмбриопатия	–	Не наследуется
Фенитоиновая эмбриопатия	–	Не наследуется
Дефицит витамина К у матери	–	Не наследуется
Комбинированный дефицит витамин К-зависимых факторов свертывания, тип 1, MIM 277450	GGCX	AP
Комбинированный дефицит витамин К-зависимых факторов свертывания, тип 2, MIM 607473	VKORC1	AP
Х-сцепленная точечная хондродисплазия, тип 1 с брахителефалангией, MIM 302950	ARSE	ХсцР
Синдром Кейтеля, MIM 245150	MGP	AP
Точечная хондродисплазия при аутоиммунных заболеваниях у матери**	–	Наследственная предрасположенность?
Группа 3. Точечные хондродисплазии, обусловленные хромосомными аномалиями		
Трисомия 21		
Трисомия 18		
Трисомия 9		
Моносомия X		
Группа 4. Точечные хондродисплазии, обусловленные воздействием тератогенных факторов		
Цитомегаловирусная эмбриопатия	–	Не наследуется
Краснушная эмбриопатия	–	Не наследуется
Фетальный алкогольный синдром	–	Не наследуется
Группа 5. Точечные хондродисплазии неизвестной этиологии		
Точечная хондродисплазия с брахителефалангией, MIM 602497	?	А?
Точечная хондродисплазия с аутосомно-доминантным типом наследования, MIM 118650	?	АД
Точечная хондродисплазия, тибиа-метакарпальный тип, MIM 118651	?	АД?, AP?
Дисплазия Астли–Кендалла	?	AP
Дисплазия Пакман	?	AP?

*AP – аутосомно-рецессивный, ХсцР – Х-сцепленный рецессивный, АД – аутосомно-доминантный, ХсцД – Х-сцепленный доминантный, ** – механизм возникновения точечной хондродисплазии у детей, матери которых страдают аутоиммунными заболеваниями не установлен. Гипотеза о возможной роли нарушения обмена витамина К была высказана в связи со сходством клинических проявлений, наблюдаемых у таких детей, и симптомов Х-сцепленной точечной хондродисплазии типа 1.

Клинические и рентгенологические признаки различных заболеваний из группы точечных хондродисплазий, а также подходы к дифференциальной диагностике этих состояний подробно изложены Irving и соавторами, а также Spranger и соавторами [1, 2].

Точечная хондродисплазия Конради–Хюнермана (Conradi-Hünemann Syndrome, Conradi-Hünemann-Happle Syndrome, X-сцепленная доминантная точечная хондродисплазия 2 типа, MIM # 302960) обусловлена мутациями с утратой функции в гене EBP и встречается с частотой – 1:400000, 95 % пациентов – девочки [3]. Характерные клинические проявления заболевания включают задержку роста/низкорослость, черепно-лицевые дисморфии (выступающий лоб, плоское переносье, гипоплазию средней части лица), chondrodysplasia punctata, ризомелическое укорочение конечностей, часто ассиметричное, сколиоз, постаксиальную полидактилию. У новорожденных отмечают шелушащуюся эритематозную пятнистую или линейную сыпь с распределением по линиям Блашко либо диффузную эритродермию, которые спустя несколько недель или месяцев замещают пигментные аномалии (гипо- или гиперпигментация) и участки атрофии кожи, особенно в области волосяных фолликулов – фолликулярная атрофодермия. Волосы на голове пациентов грубые, тусклые, с участками рубцовой алопеции, брови и ресницы – редкие, ногти – уплощенные и ломкие, однако патологические изменения зубов не характерны. Со стороны органа зрения часто описывают катаракту, микрофтальмию, микрокорнеа. Интеллект пациентов, как правило, не страдает.

Мутации с утратой функции гена EBP приводят к гибели гемизиготных плодов мужского пола в период внутриутробного развития. Клинические проявления хондродисплазии Конради–Хюнермана у мальчиков были описаны в редких случаях постзиготического мозаицизма по таким аллелям и у лиц с кариотипом 47XXY.

Гипоморфные варианты в гене EBP у лиц мужского пола приводят к развитию MEND (Male EBP disorder with neurologic defects) синдрома, для которого характерны задержка развития/умственная отсталость, пороки развития центральной нервной системы, черепно-лицевые дисморфии, врожденные аномалии развития скелета и мочеполовой системы. Точечная хондродисплазия при этом заболевании не описана. Женщины-носители таких аллелей клинических признаков синдрома, как правило, не имеют.

Цель исследования. Установить причину заболевания и представить фенотипические и молекулярно-генетические характеристики редкой формы скелетной дисплазии у матери и ребенка.

Материалы и методы. Фенотип пациентов оценивали с использованием данных осмотров врачей-специалистов, результатов инструментальных (рентгенография) и лабораторных (селективный скрининг на метаболические болезни, определение активности арилсульфатазы A) исследований.

Пробанду – женщине 28 лет и ее трехлетней дочери было проведено прямое секвенирование 2–5 экзонов и фланкирующих интронных последовательностей гена EBP. Информированное согласие на проведение молекулярно-генетического тестирования было получено от пробанда. В качестве материала для исследования использовали образцы ДНК, выделенные из лейкоцитов методом солевой экстракции, по стандартному протоколу. Анализ нуклеотидной последовательности гена EBP проведен на автоматическом анализаторе ABI 3500 (AppliedBiosystem, США). Амплификация экзонов гена проводилась с помощью олигонуклеотидных праймеров, предложенных Whittock и соавторами [4]. Данные соотносили с референтной последовательностью NM_006579.3. Поиск сведений о выявленном варианте и оценка его патогенности осуществлялись в доступных публикациях и открытых базах данных (ClinVar, интернет-ресурс VarSome).

Результаты и обсуждение. Пробанд впервые была осмотрена врачом-генетиком в возрасте 3,5 лет в связи с предположительным диагнозом системной скелетной дисплазии. По совокупности характерных симптомов: низкорослость, сухие жесткие волосы, очаговая алопеция, линейные участки атрофии кожи, асимметричное укорочение конечностей, сколиоз, наличие точечных кальцификатов в эпифизах трубчатых костей (по данным рентгенографии), пациентке был установлен клинический диагноз «точечная хондродисплазия, предположительно тип Конради–Хюнермана. При осмотре в возрасте 18 лет отмечено: рост 136 см (Z зн. = -4,09), нормальный интеллект, миопия (коррекция не проводится). При медико-генетическом консультировании по прогнозу потомства пациентка была информирована о высоком (50 %) риске рождения больных дочерей в связи с X-сцепленным доминантным типом наследования точечной хондродисплазии Конради–Хюнермана. При наступлении беременности пробанду во 2 триместре беременности проводилось ультразвуковое исследование, при котором установлено укорочение трубчатых костей плода. Супруги решили пролонгировать беременность, роды произошли в сроке гестации 37–38 недель. Фенотип ребенка: при рождении масса 2560 г (Z зн. = -1,57), длина тела 44 см (Z зн. = -2,76), окружность головы 33 см (Z зн. = -0,74), пол женский, определялось обильное пластинчатое шелушение кожи с мацерацией, ризомелическое укорочение конечностей, по данным рентгенографии установлены кальцинаты в области головок плечевых костей, позвоночнике, лопатках и ребрах. Офтальмолог констатировал умеренный микрофтальм, микрокорнея, стромальную субатрофию радужки и катаракту справа. При эхокардиографии обнаружены открытое овальное окно и дополнительная хорда левого желудочка. В возрасте 3 лет отмечены задержка речевого развития, низкорослость (рост 85,3 см; Z зн. = -2,56), лицевые дисморфии, очаговая алопеция, сухая кожа с линейными депигментированными участками в области конечностей и туловища, короткая шея и грудная клетка, сколиоз, выраженное укорочение верхней и нижней конечностей справа, контрактуры крупных суставов.

При молекулярно-генетическом исследовании у пробанда и ее дочери обнаружен вариант нуклеотидной последовательности с.246G>T во 2-м экзоне гена EBP (GRCh37: chrX:48382405) в гетерозиготном состоянии, приводящий к замене аминокислоты (NM_006579.3: с.246G>T (p.Trp82Cys)). Результаты секвенирования 2 экзона гена EBP у пробанда показаны на рисунке 1.

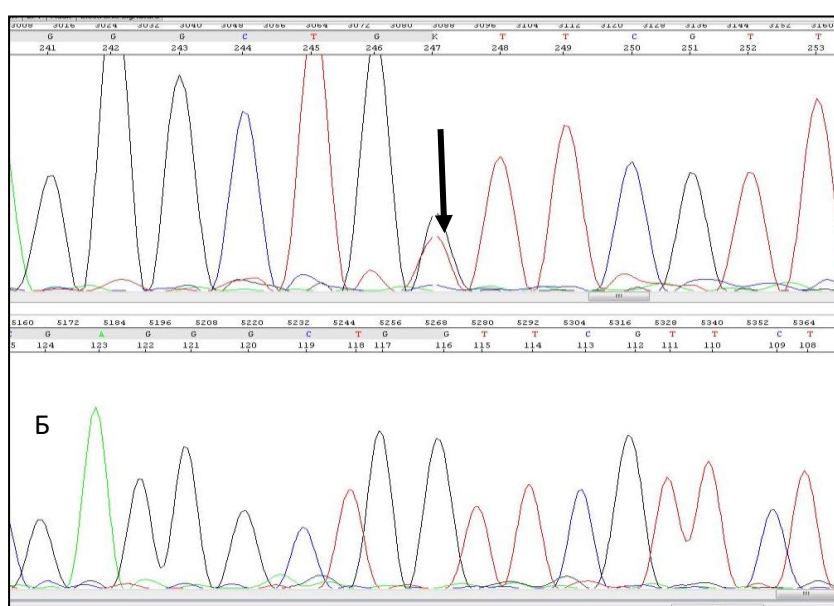


Рисунок 1 – Результаты секвенирования 2 экзона гена EBP у пробанда (А) и в контрольном образце (Б). Мутация с.246G>T показана стрелкой

Выявленная замена не зарегистрирована в контрольных выборках gnomAD exomes и gnomAD genomes. По оценкам компьютерных алгоритмов предсказания патогенности вариант характеризуется как патогенный (BayesDel_addAF, DANN, DEOGEN2, FATHMM-MKL, LIST-S2, M-CAP, MVP, MutationAssessor, MutationTaster, SIFT) или доброкачественный (PrimateAI). В 2021 г. Kim и соавторы описали такую же замену у 17-летней пациентки с низкорослостью, выраженным сколиозом, искривлением плечевой кости, укорочением и искривлением левой бедренной кости, дисплазией тазобедренных суставов [5]. Клинические проявления системной скелетной дисплазии были отмечены также у матери этой девочки. Описанный случай заболевания был определен авторами как X-сцепленная доминантная точечная хондродисплазия. Также в литературе описан вариант с.246G>C, который также приводит к замене аминокислоты p.Trp82Cys и рассматривается как причина развития точечной хондродисплазии Конради–Хюнермана [6, 7]. Таким образом, по совокупности сведений и в соответствии с современными критериями мы классифицировали выявленный вариант как вероятно патогенный.

Ген EBP был описан в 1999 г., тогда же была установлена его связь с развитием точечной хондродисплазии Конради–Хюнермана и описаны первые мутации у пациентов [8, 9]. Ген картирован на коротком плече X-хромосомы в локусе Xp11.22–p11.23, включает 5 экзонов и кодирует синтез белка массой 27 kDa, состоящего из 230 остатков аминокислот. Этот протеин локализуется в эндоплазматическом ретикулуме и первоначально был описан как рецептор эмпамила, вследствие чего и получил свое название (emopamil binding protein, EBP) [6]. Позднее стало известно, что он обладает активностью изомеразы и является ферментом заключительного этапа пути синтеза холестерина, который превращает 8(9)-холестенол в латостерол. Биохимические изменения, обусловленные недостатком активности 3β-гидроксистероид-Δ8,Δ7-изомеразы (стерол-Δ8-изомеразы) у пациентов с хондродисплазией Конради–Хюнермана, подробно охарактеризованы Kelley и соавторами [10]. Дефицит стерол-Δ8-изомеразы вследствие мутаций в гене EBP определяется как причина специфических симптомов точечной хондродисплазии Конради–Хюнермана, которые обусловлены не только относительным недостатком холестерина как конечного продукта метаболического пути, но и токсическим влиянием промежуточных метаболитов, таких как 8-дегидрохолестерол и 8(9)-холестенол. Неравномерная инактивация X-хромосомы, содержащей дефектную копию гена, определяет выраженный полиморфизм и характерную асимметричность клинических проявлений заболевания, а также отсутствие очевидной корреляции генотип-фенотип. Наблюдаемая в нашем случае дискордантность пациентов в отношении спектра офтальмологических аномалий при очевидном сходстве по основным признакам поражения скелета и покровной системы также, по-видимому, обусловлены этим феноменом. В доступных источниках в гене EBP описано более 70 мутаций, большая часть которых являются миссенс- и нонсенс-вариантами, локализованными чаще во 2-м экзоне (как и в нашем наблюдении). Как правило, мутации, оказывающие влияние на каталитическую активность фермента, затрагивают остатки аминокислот 2, 3 и 4 трансмембранных и цитоплазматического линкерного доменов, при этом изменения в трансмембранных доменах считают обычными для хондродисплазии Конради–Хюнермана [11].

Пренатальные признаки точечной хондродисплазии Конради–Хюнермана неспецифичны и выявляются, как правило, не ранее 15-й недели беременности [12]. При ультразвуковом исследовании отмечают задержку роста плода, многоводие или сочетание этих признаков [10], значительное (менее 3-го перцентиля), часто ассиметричное укорочение и искривление длинных трубчатых костей, расширение метафизов, зернистость эпифизов, нарушения формирования позвонков [12]. У плодов по данным патологоанатомического и рентгенологического исследования описывают

асимметрию скелета, ихтиоз, лицевые дисморфии, катаракту, микромелию, укорочение и искривление длинных трубчатых костей, искривление нижних конечностей, зернистость в области черепа, позвоночника, ребер, грудины, плечевой, лучевой костей, костей запястья, таза, бедренной и предплюсневых костей, хрящей гортани и трахеи, укорочение ребер, полупозвонки [10, 12]. Пороки развития внутренних органов обнаруживают редко.

Заключение. Представленное наблюдение семейного случая точечной хондродисплазии Конради–Хюнермана иллюстрирует семейную вариабельность клинических проявлений заболевания, а также возможности клинической и молекулярно-генетической пре- и постнатальной диагностики этой редкой формы скелетной дисплазии.

Литература

1. Irving, M.D., Chitty L.S., Mansour S., Hall C.M. Chondrodysplasia punctata: a clinical diagnostic and radiological review / M.D. Irving, L.S. Chitty, S. Mansour, C.M. Hall // Clin. Dysmorphol. – 2008. – Vol. 17(4). – P. 229–241. – doi: 10.1097/MCD.0b013e3282fdcc70.
2. Spranger, J.W., Brill, P.W., Hall Chr., Superti-Furga, A., Unger, Sh. Bone dysplasias: an atlas of genetic disorders of skeletal development / Spranger J.W. [et al.]; 4 ed. – Oxford University Press. – 2018. – P. 351–378.
3. Hong, J.K. A case of Conradi-Hünemann-Happle syndrome with typical clinical manifestations confirmed by genetic mutation analysis / J.K. Hong, H.S. Han, S.J. Seo [et al.] // Indian J Dermatol Venereol Leprol. – 2021. – Vol. 87 (6). – P. 892. – doi: 10.25259/IJDVL_876_20.
4. Whittock, N.V., Izatt, L., Simpson-Dent, S.L., Becker, K., Wakelin, S.H. Molecular prenatal diagnosis in a case of an X-linked dominant chondrodysplasia punctate / N.V. Whittock, L. Izatt, S.L. Simpson-Dent [et al.] // Prenat Diagn. – 2003. – Vol. 23 (9). – P. 701–704. – doi: 10.1002/pd.667.
5. Kim, S.J. Genetic analysis using a next generation sequencing-based gene panel in patients with skeletal dysplasia: a single-center experience / S.J. Kim, S.M. Lee, J.M. Choi [et al.] // Front Genet. – 2021. – Vol. 12. – P. 670608. – doi: 10.3389/fgene.2021.670608.
6. Has, C. Gas chromatography-mass spectrometry and molecular genetic studies in families with the Conradi-Hünemann-Happle syndrome / C. Has, U. Seedorf, F. Kannenberg [et al.] // J Invest Dermatol. – 2002. – Vol. 118(5). – P. 851–858. – doi: 10.1046/j.1523-1747.2002.01761.x.
7. Shirahama, S. Skewed X-chromosome inactivation causes intra-familial phenotypic variation of an EBP mutation in a family with X-linked dominant chondrodysplasia punctate / S. Shirahama, A. Miyahara, H. Kitoh // Hum Genet. – 2003. – Vol. 112 (1). – P. 78–83. – doi: 10.1007/s00439-002-0844-x.
8. Derry, J.M. Mutations in a delta 8-delta 7 sterol isomerase in the tattered mouse and X-linked dominant chondrodysplasia punctate / J.M. Derry, E. Gormally, G.D. Means [et al.] // Nat Genet. – 1999. – Vol. 22(3). – P. 286–290. – doi: 10.1038/10350.
9. Braverman, N. Mutations in the gene encoding 3 beta-hydroxysteroid-delta 8, delta 7-isomerase cause X-linked dominant Conradi-Hünemann syndrome / N. Braverman, P. Lin, F.F. Moebius [et al.] // Nat Genet. – 1999. – Vol. 22(3). – P. 291–294. – doi: 10.1038/10357.
10. Kelley, R.I. Abnormal sterol metabolism in patients with Conradi-Hünemann-Happle syndrome and sporadic lethal chondrodysplasia punctate / R.I. Kelley, W.G. Wilcox, M. Smith [et al.] // Am J Med Genet. – 1999. – Vol. 83 (3). – P. 213–219. – doi: 10.1002/(sici)1096-8628(19990319)83:3<213:aid-ajmg15>3.0.co;2-c. Erratum in: Am J Med Genet – 1999. – Vol. 84(4). – P. 387.
11. Cañueto, J., Girós M, González-Sarmiento R. The role of the abnormalities in the distal pathway of cholesterol biosynthesis in the Conradi-Hünemann-Happle syndrome / J. Cañueto, M. Girós, R. González-Sarmiento // Biochim Biophys Acta. – 2014. – Vol. 41 (3). – P. 336–44. – doi: 10.1016/j.bbalip.2013.09.002.
12. Lefebvre, M. Severe X-linked chondrodysplasia punctata in nine new female fetuses / M. Lefebvre, F. Dufernez, A.L. Bruel // Prenat Diagn. – 2015. – Vol. 35 (7). – P. 675–84. – doi: 10.1002/pd.4591.

FAMILY CASE OF CONRADI-HÜNERMANN SYNDROME: CLINICAL AND MOLECULAR GENETIC FEATURES

Gusina A.A., Rumyantseva N.V., Zobikova O.L., Pashuk S.N.

*Republican Scientific and Practical Center «Mother and Child»,
Minsk, Republic of Belarus*

Chondrodysplasia punctata is a clinically and genetically diverse group of diseases characterized by punctate or «stippled» calcification, which is localized in the epiphyses of long tubular bones, carpal bones, tarsus, pelvis, vertebral bodies, less often involving the skull, sternum, ribs, calcaneus bones. This calcification is transient and disappears spontaneously within the first decade of life. Conradi-Hünemann syndrome occurs with a frequency of 1:400,000 girls (lethal for hemizygous males), manifested by characteristic changes in the skeleton, skin and eye. The presented family case of the disease illustrates the familial variability of clinical manifestations, as well as the possibilities of clinical and molecular genetic pre- and postnatal diagnosis of this rare form of skeletal dysplasia.

Keywords: Conradi-Hünemann syndrome, EBP gene, hereditary disorders of cholesterol synthesis.

Поступила 30.07.2024

УДК 616-007.61-053.1-07

<https://doi.org/10.63030/2307-4795/2024.17.G.03>

СОВРЕМЕННЫЕ ПОДХОДЫ К ДИАГНОСТИКЕ СИНДРОМА БЕКВИТА-ВИДЕМАНА

Демидович Т.В.¹, Зимовина Т.С.¹, Габрусь Т.М.²

¹ Государственное учреждение

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

² Государственное научно-производственное объединение

«Научно-практический центр Национальной академии наук Беларуси по биоресурсам»,
г. Минск, Республика Беларусь

Резюме. В статье представлены результаты молекулярно-генетической диагностики синдрома Беквита-Видемана в клиничко-диагностической генетической лаборатории ГУ РНПЦ «Мать и дитя». Проведен анализ структуры заболевания, описаны клинические примеры в соответствии с выявленными генетическими дефектами.

Ключевые слова: синдром Беквита-Видемана, нарушение импринтинга, метилирование, макросомия, макроглоссия.

Введение. Синдром Беквита-Видемана (BWS, OMIM#130650) – врожденное заболевание, которое характеризуется макросомией, макроглоссией и чрезмерно быстрым ростом в младшем детском возрасте, а также повышенным риском развития эмбриональных опухолей. Впервые заболевание описал американский патологоанатом J.B. Beckwith в 1963 году и, независимо от него, в 1964 году немецкий педиатр H.R. Wiedemann. Распространенность BWS оценивается в 1:10340–13700 живорожденных, однако популяционная частота может быть выше за счет

недиагностированных случаев с неполными или мягкими фенотипическими проявлениями синдрома. Доля спорадических форм составляет 85 %, унаследованных – 15 %. Оба пола поражаются с одинаковой частотой [1].

По природе возникновения генетических нарушений BWS относится к болезням геномного импринтинга. В результате геномного импринтинга только один из двух родительских аллелей импринтированного гена активный. Таким образом, потеря функции активного аллеля не может быть компенсирована другим аллелем. Это делает импринтированные локусы особенно уязвимыми для различных мутаций. Развитие заболевания связано с нарушением баланса экспрессии генов, локализованных на коротком плече 11 хромосомы в регионе p15.5, которые регулируют фетальный и постнатальный рост. Известно два центра импринтинга, обеспечивающие дифференцированное проявление генов материнского и отцовского происхождения – прицентромерный центр импринтинга 1 (ЦИ1, включает гены H19, IGF2) и теломерный центр импринтинга 2 (ЦИ2, включает гены CDKN1C, KCNQ1).

Молекулярно-генетические дефекты, лежащие в основе заболевания, крайне гетерогенны. У пациентов с синдромом Беквита-Видемана в 50–60 % случаев выявлено снижение уровня метилирования генов KCNQ1 и CDKN1C (ЦИ2) на материнской хромосоме; 20–25 % случаев вызвано отцовской однородительской дисомией (ОРД) хромосомы 11; у 5–10 % пациентов заболевание связано с гиперметилированием в ЦИ1 на материнском аллеле и, соответственно, недостаточной экспрессией генов H19 и IGF2. До 40 % семейных форм и 5 % спорадических случаев синдрома обусловлены наличием доминантной мутации в материнском аллеле гена CDKN1C. Структурные перестройки хромосомы 11 (дупликации, инверсии, транслокации, микродисбаланс), затрагивающие критический регион p15.5, обнаружены менее чем в 1 % наблюдений. У 10–15 % лиц с фенотипом BWS молекулярный дефект остается не уточненным [2].

В качестве ключевых диагностических признаков изначально была обозначена триада симптомов – *омфалоцеле*, *макрогlossия* и *гигантизм*. По мере накопления знаний о причинах заболевания, внедрения в клиническую практику подтверждающих методов лабораторной диагностики спектр диагностических признаков значительно расширился.

В настоящее время постановка диагноза и отбор пациентов для проведения молекулярно-генетической диагностики осуществляются на основании клинических критериев, разработанных многочисленными международными научными и клиническими организациями [3]. В клинической практике для постановки диагноза BWS используют шкалу оценки фенотипических проявлений/симптомов, сгруппированных по диагностической значимости и оцениваемых в баллах. Использование данной шкалы включено в Международные рекомендации по ведению пациентов с BWS [4].

Единственным патогномичным признаком при данном заболевании является цитомегалия коры надпочечников. Все остальные клинические симптомы объединены в две группы согласно частоте встречаемости и значимости: ведущие признаки и вспомогательные симптомы. К ведущим признакам отнесены макрогlossия, омфалоцеле, гемигиперплазия, билатеральная опухоль Вильмса, гиперинсулизм, мезенхимальная дисплазия плаценты. Вспомогательные симптомы включают макросомию новорожденного, насечки на мочках ушных раковин, капиллярные гемангиомы лица, висцеромегалию, транзиторную неонатальную гипергликемию, пупочную грыжу/диастаз прямых мышц живота, эмбриональные опухоли. Каждый ведущий признак оценивается в 2 балла, а вспомогательный симптом – в 1 балл. В случаях, когда сумма признаков у больного составляет более 4 баллов, диагноз BWS правомочен без проведения подтверждающей ДНК-диагностики. Пациенты, имеющие оценку >2 баллов, подлежат проведению комплексного молекулярно-генетического

исследования. Лицам с симптомокомплексом, оцененным менее 2 баллов, проведение генетического тестирования не рекомендовано [3].

Цель работы: представить клинические наблюдения синдрома Беквита–Видемана у пациентов с различными генетическими и эпигенетическими нарушениями с целью ранней диагностики нозологии и повышения качества медико-генетического консультирования.

Материалы и методы. В качестве материала для исследования использовали геномную ДНК, выделенную из лейкоцитов периферической крови пациентов методом высаливания. Определение микроделеционных нарушений и статуса метилирования импринтированных областей проводили с использованием коммерческого диагностического набора MLPA ME030, MRC-Holland согласно инструкции фирмы-производителя. Визуализацию продуктов реакции проводили на генетическом анализаторе ABI3500 согласно инструкции коммерческого набора. Полученные данные анализировали с помощью программного обеспечения MLPA-Coffalyser.Net.

Анализ однородительской дисомии проводили по методу, описанному в литературных источниках [5].

Результаты и обсуждения. По результатам молекулярно-генетической диагностики диагноз BWS подтвержден на лабораторном уровне 23 пробандам. Унаследованная форма BWS, вызванная микроделецией региона 11p15.5, выявлена в трех поколениях одной семьи.

У всех пациентов с подтвержденным молекулярно-генетическими методами диагнозом наблюдались характерные для данного заболевания клинические проявления: макросомия, макроглоссия разной степени тяжести – от едва выступающего кончика языка до аномально большого размера, сопровождающегося нарушением речи различной степени выраженности и затруднением дыхания. У всех пробандов выявлено наличие дефектов передней брюшной стенки (омфалоцеле, пупочная грыжа или диастаз прямых мышц живота), которые также входят в перечень значимых диагностических критериев при данном синдроме. В раннем возрасте у 80 % пациентов наблюдалась висцеромегалия, в частности гепатомегалия и увеличение размеров почек. Горизонтальные насечки или вдавления на мочках ушей выявлены у 52 % пациентов, гемигиперплазия – у 4 %. У двух пациентов (9 %) была диагностирована опухоль Вильмса.

Корреляция генотип-фенотип у пациентов с различными вариантами генетических нарушений.

Для каждого типа выявленных генетических нарушений характерен свой спектр и тяжесть клинических проявлений: некоторые клинические признаки встречаются с одинаковой частотой во всех группах (макросомия, макроглоссия), другие характерны для определенных видов генетических нарушений (гемигиперплазия, омфалоцеле, эмбриональные опухоли).

Гипометилирование ЦИ2 связано с усилением экспрессии ДНК импринтируемой области. Прогноз тяжести заболевания при таком типе генетического нарушения рассматривается как один из наиболее благоприятных для пациентов с BWS, так как характеризуется низкой вероятностью возникновения злокачественных заболеваний, поражения почек, а также низким риском развития нарушений умственного развития. Гипометилирование ЦИ2 выявлено у 16 (70 %) пациентов с подтвержденным лабораторными методами диагнозом.

Клинический пример. При рождении у пробанда выявлена мышечная дистония, макроглоссия (основной диагностический критерий), гемангиома на верхней губе и кончике носа, диастаз прямых мышц живота (вспомогательные диагностические критерии). В возрасте 1 года у пациента появились дополнительные симптомы – пупочная грыжа и макросомия. На основании имеющихся фенотипических признаков

выставлен клинический диагноз – синдром Беквита–Видемана. С целью уточнения молекулярного дефекта проведено молекулярно-генетическое исследование. У пробанда выявлено гипометилирование центра импринтинга 2 (гены CDKN1C, KCNQ1). Отсутствие микроделений области 11p15.5 позволяет предположить, что нарушение метилирования носит спорадический характер. Прогноз потомства пробанда и потомства родителей пробанда – благоприятный (общепопуляционный риск).

Гиперметилирование ЦИ1 связано с низкой экспрессией ДНК импринтируемой области. Данная эпимутация характеризуется более тяжелыми клиническими проявлениями: высокой вероятностью развития злокачественных заболеваний (преимущественно нефробластомы), патологии почек, висцеромегалии, гипогликемии, диастаза прямых мышц живота. Гиперметилирование ЦИ1 выявлено у 4 (17 %) пациентов с подтвержденным лабораторными методами диагнозом.

Клинический пример. В результате исследования выявлен семейный случай гиперметилирования ЦИ1 в сочетании с делецией региона 11p15.5. Применение диагностического набора MLPA ME030 не позволяет определить точные размеры делеции, но полученные результаты показывают, что данная мутация не затрагивает нуклеотидную последовательность ЦИ1.

Пациентка в возрасте 28 лет проконсультирована акушером-генетиком по поводу беременности на сроке 21 недели. Женщина с рождения наблюдается специалистами медико-генетической консультации по причине диагноза BWS. В период новорожденности у пациентки выявлены макросомия, макроглоссия, пупочная грыжа, гепато- и спленомегалия, а также двустороннее поражение почек. Диагноз выставлен клинически на основании характерных для данного заболевания фенотипических признаков, верификация диагноза молекулярно-генетическими методами пациентке ранее не проводилась.

По результатам УЗИ у плода пациентки выявлена макросомия, висцеромегалия (увеличение размеров печени и почек), минимальное расширение чашечно-лоханочной системы с обеих сторон, многоводие. Постнатально у ребенка в возрасте 1 месяца наблюдалась макросомия, гиперплазия поджелудочной железы и гиперплазия обеих почек, насечки на мочках ушей, диастаз прямых мышц живота. По результатам лабораторной диагностики у матери и ребенка выявлена делеция региона 11p15.5, не затрагивающая центр импринтинга, а также гиперметилирование центра импринтинга 1, обуславливающие развитие синдрома Беквита–Видемана. С целью уточнения происхождения микроделеционного нарушения и его связи с гиперметилированием ЦИ1 проведено медико-генетическое консультирование и лабораторное обследование матери пациентки.

У матери женщины была выявлена аналогичная делеция региона 11p15.5, но без изменения статуса метилирования ЦИ1. Характерные фенотипические признаки заболевания у матери не наблюдались. Полученные данные молекулярно-генетического обследования трех поколений семьи наглядно демонстрируют всю сложность согласования результатов лабораторной диагностики с клиническими признаками у пациентов в данной семье. Данное явление описано в литературе и связано, предположительно, с паттерном наследования подобной делеции – наследование материнского аллеля с микроделеционными нарушениями вызывает гиперметилирование ЦИ1, в то время как наследование отцовского аллеля с микроделеционными потерями данного региона не приводит к эпигенетическим нарушениям [6]. Исходя из этого предположения прогноз потомства для женщины – 50 % вероятность рождения ребенка с данной патологией, прогноз потомства для пробанда-мальчика – благоприятный (общепопуляционный риск). Такие нестандартные семейные случаи предполагают проведение дополнительных генетических

исследований в специализированных научных лабораториях и персонализированный подход к медико-генетическому консультированию.

Однородительская дисомия отцовского происхождения возникает в результате наследования обеих копий целой хромосомы или ее части от отца пробанда. При синдроме Беквита–Видемана ОРД практически всегда встречается в мозаичной форме, при этом тяжесть проявления клинических признаков прямо пропорциональна доле клеток, несущих однородительскую дисомию. Мозаичная форма ОРД при синдроме Беквита–Видемана представляет определенную трудность для молекулярно-генетической диагностики, требует комплексного подхода и применения различных лабораторных методов. Отсутствие ОРД в клетках крови (стандартный биологический материал, исследуемый в лаборатории) не исключает наличие данного генетического дефекта у пациента, поэтому рекомендовано исследование клеток других тканей организма. В нашей группе пациентов с подтвержденным лабораторными методами диагнозом BWS данное генетическое нарушение выявлено у двух (9 %) пробандов.

Характерной для данного нарушения является стандартная триада клинических симптомов: макросомия, макроглоссия, дефекты брюшной стенки. У пациентов с ОРД с более высокой частотой встречаются гемигиперплазия, гилипогликемия, неврологическая патология, а также отмечается высокий риск эмбриональных опухолей (преимущественно опухоль Вильмса и гепатобластома).

Клинический пример. Семья пробанда направлена на консультацию к врачу-генетику по поводу опухоли Вильмса у ребенка в возрасте 4 лет. На момент осмотра у пробанда выявлена макросомия, макроцефалия, макроглоссия, гепатомегалия, дизартрия, задержка речевого развития. На основании имеющихся фенотипических признаков и наличия характерного онкологического заболевания в анамнезе (опухоль Вильмса) клинически выставлен диагноз BWS. Пациенту выполнена молекулярно-генетическая диагностика, включающая исследование микроделеционных/микродупликационных нарушений региона 11p15.5, определение статуса метилирования центров импринтинга, анализ микросателлитных повторов критического региона в материале от пробанда и обоих родителей. По результатам исследования выявлена сегментарная однородительская дисомия отцовского происхождения. Прогноз потомства для пробанда и для родителей пробанда – благоприятный (общепопуляционный риск).

Дупликация региона 11p15.5 у пациентов с BWS встречается достаточно редко по сравнению с другими генетическими дефектами (<1 %). По данным литературы, основной особенностью этой подгруппы пациентов является высокая частота нарушений интеллектуального развития.

Клинический пример. У пробанда в период новорожденности выявлены макроглоссия, макросомия, постгипогликемическая кардиопатия, гепатомегалия, гипотиреоз, гемангиома в межлопаточной области, мышечная дистония. По рекомендации врача медико-генетической консультации пациенту исключены синдром Прадера–Вилли, частые наследственные нарушения обмена веществ, нарушения аминокислот и ацилкарнитинов, лизосомные болезни накопления, проведено стандартное кариотипирование. В 4 года у ребенка сохранялись описанные выше фенотипические признаки, клиническая картина была дополнена задержкой психоречевого развития и эмоциональной лабильностью, у ребенка появились судорожные приступы. В возрасте 7 лет фенотип прежний, отмечаются агрессивное поведение, низкий уровень развития смысловой памяти, затруднения в усвоении школьной программы интегрированного класса, двигательная расторможенность.

По итогам работы консилиума врачей-генетиков ребенку клинически выставлен диагноз BWS и рекомендована молекулярно-генетическая диагностика заболевания. По результатам лабораторных исследований у пробанда выявлена дупликация региона

11p15.5, родители не обследованы. Прогноз потомства для пробанда в данном случае определяется особенностями наследования микроделений/микродупликаций импринтированных областей. Так, в случае выявления микродупликации региона 11p15.5 у отца, риск рождения ребенка с синдромом Беквита–Видемана составляет 50 %. В случае выявления микродупликации региона 11p15.5 у матери (вариант нашего клинического примера) вероятность рождения ребенка с синдромом Рассела–Сильвера составляет 50 %.

Заключение. Синдром Беквита–Видемана – сложная мультигенная патология, которая проявляется множественными врожденными пороками развития.

Разнообразие генетических дефектов требует комплексного подхода к молекулярно-генетической диагностике заболевания, поэтому используется весь спектр существующих методов от стандартного кариотипирования до секвенирования отдельных генов. Очередность применения лабораторных методов определяется вкладом конкретного молекулярного дефекта в развитие заболевания. Несмотря на то, что стратегии лабораторного обследования пациентов постоянно совершенствуются, в настоящее время у 10–15 % лиц с фенотипом BWS молекулярные нарушения остаются не уточненными.

В большинстве случаев диагноз BWS устанавливают клинически на основании международных рекомендаций [4]. Верификация диагноза молекулярно-генетическими методами необходима для повышения качества медико-генетического консультирования: прогнозирования спектра и степени тяжести возможных клинических проявлений в соответствии с выявленным генетическим дефектом, планирования индивидуальной схемы диспансерного наблюдения пациентов в разные возрастные периоды, оценки генетического риска рождения потомства с BWS.

Литература

1. Duffy, K.A. Beckwith–Wiedemann syndrome in diverse populations / K.A. Duffy [et al.] // *Am J Med Genet.* – 2019. – Part A, №179A. – P. 525–533.
2. Mussa, A. (Epi)genotype-phenotype correlations in Beckwith–Wiedemann syndrome / A. Mussa [et al.] // *Eur J Hum Genet.* – 2016. – №24 (2). – P. 183–190.
3. Mussa, A. Recommendations of the Scientific Committee of the Italian Beckwith–Wiedemann Syndrome Association on the diagnosis, management and follow-up of the syndrome / A. Mussa [et al.] // *Eur J Med Genet.* – 2016. – 59 (1). – P. 52–64.
4. Brioude, F. Expert consensus document: Clinical and molecular diagnosis, screening and management of Beckwith–Wiedemann syndrome: an international consensus statement / F. Brioude [et al.] // *Nat Rev Endocrinol.* – 2018. – №14 (4). – P. 229–249.
5. West, P.M.H. Paternal uniparental disomy in monozygotic twins discordant for hemihypertrophy / P.M.H. West [et al.] // *Journal of Medical Genetics.* – 2003. – №40. – P. 223–226.
6. De Crescenzo, A. A novel microdeletion in the IGF2/H19 Imprinting Centre Region defines a recurrent mutation mechanism in familial Beckwith–Wiedemann syndrome / A. De Crescenzo // *Eur J Med Genet.* – 2011. – №54. – P. e451–e454.

CONTEMPORARY APPROACHES TO BECKWITH-WIEDEMANN SYNDROME DIAGNOSTIC

Dzemidovich T.¹, Zimovina T.¹, Gabrus T.²

¹ State institution «Republican Scientific and Practical Center «Mother and Child»,

² Scientific and practical center of the National Academy
of Sciences of Belarus for Bioresources,
Minsk, Republic of Belarus

The results of molecular findings in Beckwith-Wiedemann syndrome being obtained by clinical and diagnostic genetic laboratory of the Republican Scientific and Practical Center «Mother and Child» are presented in the article. The disease structure analysis has been carried and case reports according to their molecular defects have been reviewed.

Keywords: Beckwith-Wiedemann syndrome, imprinting disorder, methylation, macrosomia, macroglossia.

Поступила 30.09.2024

УДК 616.831.39-007.21-056.7-053.13-07

<https://doi.org/10.63030/2307-4795/2024.17.G.04>

АГЕНЕЗИЯ МОЗОЛИСТОГО ТЕЛА: НАСЛЕДСТВЕННЫЕ ФАКТОРЫ ФОРМИРОВАНИЯ, ПРЕНАТАЛЬНАЯ ДИАГНОСТИКА, КЛИНИЧЕСКИЕ ПРОЯВЛЕНИЯ

Зобикова О.Л.

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

Резюме. Мозолистое тело (МТ) является самой большой комиссурой головного мозга и играет ключевую роль в интеграции информации между полушариями. Наиболее частым пороком развития МТ является его агенезия (полная или частичная), распространенность которой оценивается 1:4 000–6 000 новорожденных. Клинические проявления у пациентов варьируют в широком спектре: от бессимптомного течения до тяжелых психоневрологических нарушений. В статье представлены данные 202 пробандов с агенезией МТ, проходивших медико-генетическое консультирование в РНПЦ «Мать и дитя» с 2007 по 2022 гг.

Ключевые слова: порок головного мозга, мозолистое тело, моногенное заболевание, хромосомное заболевание.

Введение. МТ является самой крупной комиссурой головного мозга, которая состоит из более 200 миллионов аксонов, образующих гомотропные или гетеротропные связи между различными областями коры головного мозга. На 6 неделе эмбрионального развития формирование МТ начинается с тесного взаимодействия между нейронами и клетками глии, когда первичные аксоны цингулярной коры проходят через среднюю линию и формируют путь для более поздних аксонов [1].

Пороки развития МТ являются одним из наиболее распространенных аномалий головного мозга, частота которого оценивается в диапазоне от 0,5 до 70 на 10 000

в популяции [2]. Согласно данным популяционного исследования за 2007–2018 гг в Республике Беларусь, аномалии развития МТ регистрировались с частотой 4,4 на 10 000 новорожденных [3].

В МТ выделяют пять анатомических частей: рострум, колено, тело, перешеек и валик. Все части МТ определяются к 17-й неделе развития плода, однако дальнейшее «созревание» аксонов продолжается и после рождения ребенка до 4 лет. Пороки развития МТ представлены агенезией, гипоплазией и гиперплазией. Агенезия может быть полная, когда МТ полностью отсутствует, либо частичная, когда присутствует любой из отделов. Агенезия МТ часто ассоциирована с другими пороками центральной нервной системы (ЦНС) [4, 5].

Ультразвуковое исследование (УЗИ) является «золотым стандартом» для выявления пороков развития и остается основным инструментом для пренатальной диагностики аномалий МТ. Расширение межполушарной щели, аномалии полости прозрачной перегородки, кольцецефалия – являются самыми частыми признаками, по которым можно предположить агенезию МТ. Магнитно-резонансная томография (МРТ) – это предпочтительный метод для прямой визуализации МТ, которая в части случаев помогает дополнительно диагностировать сопутствующие врожденные пороки развития (ВПР) ЦНС [6, 7].

Среди причин формирования агенезии МТ описаны внешние факторы, влияющие на ранний эмбриогенез: алкоголь, цитомегаловирусная инфекция и др [6]. Наследственные причины крайне гетерогенны. Хромосомные заболевания с агенезией МТ в составе комплекса множественных врожденных пороков развития (МВПР) представлены числовыми и структурными aberrациями хромосом [8]. Широкое использование сравнительной геномной гибридизации (CGH) и массового параллельного секвенирования последнего поколения (NGS) позволили выявить новые геномные локусы и гены, вовлеченные в развитие МТ. Например, в OMIM или Лондонской медицинской базе данных насчитывается более 350 клинических синдромов, связанных агенезией МТ [6].

С учетом гетерогенности причин формирования агенезии МТ, значительно варьирует прогноз у пациентов от бессимптомного носительства до тяжелых неврологических нарушений. Считается, что прогноз зависит не от типа агенезии МТ (полная или частичная), а от основной причины его возникновения. Основными симптомами, описанными у пациентов с агенезией МТ, являются задержка речи, эпилепсия, трудности социального поведения, гиперактивность, нарушение внимания, интеллектуальная недостаточность.

Цель работы: провести анализ и представить результаты цитогенетических и молекулярно-генетических исследований для определения наследственных факторов формирования агенезии МТ. Представить клинические данные пациентов агенезией МТ в рамках изолированного порока, в составе системного порока ЦНС и комплекса МВПР.

Материалы и методы. Проспективную группу исследования составили 202 пробанда, у которых по данным МРТ или по результатам патоморфологического исследования установлена полная или частичная агенезия МТ.

Цитогенетическое исследование проведено во всех 202 случаях. Молекулярно-генетическое исследование для поиска микроперестроек хромосом проведено для случаев с МВПР в сочетании с ЗППР/нарушением интеллектуального развития с пренатальной/постнатальной задержкой физического развития. В 21 наблюдении проведено исследование MLPA для исключения теломерных перестроек хромосом, 7 пробандам выполнен хромосомный микроматричный анализ (ХМА) в случаях, где патология не была установлена методом MLPA.

Для поиска моногенных причин формирования агенезии МТ 46 пациентам проведено молекулярно-генетическое исследование: для 6 детей, у которых определялись клинические и биохимические маркеры наследственных болезней обмена, выполнено секвенирование в рамках панели «Врожденные метаболические заболевания», для 40 – полное экзомное секвенирование. Для экзомного секвенирования отобраны наблюдения с семейными случаями агенезии МТ, а также пациенты с клиническими проявлениями, характерными для «узнаваемого» моногенного синдрома.

Результаты. Проспективную группу составили 202 пробанда с частичной или полной агенезией МТ. В 36,6 % (74/202) случаях определялась полная агенезия МТ, в 63,4 % (128/202) – частичная агенезия МТ. Распределение по полу составило 1,02 (мужской):1,0 (женский).

Пренатальное УЗИ выполнено 196 плодам, в 8 случаях женщины не состояли на учете по беременности, обследования не проходили. Агенезия МТ при УЗИ плода была диагностирована в 38,1 % (74/196) наблюдениях. Полная агенезия МТ выявлена в 60,3 % наблюдений, частичная – в 24,0 %, что имело статистически значимые различия в количестве выявленных случаев ($\chi^2=25,57$; $p<0,001$). В 19,3 % (38/196) случаев регистрировались другие пороки ЦНС. У 38,6 % плодов аномалии развития ЦНС пренатально не были установлены. При анализе случаев с установленным пороком МТ было определено, что медиана срока гестации, на котором была диагностирована агенезия МТ, составила 155 дней ($Q_{25-75}=140-217$). В 62,1 % (46/74) случаев беременности плодом с агенезией МТ завершились прерыванием по медико-генетическим показаниям.

В группе исследования агенезия МТ была изолированным пороком развития ЦНС у 28,7 % (58/202) пробандов, сочеталась с пороками ЦНС в 29,7 % (60/202) случаях, в 40,1 % (81/202) – определялась в сочетании с церебральными и вне-церебральными ВПР (таблица 1). При анализе данных получены статистически значимые различия в числе наблюдений с полной агенезией МТ преобладали случаи с изолированным пороком ($\chi^2=101,4$; $p<0,001$), в то время как частичная агенезия МТ чаще встречалась при системных пороках ЦНС или множественных ВПР ($\chi^2=29,45$; $p<0,001$ и $\chi^2=24,68$; $p<0,001$ соответственно).

Таблица 1 – Сравнительная характеристика сочетанной патологии у пациентов с полной и частичной агенезией МТ

Показатель	Полная АМТ n=74	Частичная АМТ n=128	Статистическая значимость результатов
Изолированный порок	54	7	$\chi^2=101,4$; $p<0,001^*$
Сочетанный с другими ВПР ЦНС	5	55	$\chi^2=29,45$; $p<0,001^*$
Сочетанный с ВПР ЦНС и вне-церебральными аномалиями	13	68	$\chi^2=24,68$; $p<0,001^*$

Примечание – АМТ – агенезия мозолистого тела, * – статистически значимые различия

Наши результаты согласуются с опубликованными данными, в которых показано, что изолированная агенезия МТ определяется в 1/3 от всех диагностированных случаев, в 2/3 дополнительно устанавливаются сочетанные ВПР [5, 8].

Наследственные факторы формирования агенезии МТ

Для уточнения наследственной этиологии пороков развития МТ проведены лабораторные (генетические) исследования в 3 этапа. Данные о количестве пациентов с установленным наследственным фактором формирования порока МТ и распределение по типу порока в зависимости от типа патологии представлены в таблице 2.

Таблица 2 – Данные о количестве пациентов с установленным наследственным фактором формирования агенезии МТ

Показатель	Полная АМТ n=74	Частичная АМТ n=128	Статистическая значимость результатов
Хромосомное заболевание:	4	45	$\chi^2=22,59$; $p<0,001^*$
– крупные хромосомные перестройки (G-banding)	4	32	$\chi^2=12,29$; $p<0,001^*$
– микроделеции/микродупликации	0	13	$\chi^2=8,03$; $p<0,01^*$
Моногенное заболевание	8+2**	19+1**	–

Примечание – АМТ – агенезия мозолистого тела, * – статистически значимые различия, ** – синдром установлен на основании характерных клинических признаков

1 этап. Всем пробандам выполнено цитогенетическое исследование (G-banding) для установления числовых и крупных структурных перестроек хромосом. Цитогенетические нарушения были диагностированы в 17,8 % (36/202) случаях. Спектр хромосомных перестроек и количество наблюдений приведены в таблице 3.

Таблица 3 –Спектр хромосомной патологии и количество случаев с агенезией МТ

Тип хромосомной патологии	Хромосомная болезнь	Кариотип	Количество случаев
Числовые перестройки хромосом	Трисомия 13	47,XX/XY+13	4
	Трисомия 18	47,XX/XY+18	4
Структурные перестройки хромосом	Частичные делеции / дупликации аутосом	46,XX,del(2)(q33q36)	1
		46,XY,del(2)(q37)	1
		46,XX,del(4)(p16)	1
		46,XX,del(4)(p15.1)	1
		46,XX,del(4)(q12q21)	1
		46,XY,der(4)t(4;8)(p15.2;p21)dn	1
		46,XY,der(4)t(4;8)(p16;p23)*	1
		46,XX,del(4)(q32)	2
		46,XY,del(5)(p14)	2
		46,XX(XY),del(5)(p15)	1
		46,XY,del(5)(p16.1)	1
		46,XX,der(5)t(p5;18)(p15.1;p11.31)dn	1
		46,XX,del(6)(q26)	1
		46,XY,del(6)(q24)	1
		46,XY,del(7)(p13p15)	1
		46,XY,del(8)(p23)	1
		46,XX,dup(8)(p21p23)	1
		46,XY,der(9)t(9;11)(p22;q21)*	2
		46,XX,del(10)(q26.1)	1
		46,XX,der(13)t(13;14)(q32;q24.3)*	1
		46,XY,der(13)t(3;13)(q23;q34)dn	1
		46,XX,add(17)(q25)	1
		46,XX(XY),der(21)	2
		46,der(X)Y	1
	Всего		28
	Микроделеции / микродупликации хромосом	46,XX,del(1)(p36)	3
		46,XX,del(3)(q29)	1
		46,XX,del(13)(q34)	2
		arr1q41q44(221649655_247175095)X1	1
		arr1q21q25(146066001_180173072)X3	1
		arr6q21q22.31(112785705_130042316) X1	1
		arr13q12.2(67853642_82729175)X3	1
		arr15q12.2(24939794_280600332)X1	1
		arr15q22.31(62638426_73572490)X1	1
		arr22q13.33(49155490_50739836)X1	1
	Всего		13

Примечание – *обусловлены транслокацией у родителя, dn – de novo (спорадические случаи)

Терминальная делеция длинного плеча хромосомы 2 установлена у 2-х новорожденных. Оба ребенка имели черепно-лицевые дисморфии: выступающий лоб, эпикант, монголоидный разрез глазных щелей, микроцефалию, частичную агенезию МТ, брахидактилию и наблюдались неврологом с рождения в связи с мышечной гипотонией, задержкой психо-речевого развития. Девочка с более протяженной делецией умерла в возрасте 6 месяцев. У мальчика при осмотре в возрасте 6 лет определялся низкий рост, неврологические и поведенческие нарушения: агрессивное поведение, стереотипии, нарушение сна.

Делеция терминального отдела короткого плеча хромосомы 4 была диагностирована в 5 наблюдениях. У всех новорожденных определялись клинические проявления, характерные для синдрома Вольфа–Хиршхорна: пренатальная гипоплазия, лицевые дисморфии, микроцефалия, частичная агенезия МТ, расщелина губы и неба (2/5), в последующем – выраженная задержка психо-речевого и физического развития. Судорожный синдром был зарегистрирован у 1 ребенка. В возрасте 6 лет все дети имели нарушение интеллектуального развития умеренной степени (МКБ-10:F.71).

Делеция короткого плеча хромосомы 5 была установлена у 6 пациентов. Во всех наблюдениях отмечались клинические проявления, характерные для синдрома «кошачьего крика»: пренатальная/постнатальная задержка физического развития, микроцефалия, множественные лицевые дисморфии, мышечная гипотония на 1–2 году жизни детей. Все дети имели нарушение интеллектуального развития (МКБ-10:F.71–F.72).

Делеция длинного плеча хромосомы 6 определялись у 2 детей с пренатальной гипоплазией, множественными лицевыми дисморфиями. У ребенка с делецией q24-qter в неонатальном периоде установлена микроцефалия с частичной агенезией МТ и ВПС: дефекты межжелудочковой и межпредсердной перегородок (ДМПП и ДМЖП). У девочки с делецией q26-qter микроцефалия сформировалась к 1 году, пороков других систем диагностировано не было. В возрасте 10 лет обе девочки имели нарушение интеллектуального развития и обучались в интегрированном классе.

Делеции короткого плеча хромосомы 7 – крайне редкое событие, в литературе данные представлены у пациентов с делецией 7p14 которая приводит к формированию синдромом цефалополисиндактилии Грейга. В нашем наблюдении установлена более протяженная делеция, что явилось причиной более тяжелого фенотипа в рамках комплекса МВПР: тригоноцефалия, микроцефалия, лиссэнцефалия, частичная агенезия МТ, ВПС – ДМПП, с выраженными неврологическими нарушениями. В возрасте 3-х лет ребенок имел грубые нарушения речевого и психического развития, самостоятельно не передвигалась.

Терминальная делеция короткого плеча хромосомы 8 была диагностирована у 1 мальчика. Ребенок развивался с задержкой преимущественного психо-речевого развития. К 2 годам сформировалась микроцефалия, определялись легкие лицевые дисморфии, частичная агенезия МТ, задержка речи и гиперактивное поведение.

Дупликация региона 8p13 определялась у новорожденной девочки с врожденной микроцефалией, шизэнцефалией, частичной агенезией МТ и судорожным синдромом. В возрасте 3 лет у ребенка определялись выраженные речевые нарушения и интеллектуальная недостаточность.

Делеция терминального отдела длинного плеча хромосомы 10 была установлена в 1 наблюдении. Клинический фенотип был представлен врожденной микроцефалией, частичной агенезией МТ, задержкой психо-речевого и моторного развития ребенка на 1–2 году жизни.

Во всех случаях с полной трисомией 13 (4) и наблюдениях с двойным хромосомным дисбалансом с участием 13 хромосомы (2) наблюдались частичная агенезия МТ и множественные пороки развития, характерные для синдрома Патау: микроцефалия, ВПС, пороки мочеполовой системы, постаксиальная полидактилия,

расщелина губы и неба (2/6). У 2 плодов пороки установлены в 11–12 недель гестации и беременность завершилась прерыванием по генетическим показаниям. Из 4 новорожденных – трое умерли в неонатальном периоде.

У девочки с неуточненным дополнительным материалом на 17 хромосоме и делецией региона 17q25-qter наблюдались МВПР: микроцефалия, частичная агенезия МТ, ВПС: ДМЖП, брахидактилия, клинодактилия и гипоплазия 5 пальцев кистей, грубые неврологические нарушения, резистентные к терапии судороги. Вклад делетированного локуса 17 хромосомы в развитие комплекса пороков, представленных у ребенка, может быть обусловлен вовлечением критического региона синдрома Миллера-Дикера.

В 2 наблюдениях со структурными изменениями хромосомы 21 у пробандов наблюдались МВПР: микроцефалия, частичная агенезия МТ, ВПС. Родами завершилась одна беременность, при которой у ребенка определялась пренатальная гипоплазия, постнатальная задержка физического, психо-речевого и моторного развития. Мальчик умер в возрасте 1 года 2 месяцев.

Структурный дисбаланс X-хромосомы определялся у 1 плода мужского пола, проявлялся пороками ЦНС: гидроцефалией, гипоплазией мозжечка, частичной агенезией МТ, которые были диагностированы пренатально. Беременность завершилась прерыванием по генетическим показаниям.

Этап 2. Молекулярное исследование на наличие микроперестроек хромосом проведено 21 пациенту с МВПР и/или множественными врожденными особенностями развития (более 3 стигм эмбриогенеза) в сочетании с пренатальной задержкой роста плода или задержкой физического развития (менее 10 pc). В 61,9 % (13/21) наблюдениях установлены микроделеции/микродупликации хромосом.

Синдром микроделеции 1p36 являлся самой частой патологией. Он был диагностирован у 3/13 пациентов с микроделециями/микродупликациями. Все пробанды имели микроцефалию, частичную агенезию МТ, лицевые дисморфии, постнатальную задержку физического развития, выраженную задержку психо-речевого развития.

В 2/13 случаях определялся синдром микроделеции 13q34. Обеим девочкам диагностировано заболевание на 2-м году жизни. У детей определялась задержка психо-речевого и моторного развития, судорожный синдром, частичная агенезия МТ, микроцефалия, сформировавшаяся к 1 году.

По 1 наблюдению в группе исследования были пациенты с синдромом микроделеции 13q29, микроделецией 1q44, 6q21q22, 15q12, 15q22, микродупликацией 1q21q25, 22q13.33. Все дети имели частичную агенезию МТ, формирующуюся микроцефалию, поведенческие нарушения, легкие лицевые дисморфии.

При анализе данных среди пациентов с полной и частичной агенезией МТ было установлено, что в группе с полной агенезией МТ зарегистрировано 4 случая хромосомного заболевания, с частичной – 45. Таким образом, хромосомный дисбаланс чаще регистрировался среди пациентов с частичной АМТ ($\chi^2=22,59$; $p<0,001$).

3 этап. Установление моногенной причины формирования агенезии МТ. В 46 наблюдениях выполнено молекулярно-генетическое исследование: в 37 наблюдениях с системными или множественными ВПР, в 9 случаях – с изолированной агенезией МТ. Патогенные варианты в генах были установлены в 58,7 % (27/46) случаях.

У 27 пациентов были диагностированы патогенные варианты в генах, ответственных за морфогенез нервной системы (7/27), приводящих к МВПР с агенезией МТ (13/27), наследственных болезней обмена с вовлечением ЦНС (8/27).

У 7 пациентов были установлены спорадические патогенные варианты в генах *PAFAN1B1*, *L1CAM*, *TUBA1A*, *PIGT*, *NPRL3* в гетеро/гемизиготном состоянии. Указанные гены экспрессируются преимущественно в тканях нервной системы и оказывают влияние на формирование и развитие головного мозга. Пациенты имели

характерные клинические проявления соответствующих наследственных заболеваний, обусловленных мутациями указанных генов. Унаследованный патогенный вариант в гене *ZEB2* в гетерозиготном состоянии был зарегистрирован в одной семье у двух разнополых sibсов от клинически здоровых родителей и был обусловлен гонадным мозаицизмом.

В 12 наблюдениях у детей с МВПР и агенезией МТ были диагностированы патогенные/условно патогенные варианты в генах *EFNB1*, *NEK1*, *KAT6B*, *OFD1*, *CDH2*, *STAMBP*, *EPG5*, *CDH2*, *ALX4*, *TWIST1* (2), *FANCA* в гетеро/гомозиготном состоянии.

Мутации в генах, ответственных за развитие НБО или митохондриального заболевания, определялись у 8 детей: синдром Канавана (1), Александра (2), Краббе (1), Цельвегера (2), митохондриальное заболевание (2). В 6/8 семьях определялся аутосомно-рецессивный тип наследования патологии, родители являлись бессимптомными гетерозиготными носителями. В 2 наблюдениях болезнь Александра возникла спорадически.

Кроме того, в одном наблюдении с частичной агенезией МТ патогенные/условно патогенные варианты по результатам экзомного секвенирования не установлены, но у ребенка определялись характерные для синдрома Фринса множественные пороки развития: диафрагмальная грыжа, гипоплазия ногтей, грубые лицевые дисморфии, порок сердца, вентрикулимегалия, отсутствие валика МТ. Диагноз был установлен клинически в неонатальном периоде. В 1 наблюдениях с полной агенезией МТ у девочки с синдромом Айкарди определялись полная агенезия МТ, нарушение структуры сетчатки, инфантильные спазмы и задержка психо-речевого развития. У мальчика с синдромом Мардена–Уокера диагностированы частичная агенезия МТ, амимичное, «маскообразное» лицо, тяжелая степень нарушения психо-речевого и моторного развития, сформировавшиеся к 1 году микроцефалия и контрактуры крупных суставов. В данных наблюдениях диагноз был установлен клинически в возрасте детей после 2-х лет.

Таким образом, суммарный вклад моногенных заболеваний в формирование агенезии МТ составил 65,2 % (30/46). Агенезия МТ в составе моногенного заболевания может иметь унаследованный вариант или встречаться спорадически. Среди унаследованных вариантов в нашем исследовании были представлены заболевания с аутосомно-доминантным типом наследования, аутосомно-рецессивным, сцепленным с X-хромосомой.

Однако среди 9 детей с изолированной агенезией МТ и отсутствием неврологических нарушений патогенных/условно патогенных вариантов нуклеотидных замен в исследуемых генах установлено не было. Эти данные свидетельствуют в пользу того, что современных знаний о причинах и механизмах формирования агенезии МТ еще недостаточно. Дальнейшие исследования в данном направлении будут способствовать открытию новых факторов, оказывающих влияние на морфогенез МТ.

Неврологические исходы у пациентов с агенезией МТ

Витальные и неврологические исходы оценивались в случаях (172), завершившихся рождением живого ребенка, представлены в таблице 4.

Неблагоприятный витальный прогноз зарегистрирован у 15,7 % (27/172) пациентов, из них 8,7 % (15/172) детей умерли в возрасте до 1 года. Чаше летальный исход регистрировался среди пациентов с моногенным синдромом (33,3 %) и хромосомным заболеванием (21,4 %). Дети с изолированной агенезией МТ имели благоприятный витальный прогноз.

Задержка моторного развития на 1 году жизни регистрировалась в 84,9 % наблюдений, задержка психо-речевого развития – в 76,1 % случаев. Все дети с МВПР, хромосомным и моногенным заболеванием имели задержку психо-речевого и моторного развития. У 41,3 % (19/46) пробандов с изолированной агенезией МТ неврологические нарушения на 1 году жизни не определялись.

Таблица 4 – Витальные и неврологические исходы у пациентов с агенезией МТ в рамках изолированного порока, системного, МВПР, хромосомного, моногенного синдрома

Показатель	ИАМТ	ВПР ЦНС	МВПР	ХБ	МС	Всего
Число наблюдений	46	28	26	42	30	172
Умерли	–	4	4	9	10	27 (15,7 %)
– из них до 1 года	–	2	3	8	2	15 (8,7 %)
Развитие на 1 году жизни:						
– ЗМР	21	27	26	42	30	146 (84,9 %)
– ЗПРР	6	27	26	42	30	131 (76,1 %)
– норма	19	1	–	–	–	20 (11,6 %)
Судорожный синдром	1	8	2	5	10	26 (15,1 %)
Осмотр в 6 лет:	37	21	17	24	16	115
– НИР	2	18	17	24	16	77 (67,0 %)
– РАС	2	5	4	–	–	11 (9,6 %)
– СДВГ без НИР	3	–	–	–	–	3 (2,6 %)
– норма	30	1	–	–	–	31 (27,0 %)

Примечание – ИАМТ – изолированная агенезия мозолистого тела, ХБ – хромосомное заболевание, МС – моногенный синдром, НИР – нарушение интеллектуального развития, РАС – расстройство аутистического спектра, СДВГ – синдром дефицита внимания и гиперактивности.

Судорожный синдром зарегистрирован у 26 детей (15,1 %). Наиболее высокая частота наблюдалась среди детей с моногенными синдромами (10/30 случаев).

Клинический осмотр в возрасте 6 лет выполнен 115 пробандам.

У 77 детей (67,0 %) определялось нарушение интеллектуального развития, наибольшее число случаев зарегистрировано в группах с хромосомным и моногенным заболеванием, МВПР и ВПР ЦНС. Это подчеркивает, что наличие сочетанной патологии, определяет более тяжелые нарушения.

Расстройства аутистического спектра были зарегистрированы у 11 детей (9,6 %), преимущественно среди пациентов с микроцефалией и частичной агенезией МТ, а также у 2 мальчиков с изолированной полной агенезией МТ. Синдром дефицита внимания и гиперактивности без нарушения интеллектуального развития определялся у 3 детей с изолированной полной агенезией МТ.

У 76,9 % пациентов с изолированной агенезией МТ неврологические и/или поведенческие нарушения не диагностированы.

Заключение. Среди 202 случаев агенезии МТ в 36,6 % определялась полная форма, в 63,4 % – частичная.

Агенезия МТ по данным пренатального УЗИ плода была диагностирована в 38,1 % наблюдениях. Полная агенезия МТ установлена в 60,3 % наблюдений, частичная – в 24,0 %. Лучшая выявляемость может объясняться более выраженными патогномичными изменениями структур головного мозга при полной форме агенезии МТ.

Агенезия МТ как изолированный порок развития ЦНС установлена в 28,7 % наблюдений, в 71,3 % – она сочеталась с церебральными и внецеребральными ВПР.

Частичная агенезия МТ чаще входит в состав системного порока ЦНС или комплекса МВПР, полная – встречается как изолированный порок ЦНС.

Хромосомный дисбаланс выявлен в 17,8 % случаях и является частой наследственной причиной агенезии МТ в составе системных пороков ЦНС или комплекса МВПР.

Использование хромосомного микроматричного анализа позволило установить микроперестройки хромосом в 61,9 % (13/21) наблюдений с МВПР.

Секвенирование последнего поколения в случаях с МВПР/системных пороках ЦНС уточнило наследственную этиологию в 58,7 % (27/46) случаях.

Неблагоприятный витальный и неврологический прогноз определялся у пациентов с агенезией МТ в составе хромосомного, моногенного заболевания, системных пороках ЦНС и МВПР.

Дети с изолированной агенезией МТ в 76,9 % случаев были клинически здоровы.

Поскольку агенезия МТ является крайне гетерогенным пороком развития, прогноз для плодов, у которых по данным пренатальной УЗ-диагностики устанавливается изолированный порок развития МТ, остается неопределенным, что затрудняет пренатальное медико-генетическое консультирование.

Литература

1. Moldrich, R.X., Gobius, I., Pollak, T. Molecular regulation of the developing commissural plate / R.X. Moldrich [et al.] // J. Comp. Neurol. – 2010. – Vol. 518. – P. 3645–3661.
2. Tsai, P. Shinar, S. Agenesis of the corpus callosum: What to tell expecting parents? / P. Tsai, S. Shinar // J. Prenat. Diagn. – 2023. – Vol. 43. – №12. – P. 1527–1535.
3. Зобикова, О.Л. Пороки развития мозолистого тела: популяционная частота в республике Беларусь, факторы риска, возможности пренатальной диагностики. Современные перинатальные медицинские технологии в решении проблем демографической безопасности: сб. науч. ст. / редкол. С.А. Васильев (гл. ред.) [и др.]. – Минск: ГУ РНМБ, 2022. – С. 507–514.
4. Wu, F.T. Chen, C.P. Anomalies of the Corpus Callosum in Prenatal Ultrasound: A Narrative Review for Diagnosis and Further Counseling / F.T. Wu, C.P. Chen // J. Med. Ultrasound. – 2023. – Vol. 10. – №32 (2). – P. 9–103.
5. Marathu K.K., Vahedifard F. et al. Fetal MRI Analysis of Corpus Callosal Abnormalities: Classification, and Associated Anomalies / K.K. Marathu [et al.] // Diagnostics (Basel). – 2024. – Vol. 15. – №14 (4). – P. 430.
6. Alby, C., Malan, V., Bouteaud, L. Clinical, genetic and neuropathological findings in a series of 138 fetuses with a corpus callosum malformation / C. Alby [et al.] // Birth Defects Res. A Clin. Mol. Teratol. – 2016. – Vol. 106. – №1. – P. 36–46.
7. Manganaro, L., Bernardo, S. Role of fetal MRI in the evaluation of isolated and non-isolated corpus callosum dysgenesis: results of a cross-sectional study / L. Manganaro [et al.] // Prenat. Diagn. – 2017. – Vol. 37. – №3. – P. 244–252.
8. Cai, M., Lin, N., Fu, M., Que, Y., Huang, H., Xu, L. Fetal agenesis of corpus callosum: chromosomal copy number abnormalities and postnatal follow-up / M. Cai [et al.] // Mol. Biol. Rep. – 2024. – Vol. 30. – №51(1). – P. 872.

AGENESIS OF CORPUS CALLOSUM. HEREDITARY FACTORS, PRENATAL DIAGNOSIS, CLINICAL MANIFESTATION

Zobikova O.L.

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

The corpus callosum (CC) is the largest commissure in the of the brain and plays a key role in the integration of information between the hemispheres. The most common malformation of the MT is agenesis (complete or partial). Estimated prevalence of 1:4,000–6,000 newborns. The clinical manifestations in patients vary over a wide spectrum: from asymptomatic course to severe neuropsychiatric disorders. The article presents data from 202 probands with CC agenesis who underwent medical and genetic counselling in Medical Centre «Mother and Child» from 2007 to 2022.

Keywords: corpus callosum, congenital malformation, brain, monogenic disease.

Поступила 30.09.2024

СПЕКТР КЛИНИЧЕСКИХ ПРОЯВЛЕНИЙ У ДЕТЕЙ С ГОЛОПРОЗЭНЦЕФАЛИЕЙ

Зобикова О.Л.

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

Резюме. В статье представлены данные 32 пациентов с голопрозэнцефалией (ГПЭ). Показаны выживаемость, течение неонатального периода в сравнении с группой контроля, клинические проявления у детей дошкольного возраста.

Ключевые слова: врожденные пороки развития, головной мозг, голопрозэнцефалия, новорожденный.

Цель работы: провести анализ клинических проявлений у пациентов с ГПЭ.

Введение. ГПЭ – структурный порок развития головного мозга, который формируется на третьей-пятой неделе внутриутробного развития эмбриона и характеризуется отсутствием срединного разделения конечного мозга на полушария [1]. Среди этиологических факторов представлены данные о хромосомных, моногенных, метаболических, инфекционных причинах формирования порока [2].

ГПЭ – это один из самых частых пороков развития переднего мозга у человека. Его частота составляет 1:250 среди абортированных плодов, 1:8 000–16 000 среди новорожденных. ГПЭ представлена спектром пороков, различающихся степенью разделения конечного мозга на полушария. В данном спектре представлены алобарная, семилобарная, лобарная ГПЭ, срединный межполушарный вариант (СМВ) и микроформы. На сегодняшний день широко используется классификация ГПЭ, которая впервые была предложена DeMyer W. с соавторами, они подразделяли ГПЭ в зависимости от степени разделения полушарий на 3 типа: алобарную, семилобарную и лобарную ГПЭ [3]. Алобарная ГПЭ является самой тяжелой в спектре и характеризуется полным отсутствием разделения конечного мозга. Полость конечного мозга представлена единственным желудочком, отсутствует межполушарная щель, серп мозга, мозолистое тело, третий желудочек, определяется слияние таламусов и базальных ганглий. Часто алобарная ГПЭ сочетается с тяжелыми дефектами лицевых структур, такими как циклопия, пробосцис, этмоцефалия и др. При семилобарной ГПЭ разделяются только задние отделы полушарий, в передних отделах серп не сформирован, отсутствует межполушарная щель и большая часть мозолистого тела, таламические структуры часто не разделены. При лобарной ГПЭ неразделенными остаются самые роstralные части лобных долей, отсутствует полость прозрачной перегородки и, в части случаев, передние отделы мозолистого тела. Срединный межполушарный вариант (СМВ) был добавлен в спектр ГПЭ позже, он характеризуется разделением в передних и затылочных отделах полушарий и отсутствием разделения полушарий в теменных и/или задних лобных долях [3]. При микроформах структурная патология головного мозга не определяется, однако наблюдаются черепно-лицевые дисморфии с поражением срединных структур лица, такие как гипотелоризм, единственный центральный резец верхней челюсти, срединная расщелина губы и/или неба, колобома сетчатки глаза и др.

Достижения в области оказания неонатальной и педиатрической медицинской помощи пациентам с ВПР привели к повышению выживаемости детей ВПР в целом,

с пороками ЦНС в частности [4]. Тем не менее пороки прозенцефалической группы имеют высокий уровень летальности: 58,1 % среди пациентов с ГПЭ в возрасте до 1 года и 35,6 % среди пробандов с ГПЭ в возрасте до 10 лет [5]. Это определяет высокую социальную значимость в разработке мероприятий, позволяющих повысить качество пренатальной диагностики пороков данной группы и медико-генетического консультирования.

Цель исследования: изучить клинические проявления ГПЭ и СМВ у детей.

Материалы и методы исследования. Группа исследования сформирована по обращениям за медико-генетической консультацией в Республиканский научно-практический центр «Мать и дитя» за период 2008–2020 гг. За указанный период выполнено 86 консультаций в связи с установленным пороком развития ГПЭ по данным пре-/постнатального ультразвукового исследования (УЗИ) головного мозга. В 74,1 % случаев пороки головного мозга были диагностированы до 22 недель гестации беременности и были прерваны по медико-генетическим показаниям. Рождением детей завершились 33 беременности, один из которых мертворожденный. Мертворождением завершилось наблюдение с алобарной ГПЭ в составе синдрома агнатии-отоцефалии. Всем новорожденным проведена магнитно-резонансная томография головного мозга на аппарате Phillips Ingenia 1.5T. Средний возраст детей в группе исследования составил 8 (Q_{25-75} :4;12) лет, распределение по полу: 14 (42,4 %) – мужского пола и 19 (57,6 %) – женского. Оценка течения беременности и раннего неонатального периода новорожденных с ГПЭ проведена в сравнении с группой контроля, которую составили 250 новорожденных без пороков развития.

Результаты. В группе исследования спектр пороков конечного мозга у новорожденных был представлен в 78,1 % (25/32) случаях лобарной ГПЭ, в 21,9 % (7/32) – семилобарной, в 3,0 % (1/32) – СМВ.

При анализе данных течения беременности и родов матерей пробандов с ГПЭ было установлено, что в 40,6 % (13/32) случаях беременность завершилась преждевременно. В группе контроля преждевременные роды зарегистрированы лишь у 3,6 % женщин. Медиана срока беременности на момент рождения ребенка в группе с ГПЭ составила 260 дней, в группе контроля 275 дней, получены статистически значимые различия в сроках гестации на момент рождения, в группе с ГПЭ сроки родов были более ранние ($U=1957$; $p<0,001$). Данные представлены в таблице 1.

Таблица 1 – Сравнительная характеристика данных новорожденных с ГПЭ и детей группы контроля

Признак	Группа с ГПЭ	Группа контроля	Статистическая значимость результатов
Число наблюдений	32	250	
Преждевременные роды	13	9	$\chi^2=58,85$; $p<0,001$
Медиана срока беременности при рождении, дни (Q_{25-75})	260 (238; 271)	275 (269; 280)	$U=1957$; $p<0,001$
Показатели физического развития и состояния ребенка при рождении			
– масса тела, гр	2600 (1790; 2760)	3440 (3160; 3680)	
– окружность головы, см	31 (28; 35)	35 (34; 35)	
Оценка по шкале Апгар на 1 минуте, балл			
4–5	5	5	$\chi^2=15,4$; $p<0,001$
6–7	9	4	$\chi^2=47,35$; $p<0,001$
8–10	18	241	$\chi^2=61,05$; $p<0,001$

Продолжение таблицы 1

Признак	Группа с ГПЭ	Группа контроля	Статистическая значимость результатов
Оценка по шкале Апгар на 5 минуте, балл			
ИВЛ	14	7	$\chi^2=69,02$; $p<0,001$
6–7	3	2	$\chi^2=11,98$; $p<0,001$
8–10	15	241	$\chi^2=87,15$; $p<0,001$
Потребность в лечении в условиях ОИТР	19	8	$\chi^2=103,4$; $p<0,001$
Длительность нахождения в ОИТР, Ме, Q _{25–75}	12 (3–28)	2,5 (1–8)	$U=35,3$; $p<0,05$
Смертность в неонатальном периоде	3*	0	$\chi^2=23,68$; $p<0,001$

Примечание – ИВЛ – искусственная вентиляция легких, ОИТР – отделение интенсивной терапии и реанимации

Проанализированы показатели физического развития новорожденных в группе с ГПЭ и контрольной группе. Получены статистически значимые различия по массе новорожденных и окружности головы, что может объясняться значительной долей преждевременных родов у женщин, беременных плодом с ГПЭ.

Оценка по шкале Апгар на 1 минуте в 4–5 баллов определялась в 5 случаях с ГПЭ и 5 в контрольной группе ($\chi^2=15,4$; $p<0,001$), в 6–7 баллов – у 3 детей с ГПЭ и 4 в контрольной ($\chi^2=47,35$; $p<0,001$), 8–9 баллов – в 17 наблюдениях с ГПЭ против 241 в контрольной группе ($\chi^2=61,05$; $p<0,001$). Полученные данные показывают, что большинство детей с ГПЭ на этапе рождения нуждаются в экстренной медицинской помощи.

При анализе данных оценки по шкале Апгар на 5 минуте было установлено, что потребность в искусственной вентиляции легких определялась у 14 новорожденных с ГПЭ и 7 в контрольной группе ($\chi^2=69,02$; $p<0,001$). Оценку по шкале Апгар в 6–7 баллов имели 3 детей с ГПЭ и 2 в контрольной группе ($\chi^2=11,98$; $p<0,001$), 8–9 баллов – 14 пациентов с ГПЭ против 241 в контрольной группе ($\chi^2=87,15$; $p<0,001$). Потребность в интенсивной терапии в реанимационном отделении определялась в 19 случаях с ГПЭ и 8 в контрольной ($\chi^2=103,4$; $p<0,001$) с более длительным пребыванием в отделении интенсивной терапии и реанимации ($U=35,3$; $p<0,05$). В группе контроля 3,2 % (8/250) новорожденных нуждались в интенсивной терапии в связи с недоношенностью и/или врожденной пневмонией. Медиана длительности лечения в условиях отделения интенсивной терапии и реанимации у детей с ГПЭ составила 12 (Q_{25–75}=3–28) суток, в группе контроля – 2,5 (Q_{25–75}=1–8) (представлены на рисунке).

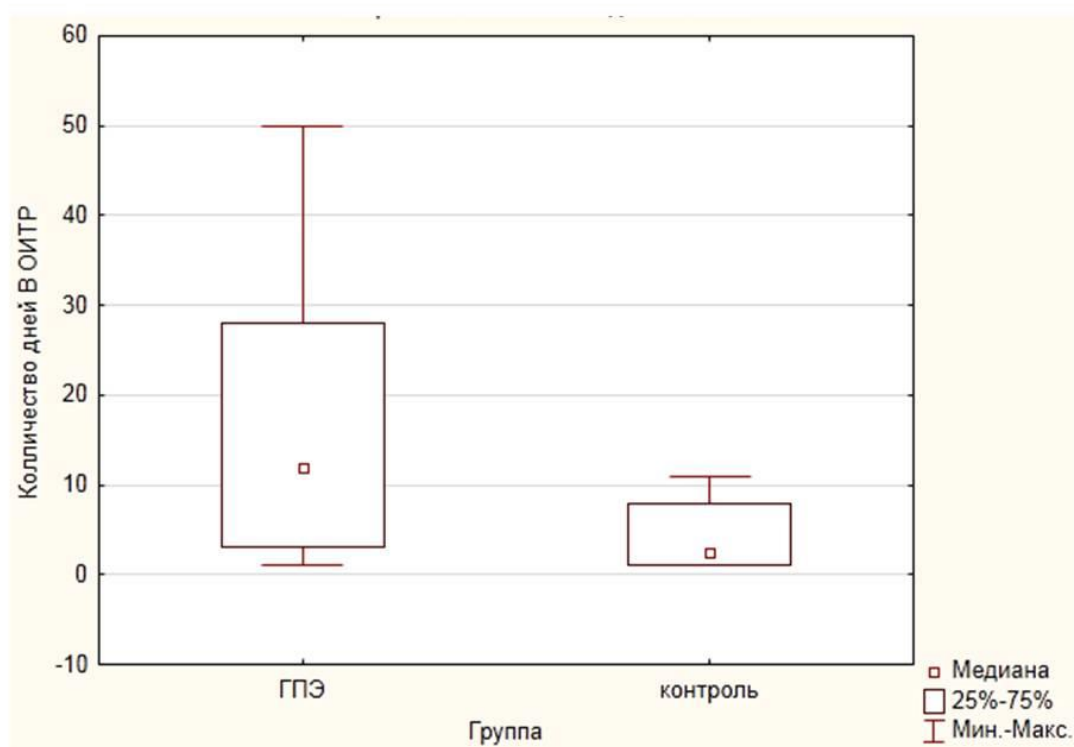


Рисунок – Длительность терапии в отделении реанимации у детей с ГПЭ и группе контроля (дни, Ме, Q₂₅₋₇₅)

Летальный исход был зарегистрирован у 15,6 %(5/32) детей с ГПЭ. Летальность у детей с семилобарной ГПЭ была выше, чем у пациентов с лобарной ($\chi^2=8,03$; $p<0,01$), что обусловлено более выраженными структурными дефектами головного мозга.

В нашей выборке данные по выживаемости отличаются от опубликованных данных. Так, при когортном исследовании выживаемости до 10 лет детей, рожденных с редкой структурной патологией в период 1995–2014 гг., были использованы данные из 13 регистров EUROCAT (Европейская сеть эпидемиологического надзора). В данном исследовании было показано, что выживаемость пациентов с ГПЭ в возрасте до 1 года составляет 58,1 %, в возрасте до 10 лет – 35,6 % [4]. Такая разница объясняется тем, что в исследуемых регистрах преобладают пациенты с алобарной и семилобарной ГПЭ. В нашем исследовании алобарная ГПЭ была диагностирована на пренатальном этапе, в сроки, позволяющие проводить превентивные мероприятия по рождению больного потомства, до 22 недель гестации, среди живорожденных наиболее распространенными были легкие типы ГПЭ (лобарная).

При сравнении фенотипов пациентов с различными типами ГПЭ были установлены различия в клинических проявлениях (представлены в таблице 2).

Таблица 2 – Клинические данные пациентов различными типами ГПЭ

Показатель	Дети с лобарной ГПЭ, n=24	Дети с семилобарной ГПЭ, n=7	Статистическая значимость различий
Количество умерших детей в раннем детском возрасте	2*	3*/4	$\chi^2=8,03$; $p<0,01$
Аномалии структур лица	5	5	$\chi^2=6,32$; $p<0,05$
Сочетанные пороки ЦНС:	24	7	–
– микроцефалия	15	2	$\chi^2=2,52$
– гидроцефалия	9	5	$\chi^2=2,52$
– spina bifida	5	0	$\chi^2=1,74$
– кортикальная дисплазия	3	2	$\chi^2=1,03$
– аномалии мозжечка	5	1	$\chi^2=0,15$
Дисфункция гипоталамуса	0	6	$\chi^2=25,51$; $p<0,001$
ВПР других органов и систем:			
– пороки зрительного анализатора	7	5	$\chi^2=4,08$; $p<0,05$
– ВПР опорно-двигательного аппарата	4	0	$\chi^2=1,74$
– ВПР мочеполовой системы	2	0	$\chi^2=0,62$
– пороки сердца	6	0	$\chi^2=1,08$
Физиологическое ПР и МР на 1 году	8/22	0/3	$\chi^2=1,6$
Неврологические осложнения в 3 года	16/22	3/3	$\chi^2=0,8$
– спастический парез/ДЦП	13	3	$\chi^2=1,92$
– судорожный синдром	8	3	$\chi^2=4,34$; $p<0,05$
Возраст манифестации судорожного синдрома, мес., Ме, Q _{25–75}	8,5 (1,5–11)	2, 3, 11**	–
Нарушение ПР и/или РР в 3 года	22/22	3/3	–
Инвалидность в 3 года	17/22	3/3	$\chi^2=0,85$

Примечание – * умерли на 1 году жизни, ЦНС – центральная нервная система, ВПР – врожденные пороки развития, ПР и МР – психо-речевое и моторное развитие, РР – речевое развитие, ДЦП – детский церебральный паралич. **– абсолютные значения.

Сочетанные пороки ЦНС определялись у всех пробандов с лобарной и семилобарной ГПЭ и были представлены микроцефалией или гидроцефалией во всех случаях, что указывает на то, что ГПЭ является системным пороком ЦНС.

При анализе ВПР других органов и систем у пациентов с лобарной и семилобарной ГПЭ получены статистически значимые различия в количестве случаев со срединными дефектами лицевых структур ($\chi^2=6,32$; $p<0,05$) и аномалиями развития зрительного анализатора ($\chi^2=4,08$; $p<0,05$), нарушением терморегуляции с/без нестабильности частоты сердечных сокращений и дыхания ($\chi^2=25,51$; $p<0,001$).

При оценке моторного и психо-речевого развития детей в возрасте 1 год у 36,4 % (8/22) детей с лобарной ГПЭ отклонения от ожидаемого физиологического развития не определялись. Статистический анализ не показал значимых различий между группами ($\chi^2=1,6$), что обусловлено небольшим числом наблюдений семилобарной ГПЭ для определения однозначных выводов.

При осмотре детей в возрасте 3-х лет все пациенты имели нарушение интеллектуального развития или поведенческие расстройства, у 72,7 % (16/22) пробандов определялись неврологические нарушения.

Судорожный синдром/эпилепсия был установлен у 36,4 % (8/22) детей с лобарной ГПЭ и всех 3 новорожденных с семилобарной ($\chi^2=4,34$; $p<0,05$). Медиана возраста

манифестации судорожного синдрома у пациентов с ГПЭ составила 6 ($Q_{25-75}=2-11$) месяцев. Таким образом, у пациентов с ГПЭ судорожный синдром дебютирует на первом году жизни и является частым неврологическим осложнением.

К 3-м годам во всех случаях с семилобарной ГПЭ и 77,2 % (17/22) наблюдениях с лобарной ГПЭ дети имели инвалидность. Статистических различий в группах не было получено ($\chi^2=0,85$), что показывает, что оба типа ГПЭ имеют высокий уровень инвалидизации пациентов.

В группе с ГПЭ 1 наблюдение было представлено СМВ у новорожденного мужского пола. В данном наблюдении СМВ сочетался с субкортикальной гетеротопией и частичной агенезией мозолистого тела (отсутствовал валик МТ). Ребенок был осмотрен в возрасте 1 года, 3 и 6 лет. Неврологические нарушения или расстройства поведения/психики не выявлены.

Заключение. В спектре пороков конечного мозга, выявленных у новорожденных, преобладает лобарная ГПЭ. Это свидетельствует в пользу сложности пренатальной диагностики данного типа ГПЭ и может требовать применения дополнительных методов, например, пренатальной МРТ.

Беременность пробандом с ГПЭ в 40,6 % случаев завершается преждевременными родами, что указывает на необходимость тщательного медицинского наблюдения женщин во время беременности.

Пробанды с ГПЭ значительно отстают от здоровых плодов на момент рождения по ключевым показателям: массе, окружности головы и оценке по шкале Апгар. Они чаще нуждаются в медицинской помощи в условиях отделения интенсивной терапии.

ГПЭ является тяжелым пороком ЦНС, обуславливающим высокую летальность. Летальный исход был зарегистрирован у 15,6 % (5/32) детей с ГПЭ. Летальность пробандов с семилобарной ГПЭ выше, чем у пациентов с лобарной, что обусловлено более грубой структурной патологией ЦНС.

Семилобарная ГПЭ часто сочетается со срединными ВПР лица и глубоких структур мозга (гипоталамуса), что показывает общность патогенеза в формировании структур лица и мозга. Кроме того, судорожный синдром является частым осложнением и был зарегистрирован в 34,4 % (11/32) наблюдений.

ГПЭ является системным пороком головного мозга, который обуславливает высокий уровень инвалидизации пациентов за счет неврологических или психиатрических нарушений.

Мероприятия по повышению качества пренатальной диагностики будут способствовать раннему выявлению пороков и профилактике рождения пациентов с ГПЭ, что обуславливает высокую социальную значимость.

Литература.

1. Calloni, S.F., Caschera, L., Triulzi, F.M. Disorders of ventral induction/spectrum of holoprosencephaly / S.F. Calloni [et al.] // J. Neuroimaging Clin. N. Am. – 2019. – Vol. 29. – P. 411–421.
2. Taruscio, D., Mantovani, A. The rare malformation holoprosencephaly: pathogenesis, association with pregestational diabetes and the possible link with food pollutants / D. Taruscio, A. Mantovani // Ann. Ist. Super. Sanita. – 2023. – Vol. 59. – №4. – P. 295–303.
3. Malta, M., AlMutiri, R., Martin, C.S., Srour, M. Holoprosencephaly: Review of Embryology, Clinical Phenotypes, Etiology and Management / M. Malta [et al.] // Children (Basel). – 2023. – Vol. 30. – №10(4). – P. 647.
4. Glinianaia, S.V., Morris, J.K., Best, K.E. Long-term survival of children born with congenital anomalies: a systematic review and meta-analysis of population-based studies / S.V. Glinianaia [et al.] // PLoS Med. – 2020. – Vol. 17. – №9. – P. e1003356.
5. Coi, A., Santoro, M., Pierini, A. Survival of children with rare structural congenital anomalies: a multi-registry cohort study / A. Coi [et al.] // Orphanet J. Rare Dis. – 2022. – Vol. 29. – №17 (1). – P. 142.

CLINICAL MANIFESTATIONS IN CHILDREN WITH HOLOPROSENCEPHALY

Zobikova O.L.

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

The article presents data of 32 patients with holoprosencephaly. Survival, course of the neonatal period in comparison with the control group, and clinical manifestations in children are presented.

Keywords: congenital malformations, brain, holoprosencephaly, newborn.

Поступила 30.09.2024

УДК 616-056.7-031.13-053.2

<https://doi.org/10.63030/2307-4795/2024.17.G.006>

«DOUBLE TROUBLE» ИЛИ ДВА НАСЛЕДСТВЕННЫХ ЗАБОЛЕВАНИЯ У РЕБЕНКА. КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ

Зобикова О.Л. Демидович Т.В.

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

Резюме. В статье представлено наблюдение ребенка, имеющего два наследственных заболевания. Показаны клинические проявления, результаты инструментальных и лабораторных данных у пациента с установленными патогенными вариантами с.547_550delAAAG (p.Lys183Leufs*21) и с.2669T>G (p.Leu890Arg) в гене IARS2 и делецией 15q11.2 размером 578,8 кб (NC_000015.9:g.22833525_23412276).

Ключевые слова: ген IARS2, делеция 15q11.2, моногенное заболевание, хромосомное заболевание.

Цель работы. Представить крайне редкое клиническое наблюдение пациента с двумя установленными наследственными заболеваниями для расширения знаний в области медицинской генетики. Показать клиническую вариабельность заболеваний.

Введение. Расширение доступа к генетическому тестированию играет важную роль в диагностике наследственных заболеваний. Однако при интерпретации результатов генетических данных есть определенные сложности, связанные с клинической корреляцией из-за вариабельного фенотипа, полигенной этиологией определенных заболеваний, а также возможным наличием у одного пациента нескольких наследственных синдромов с перекрывающимся фенотипом. В литературных источниках в единичных описаниях представлены различные сочетания наследственной патологии у одного пациента: два хромосомных заболевания, хромосомное с моногенным, два моногенных заболевания. Наличие у пробанда двух патологий ведет к искажению «узнаваемого» фенотипа и удлиняет «диагностическую одиссею» [1].

Подострая некротизирующая энцефаломиелопатия (ПНЭ, синдром Ли) – это наследственное моногенное заболевание, обусловленное патогенными вариантами ядерных генов или митохондриального гена. Патогенные варианты в более чем 80 ядерных генах приводят к развитию ПНЭ и имеют аутосомно-рецессивный (чаще), аутосомно-доминантный, X-сцепленный тип наследования. Кроме того, некоторые мутации в митохондриальном геноме ведут к формированию данного фенотипа [2].

Клинический фенотип у пациентов крайне вариабельный. В большинстве случаев дебют заболевания наступает в возрасте от 3 до 12 месяцев, часто после вирусной инфекции и проявляется неврологическими нарушениями: задержкой психомоторного развития (ЗПМР), потерей двигательных навыков, мышечной гипотонией. В более позднем возрасте у детей описаны спастичность, двигательные нарушения, мозжечковая атаксия, периферическая нейропатия. Около 50 % пораженных умирают к трем годам, чаще всего в результате дыхательной или сердечной недостаточности [2].

Синдром микроделеции 15q11.2 (SM15q11.2; OMIM:615656) – крайне редкое хромосомное заболевание, обусловленное микроделацией длинного плеча хромосомы 15, локус 15q11.2. Он находится в критическом регионе, ответственном за развитие синдромов Прадера-Вилли и Ангельмана, но отличительной особенностью при SM15q11.2 является то, что делетированный участок находится исключительно между точками BP1 и BP2. Участок BP1–BP2 содержит 4 гена, которые не подвергаются импринтингу (TUBGCP5 (OMIM:608147), NIPA1 (OMIM:608145), NIPA2 (OMIM:608146), CYFIP1 (OMIM:606322)). Согласно данным мировой литературы, при микроделеции/микродупликации 15q11.2 увеличивается риск неврологических и психиатрических нарушений, включающих ЗПМР, задержку речи, синдром дефицита внимания, расстройства аутистического спектра, гиперактивность [3, 4].

Материалы и методы. Фенотип пробанда и его родителей оценивался с использованием клинического анализа проявлений, полученных при осмотре, данных инструментальных и лабораторных методов исследования.

Магнитно-резонансная томография (МРТ) головного мозга выполнена на аппарате Phillips Ingenia 1.5T.

Молекулярно-генетическое исследование (МГИ) ребенку проведено с использованием технологии массового параллельного секвенирования в рамках полного экзомного секвенирования, дополнительно выполнено исследование на вариации числа копий генов (CNV). Исследование родителям по определению сегрегации вариантов, выявленных у ребенка, проведено методом прямого секвенирования по Сенгеру, наличие/отсутствие делеции 15q11.2 – методом мультиплексной амплификации лигированных зондов (MLPA).

Результаты. Пробанд – мальчик от 1 беременности, 1 срочных родов, протекавших без указаний на осложнения. Родители – клинически здоровы, кровное родство отрицают. Показатели физического развития ребенка при рождении: масса – 3040,0 гр, длина тела – 50,0 см, окружность головы – 34,0 см. Ребенок развивался до 5 месяцев без отклонений от физиологической нормы для данного возраста. В 5 месяцев на фоне вирусной инфекции у ребенка развился судорожный синдром, генерализованного характера, в связи с чем ребенок был госпитализирован и проходил стационарное лечение в течение месяца. В дальнейшем у мальчика определялась ЗПМР с мышечной гипотонией и судорожный синдром. В возрасте 1 года ребенок был госпитализирован в РНПЦ «Мать и дитя» для проведения дополнительного обследования и коррекции терапии.

По данным МРТ головного мозга определялись усиление сигнала в режиме T2 в базальных ганглиях и стволе мозга, частичная агенезия мозолистого тела (отсутствовал валик). При исследовании кислотно-щелочного состава капиллярной крови уровень лактата составил 3,5 ммоль/л.

При осмотре врачом-генетиком ребенка в возрасте 1 года из освоенных моторных навыков мальчик мог удерживать голову, переворачиваться, сидеть с поддержкой. Показатели физического развития соответствовали средним значениям возрастной нормы: масса – 9,0 кг, длина тела – 72,0 см, окружность головы – 45,0 см. Черты лица без грубых дисморфий, определялось непостоянное расходящееся косоглазие. С учетом данных анамнеза, клинического осмотра, инструментальных и лабораторных исследований было предположено наследственное заболевание митохондриальной группы.

По результатам МГИ у ребенка были диагностированы варианты нуклеотидных замен с.547_550delAAAG (p.Lys183Leufs*21) и с.2669T>G (p.Leu890Arg) в гене IARS2 в гетерозиготном состоянии. А также делеция 15 хромосомы региона q11.2 размером 578,8 кб (NC_000015.9:g.22833525_23412276). При анализе сеграции вариантов, выявленных у ребенка, в семье было установлено, что мать ребенка являлась носителем варианта нуклеотидной замены с.2669T>G (p.Leu890Arg) в гене IARS2 в гетерозиготном состоянии; отец – носителем мутации с.547_550delAAAG (p.Lys183Leufs*21) в гене IARS2 в гетерозиготном состоянии и делеции 15q11.2. Со слов отца ребенка, психиатрических нарушений он не имеет, клинических проявлений неврологической патологии при осмотре не определялось. По результатам МРТ головного мозга структурных нарушений установлено не было.

Заключение. Представленное наблюдение пополняет международные данные о генетической гетерогенности ПНЭ и ее клиническим фенотипе, связанным с мутациями в гене IARS2. Нужно отметить, что в литературных источниках большинство наблюдений с мутациями в гене IARS2 в гомозиготном, компаунд-гетерозиготном состоянии представлены у пациентов с синдромом CAGSSS (cataracts, growth hormone deficiency, sensory neuropathy, sensorineural hearing loss, and skeletal dysplasia; OMIM:616007) и лишь единичные случаи – у детей с ПНЭ [5].

Делеция 15q11.2 унаследована от клинически здорового отца. Отсутствие проявлений у отца может объясняться неполной пенетрантностью заболевания или наличием модификаторов. Оценить клиническую значимость делеции 15q11.2 у ребенка не представляется возможным в связи с перекрывающимся фенотипом с ПНЭ. Частичная агенезия мозолистого тела не характерна для митохондриальных заболеваний, но была описана у пациентов с делецией 15q11.2 и судорожным синдромом. Моносомия 15q11.2 может быть причиной агенезии мозолистого тела у ребенка в представленном случае.

Наше наблюдение подчеркивает важность сопоставления молекулярно-генетических данных с клиническими признаками у пациента для обеспечения точной диагностики, оптимального лечения и точного прогноза.

Медико-генетическое консультирование в данной семье требует индивидуального подхода. С учетом того, что оба заболевания у ребенка имеют унаследованный характер, риск рождения ребенка с наследственной патологией у этой пары в следующие беременности будет оцениваться как высокий, что обуславливает необходимость дополнительных инвазивных процедур.

Литература

1. Hehir, M.K., Logigian, E., Raja Rayan, D.L., Ciafaloni, E. Double trouble in a patient with myotonia / M.K. Hehir [et al.] // B.M.J. Case Rep. – 2013. – Vol. 14. – bcr2012008167.
2. Rahman, S., Thorburn, D. Nuclear Gene-Encoded Leigh Syndrome Spectrum Overview. 2015 Oct 1 [Updated 2024.09.30] // In: Adam MP, Feldman J, Mirzaa GM, et al., editors. GeneReviews® [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993–2024. – Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK320989/>.
3. Burnside, R.D., Pasion, R., Mikhail, F. M. Microdeletion/microduplication of proximal 15q11.2 between BP1 and BP2: a susceptibility region for neurological dysfunction including developmental and language delay / R.D. Burnside [et al.] // J. Hum. Genet. – 2011. – Vol. 130. – P. 517–528.

4. Doornbos, M., Sikkema-Raddatz, B., Ruijvenkamp, C.A. Nine patients with a microdeletion 15q11.2 between breakpoints 1 and 2 of the Prader-Willi critical region, possibly associated with behavioural disturbances / M. Doornbos [et al.] // *Europ. J. Med. Genet.* – 2009. – Vol. 52. – P. 108–115.

5. Takezawa, Y., Fujie, H., Kikuchi, A. Novel IARS2 mutations in Japanese siblings with CAGSSS, Leigh, and West syndrome / Y. Takezawa [et al.] // *J. Brain Dev.* – 2018. – Vol. 40. – №10. – P. 934–938.

TWO HEREDITARY DISEASES IN A CHILD. CASE REPORT

Zobikova OL, Demidovich T.V.

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

The article presents a case with two hereditary diseases in a patient. It shows clinical manifestations, results of instrumental and laboratory data in a patient with established pathogenic variants c.547_550delAAAG (p.Lys183Leufs*21) and c.2669T>G (p.Leu890Arg) in the IARS2 gene and a deletion of 15q11.2 of 578.8 kb (NC_00000015.9:g.22833525_23412276).

Key words: gene IARS2, deletion 15q11.2, monogenic disease, chromosomal disease.

Поступила 30.09.2024

УДК: 616.1/3-007.4(048.8)

<https://doi.org/10.63030/2307-4795/2024.17.G.07>

КЛИНИЧЕСКИЕ ПРОЯВЛЕНИЯ У ПАЦИЕНТОВ С SITUS INVERSUS В РЕСПУБЛИКЕ БЕЛАРУСЬ

Лазаревич А.А

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

Резюме. В статье описаны клинические проявления у пациентов с situs inversus. Установлена высокая частота врожденных пороков сердца у пробандов с situs inversus totalis (43 %) и у пробандов с situs inversus incompletus (100 %). Мальформации селезенки часто ассоциированы с situs inversus: аспления диагностирована в 14,2 %, полиспления – в 10,7 % наблюдений. Врожденные пороки развития желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), а именно зеркальное положение органов брюшной полости присутствовало во всех наблюдениях, регистрировались атрезия двенадцатиперстной кишки, кольцевидная поджелудочная железа. Признаки первичной цилиарной дискинезии диагностированы у 50 % живорожденных с situs inversus totalis, которые проявлялись ранней манифестацией симптомов тотального поражения респираторной системы (синуситы, бронхиты, пневмонии, ателектазы, бронхоэктазы), бесплодием. Внесен вклад в поиск мутаций в генах, ответственных за возникновения этих состояний: описаны новые варианты в генах *DNAH5* (вариант нуклеотидной последовательности c.5502del в 34 экзоне (chr5: 13841222), приводящий к сдвигу рамки считывания (NM_001369.2, p.Gln1835ArgfsTer2), вариант нуклеотидной последовательности c.10616del в 63 экзоне (chr5: 13753598), приводящий к замене аминокислоты (NM_001369.2, p.Aeg3535His, rs76458738), вариант нуклеотидной последовательности c.9897+4C>T в 58 интроне (chr5: 13769065, NM_001369.2,

rs1462558254); *DNAH9* (вариант нуклеотидной последовательности с.3881A>G в 20 экзоне (chr17: 11593020), приводящий к замене аминокислоты (NM_001372.3, p.Gln1294Arg)).

Ключевые слова: situs inversus totalis, врожденные пороки сердца, первичная цилиарная дискинезия, гены *DNAH5*, *DNAH9*.

Введение Situs inversus – врожденный порок развития (ВПР), при котором происходит зеркальная транспозиция внутренних органов от их нормального анатомического положения [1]. Различают полную транспозицию органов (situs inversus totalis) и частичную (situs inversus partialis), когда обратно расположенными оказываются все или отдельные органы одной из полостей тела. При situs inversus totalis происходит полная инверсия всех внутренних органов справа налево, включая декстрокардию (сердце располагается в правой стороне грудной полости), морфологически правое предсердие находится слева, а левое предсердие – справа, левое легкое имеет три доли, а правое легкое – две, печень и желчный пузырь расположены слева, а селезенка и желудок – справа [1]. Когда сердце остается в своей нормальной позиции слева, это еще более редкое состояние, известное как situs inversus с левокардией или situs inversus incompletus [1, 2].

Цель исследования: описать клинические проявления у пациентов с situs inversus.

Материалы и методы исследования. Материалом послужили данные генетических карт 37 пробандов с situs inversus. Использовались следующие методы исследования:

Пренатальное ультразвуковое исследование (УЗИ) плодов проводилось в отделении пренатальной диагностики ГУ «РНПЦ «Мать и дитя» на аппаратах Voluson 730 Expert с использованием трансабдоминального (4–8 МГц) датчика.

Клиническо-инструментальные методы. В случае завершения беременности родами на этапе клинической диагностики пациенты/семьи обследованы с использованием синдромологического, генеалогического методов. Использовались постнатальное УЗИ, магнитно-резонансная томография (МРТ) органов и систем.

Патоморфологическое исследование. В случае завершения беременности прерыванием по медико-генетическим показаниям все плоды подвергались исследованию для верификации пренатально установленного диагноза. Патоморфологическое исследование проводилось под стереомикроскопом, оснащенным цифровой камерой с использованием инструментария для глазной хирургии. Аномально сформированные органы фотографировали и изучали на серийных срезах. Вскрытие сердца производили без предварительной фиксации посредством последовательной микродиссекции, позволяющей исследовать внутреннюю поверхность обоих желудочков, двустворчатый, трехстворчатый и полулунные клапаны. Плоды 2-го триместра вскрывались по методике, описанной Шором Г.И., с полной эвисцерацией.

Цитогенетическое исследование. С целью исключения хромосомной патологии выполнен стандартный анализ кариотипа на дифференциально окрашенных хромосомах (GTG-banding). Стандартное цитогенетическое исследование проводилось при уровне разрешения 550–650 сегментов на гаплоидный набор.

Молекулярно-генетические исследования. Биологическим материалом для анализа служит ДНК, выделенная из лейкоцитов периферической крови, фибробластов, ворсин хориона, культивируемых амниоцитов, образцов тканей, материал аутопсии (мышечная ткань). Выделение ДНК проводится методом солевой экстракции. Образцы ДНК пробандов исследованы методом высокопроизводительного секвенирования нового поколения с использованием панели NEXTflexCoreExome NGS Hybridization Panel, PerkinElmer.

Результаты исследования и обсуждение.

Как видно из рисунка 1, в нашем исследовании у 28 (75,7 %) пробандов был диагностирован situs inversus totalis, у 9 (24,3 %) пациентов – situs inversus abdominalis.

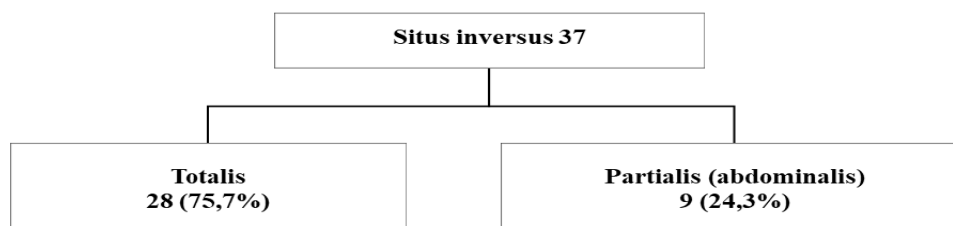


Рисунок 1 – Количество пациентов с situs inversus, включенных в исследование

Общая характеристика пробандов с situs inversus totalis представлена в таблице 1. Соотношение полов (мужского к женскому) составило 2:1, что согласуется с данными литературы [3]. Врожденные пороки сердца (ВПС) диагностированы в 43 % случаев, что гораздо чаще, чем описано в литературных источниках, где сопутствующие ВПС указаны как редкие и встречающиеся в 3–5 % случаев [3]. Наиболее частыми ВПС явились инверсия желудочков и правосторонняя дуга аорты. У пробандов с situs inversus totalis в 3 (10,7 %) наблюдениях сердце находилось в своей нормальной позиции слева, что позволило выставить диагноз situs inversus incompletus, который всегда ассоциирован с ВПС. Во всех 3 случаях диагностированы сложные ВПС (транспозиция магистральных сосудов (ТМС) с атрезией легочного ствола, митрального клапана и гипоплазией левого желудочка; общий артериальный ствол (ОАС), двухкамерное сердце; двойное отхождение магистральных сосудов от правого желудочка (ДОМС от ПЖ), преждевременное закрытие овального окна). Во всех 3 наблюдениях ВПС были диагностированы пренатально, беременности прерваны по медико-генетическим показаниям. Точный нозологический диагноз установлен при патоморфологическом исследовании.

Таблица 1 – Общая характеристика группы с situs inversus totalis

Показатели характеристики	Количество
Situs inversus totalis, (в том числе incompletus)	28, (3)
Соотношение полов (М:Ж)	2:1
Живорожденные, из них умерли	21 (1)
Прерывание по генетическим показаниям, (в том числе с situs inversus incompletus)	7, (3)
ВПС, в том числе:	12 (43 %)
Инверсия желудочков	9 (75 %)
Правая дуга аорты	8 (66,6 %)
Транспозиция магистральных сосудов некорригированная	2 (1)
Общий артериальный ствол (ОАС)	(1)
Двойное отхождение магистральных сосудов от правого желудочка (ДОМС из ПЖ)	2 (1)
Аспления/полиспления/норма/нет данных	4/3 (3)/13/8
ВПР почек	2 (7 %) (подковообразная, дисплазия)
ВПР ЖКТ	28 (100 %)
Признаки первичной цилиарной дискинезии	10 (50 % от живорожденных)

ВПР ЖКТ, а именно зеркальное положение органов брюшной полости, присутствовало во всех наблюдениях.

Мальформации селезенки часто ассоциированы с situs inversus. В нашей выборке практически в половине случаев была единственная селезенка, расположенная справа, в 4 (14,2 %) наблюдениях – аспления, в 3 (10,7 %) – полиспления. Примечательно, что полиспления диагностирована во всех наблюдениях, где был выставлен диагноз situs inversus incompletus.

Признаки первичной цилиарной дискинезии (ПЦД) наблюдались у 50 % живорожденных. ПЦД – наследственное заболевание, относящееся к группе цилиопатий, в основе которого лежит дефект ультраструктуры ресничек (цилий), приводящий к нарушению их двигательной функции. В организме человека реснички (цилии) присутствуют в следующих органах и системах: мерцательный эпителий респираторного тракта, клетки Кортиева органа внутреннего уха, реснитчатые клетки эпендимы желудочков головного мозга, клетки почечных канальцев, клетки, выстилающие фаллопиевы трубы, жгутики сперматозоидов, клетки, выстилающие желчевыводящие пути. Поэтому, клинически ПЦД может проявляться поражением всех отделов респираторного тракта, отитами, гидроцефалией, нарушением фертильности (мужское бесплодие, эктопические беременности у женщин). Около половины пациентов с ПЦД имеют различные варианты situs inversus, ввиду того что поражаются реснички (цилии), расположенные на эмбриональном узелке, направленным движением которых инициируется механизм формирования лево-правой асимметрии в период внутриутробного развития [1, 4].

В нашей выборке в клинической картине у 100 % пациентов с ПЦД на первый план выступала ранняя манифестация симптомов тотального поражения респираторной системы (синуситы, бронхиты, пневмонии), у 4 (40 %) пациентов в анамнезе описаны ателектазы, бронхоэктазы, пневмофиброз, в 1 наблюдении проводилась билобэктомия. Утрата здоровья 3 степени установлена у 2 пациентов. Внематочная (трубная) беременность наблюдалась в 2 случаях, мужское бесплодие – в 2 наблюдениях.

Смертность в представленной выборке была низкой и составила 3,5 % (1/28). Пробанд – доношенный новорожденный мужского пола умер в возрасте 1 месяц. Основной диагноз: situs inversus totalis, ВПС: левосформированное, праворасположенное сердце, инверсия желудочков, правая дуга аорты, гипертрофическая кардиомиопатия обоих желудочков с выраженной внутрижелудочковой обструкцией, стеноз аортального клапана, пограничное развитие перешейка аорты, гипоплазия легочных вен, гипопластическая дисплазия левой почки, расширение канальцев и дистрофическое изменения эпителия канальцев почек, двусторонняя вентрикуломегалия.

В представленной выборке был зарегистрирован 1 семейный случай (пораженные сибсы мужского пола от здоровых родителей) и situs inversus totalis у одного плода из дихориальной диамниотической двойни (дискордантная пара).

Из 9 пробандов с situs inversus abdominalis клинические проявления отмечены только в 1 случае. У пробанда мужского пола диагностирована атрезия двенадцатиперстной кишки, проведена эндоскопическая дилатация мембраны двенадцатиперстной кишки.

Помимо атрезии двенадцатиперстной кишки при situs inversus, преддоденальная воротная вена и кольцевидная поджелудочная железа могут быть причиной высокой кишечной непроходимости [5].

В двух случаях проведено молекулярно-генетическое исследование методом высокопроизводительного секвенирования нового поколения (NGS). Получены следующие результаты:

Наблюдение 1. Пробанд мужского пола 32 года, обратился для решения вопроса о возможности проведения ЭКО. Основной диагноз: situs inversus totalis, ПЦД (синуситы, бронхиты, пневмонии с рождения, мужское бесплодие (азооспермия)). NGS позволило выявить патогенные варианты, варианты с неопределенной клинической значимостью в гене *DNAH5*, являющиеся причиной заболевания: вариант нуклеотидной последовательности с.5502del в 34 экзоне гена *DNAH5* (chr5: 13841222), приводящий к сдвигу рамки считывания (NM_001369.2, p.Gln1835ArgfsTer2), вариант нуклеотидной последовательности с.10616del в 63 экзоне гена *DNAH5* (chr5: 13753598), приводящий к замене аминокислоты (NM_001369.2, p.Aeg3535His, rs76458738), вариант нуклеотидной последовательности с.9897+4C>T в 58 интроне гена *DNAH5* (chr5: 13769065, NM_001369.2, rs1462558254). По литературным данным, патогенные варианты в гене *DNAH5* ответственны за 15–29 % случаев ПЦД и situs inversus [4, 6–8].

Наблюдение 2. Пробанд – плод женского пола 21 недели гестации, полученный путем прерывания беременности по медико-генетическим показаниям. Основной диагноз: situs inversus totalis, ВПС: левосформированное, праворасположенное сердце, инверсия желудочков, правая дуга аорты, гипоплазия правого желудочка, атрезия трикуспидального клапана и клапана легочного ствола, дивертикул двенадцатиперстной кишки, кольцевидная поджелудочная железа. NGS позволило выявить вариант с неопределенной клинической значимостью в гене *DNAH9*: вариант нуклеотидной последовательности с.3881A>G в 20 экзоне гена *DNAH9* (chr17: 11593020), приводящий к замене аминокислоты (NM_001372.3, p.Gln1294Arg) в гетерозиготном состоянии. В гене *DNAH9* описаны крупные делеции, которые не могут быть обнаружены при проведении данного исследования. Так, Zhang с соавт. [6] в 2022 году описали схожие с нашим наблюдением пороки, выявленные пренатально у плода, которые включали situs inversus totalis, ВПС: единственный желудочек сердца, стеноз легочной артерии. При секвенировании вариаций числа копий (CNV-seq) была выявлена делеция размером 81 kb хромосомы 17p12 (11,486,795–11,568,385), включающая 1–15 экзоны гена *DNAH9*. Затем с помощью полноэкзомного секвенирования (WES) была идентифицирована нонсенс-мутация (с. 10975C>T) в гене *DNAH9* [6]. Описанный случай позволил нам продолжить исследование методом агау CGH (хромосомный микроматричный анализ) для поиска делеций в гене *DNAH9* (на момент написания статьи исследование не завершено).

Как описывалось ранее, у человека мутации в генах, участвующие в формировании ресничек, или генах, которые кодируют комплекс белков динеина, необходимых для подвижности ресничек (*DNAH5*, *NPHP4*, *DNAH6*, *DNAH9*, *DNAI1*, *DNAI2*), выявлены у пациентов с дефектами латерализации и ПЦД [1]. Динеины – комплекс моторных белков, ассоциированных с микротрубочками, состоящих из тяжелых, легких и промежуточных цепей. Динеины необходимы для формирования внутренних динеиновых плеч и биогенеза аксономы. За счет АТФазной активности они обеспечивают подвижность ресничек (цилий) [7–9]. Например, патогенные мутации в генах *DNAH1* (тяжелая цепь аксономы 1 динеина), *DNAH5* (тяжелая цепь аксономы 5 динеина), *DNAH9* (тяжелая цепь аксономы 9 динеина), *DNAI1* (динеин аксономы, промежуточная цепь 1) и *DNAI2* обычно приводят к нарушению подвижности реснички. Варианты в генах *DNAAF1*, *DNAAF2*, *DNAAF3*, *DNAAF5* (динеин аксономы, фактор сборки 1,2,3,5) и *ZMYND10* (белок 10, содержащий домен MYND с цинковым пальцем) вызывают отсутствие внутренних и внешних плеч динеина [8–12].

Закключение. Таким образом, situs inversus totalis характеризуется широким спектром клинических проявлений. ВПС диагностированы в 43 % случаев, у пробандов с situs inversus incompletus – в 100 % случаев. Отмечена высокая частота ВПР ЖКТ, селезенки, почек. ПЦД наблюдалась у 50 % живорожденных и проявлялась ранней манифестацией симптомов тотального поражения респираторной системы (синуситы,

бронхиты, пневмонии, ателектазы, бронхоэктазы), бесплодием. Внесен вклад в поиск мутаций в генах, ответственных за возникновения этих состояний: описаны новые варианты в генах *DNAH5*, *DNAH9*.

Выражаю благодарность врачам-генетикам, заведующей и специалистам лаборатории цитогенетических, молекулярно-генетических и морфологических исследований РНПЦ «Мать и дитя» за помощь в подборе информации о пациентах и результатах проведенных исследований.

Литература

1. Лазаревич, А.А. Аномалии расположения органов и сосудов грудной и брюшной полостей (обзор литературы) / А.А. Лазаревич // 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, 2023. – Вып. 16. – С. 552–557.
2. Yingchun, X., Dan, X., Beilei, Ch., Lanfang, T., Zhimin, Ch., Lizhong, D. A case report of pulmonary artery and situs inversus incompletes / Yingchun Xu [et al.] // Medicine (Baltimore). – 2021. – 100(3): e24021.
3. Sijie, L., Wei, W., Pengcheng, W., Chunjie, L., Xuechao, J., Tingting, L., Fen, L., Yurong, W., Sun, Ch., Kun, S., Rang, X.. LOF variants identifying candidate genes of laterality defects patients with congenital heart disease / Sijie Liu [et al.] // PLoS Genet. – 2022. – Vol. 18 (12). – P. 1–25.
4. Федеральные клинические рекомендации по оказанию медицинской помощи детям с первичной цилиарной дискинезией. Акад. РАН Баранов А.А., чл.-корр. РАН Намазова-Баранова Л.С., д.м.н. Симонова О.И., проф., д.м.н. Розина Н.Н., к.м.н. Горина Ю.В., к.м.н. Вишнева Е.А., к.м.н. Селимзянова Л.Р. утверждены на XVIII Конгрессе педиатров России «Актуальные проблемы педиатрии» 14 февраля 2015 г.
5. Flavia, D., Amol, N., Pradnya, B. Preduodenal Portal Vein with Situs Inversus Totalis causing Duodenal Obstruction / D'souza Flavia [et al.] // APSP J Case Rep. – 2016, Jul-Aug. – 7(3): 24.
6. Tao, Zh., Hua, Y., Hongdan, Zh., Yuyi, Y., Jinlong, D., Haigang, D., Xiaoliang, Sh., Yao, H., Haitao, P., Yongxing, Zh. Fetal Congenital Heart Disease Caused by Compound Heterozygous Mutations in the DNAH9 Gene: A Case Report / Tao Zhang [et al.] // Front Genet. – 2022. – 12: 771756.
7. Merveille, A.-C. CCDC39 is required for assembly of inner dynein arms and the dynein regulatory complex and for normal ciliary motility in humans and dogs/ A.-C. Merveille [et al.] // Nat Genet. – 2011, Jan. – 43(1): 72–78.
8. Nöthe-Menzen, T., Wallmeier, J., Pennekamp, P., Höben, I.M., Olbrich, H., Loges, N.T., Raidt, J., Dougherty, G.W., Hjej, R., Dworniczak, B., Omran, H. Randomization of Left-right Asymmetry and Congenital Heart Defects: The Role of DNAH5 in Humans and Mice / T. Nöthe-Menzen [et al.] // Circ Genom Precis Med. – 2019.
9. Emmanuelle, S.. Discovery of a genetic module essential for assigning left-right asymmetry in humans and ancestral vertebrates / Emmanuelle Szenker-Ravi [et al.] // Nat Genet. – 2022, Jan. – 54(1):62–72.
10. Khelifa, M.B. Mutations in DNAH1, which encodes an inner arm heavy chain dynein, lead to male infertility from multiple morphological abnormalities of the sperm flagella / M.B. Khelifa [et al.] // Am J Hum Genet. – 2014, Jan 2. – 94(1):95–104.
11. Hasan M. Isa, Fatema A. Alkharsi, Maryam Y. Busehail, Fayza Haider. A Novel DNAH9 Gene Mutation Causing Primary Ciliary Dyskinesia With an Unusual Association of Jejunal Atresia in a Bahraini / Hasan M. Isa [et al.] // Child Cureus. – 2022, Dec. – 14(12): e32964.
12. Weicheng, Ch., Yuan, Zh., Libing, Sh., Jialiang, Zh., Ke, C., Zhouping, L., Weijia, Z., Jianyuan, Zh., Xiangyu, Zh. Biallelic DNAH9 mutations are identified in Chinese patients with defective left-right patterning and cilia-related complex congenital heart disease / Weicheng Chen [et al.] // Hum Genet. – 2022. – 141(8):1339–1353.

CLINICAL MANIFESTATIONS OF SITUS INVERSUS IN PATIENTS IN THE REPUBLIC OF BELARUS

Lazarevich A.A.

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

The article describes clinical manifestations in patients with situs inversus. A high frequency of congenital heart defects was established in probands with situs inversus totalis (43 %), in probands with situs inversus incompletus (100 %). Malformations of the spleen are often associated with situs inversus: asplenia was diagnosed in 14.2 %, polysplenia – in 10.7 % of observations. Congenital malformations of the gastrointestinal tract, namely, mirror position of the abdominal organs were present in all observations, duodenal atresia and annular pancreas were also recorded. Signs of primary ciliary dyskinesia were diagnosed in 50 % of live births with situs inversus totalis, which manifested themselves as early manifestation of symptoms of total damage to the respiratory system (sinusitis, bronchitis, pneumonia, atelectasis, bronchiectasis), infertility. A contribution was made to the search for mutations in the genes responsible for the occurrence of these conditions: new variants in the *DNAH5* genes were described (nucleotide sequence variant c.5502del in exon 34 (chr5: 13841222), leading to a frameshift (NM_001369.2, p.Gln1835ArgfsTer2), nucleotide sequence variant c.10616del in exon 63 (chr5: 13753598), leading to an amino acid substitution (NM_001369.2, p.Aeg3535His, rs76458738), nucleotide sequence variant c.9897+4C>T in intron 58 (chr5: 13769065, NM_001369.2, rs1462558254); *DNAH9* (nucleotide sequence variant c.3881A>G in exon 20 (chr17: 11593020), resulting in an amino acid substitution (NM_001372.3, p.Gln1294Arg)).

Key words: situs inversus totalis, congenital heart defects, primary ciliary dyskinesia, *DNAH5*, *DNAH9* genes.

Поступила 14.08.2024

618.11-006.6-056.7+618.19-006.6-056.7
<https://doi.org/10.63030/2307-4795/2024.17.G.08>

СИНДРОМ НАСЛЕДСТВЕННОГО РАКА МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ. УПРАВЛЕНИЕ РИСКАМИ

Луферова Ю.С.

*Государственное учреждение
«Республиканский научно-практический центр онкологии и медицинской радиологии
им. Н.Н. Александрова»
пос. Лесной, Республика Беларусь*

Резюме. В статье представлен анализ актуальных данных зарубежной литературы, касающийся синдрома наследственного рака молочной железы и яичников: код диагноза в МКБ-11, определение, критерии для тестирования, риски развития рака у мужчин и женщин, скрининг рака, показания для проведения

профилактических хирургических вмешательств. Представлены собственные данные кабинета медико-генетического консультирования ГУ «РНПЦ ОМР им. Н.Н. Александрова» по наблюдению за здоровыми женщинами-носителями герминальных патогенных вариантов в генах предрасположенности к развитию рака молочной железы (РМЖ) и рака яичников (РЯ), профилактических хирургических вмешательствах у данной группы пациенток.

Ключевые слова: медико-генетическое консультирование в онкологии, мутации в генах BRCA1, BRCA2, синдром наследственного рака молочной железы и яичников, BRCA-ассоциированный синдром наследственного рака молочной железы и яичников, профилактические хирургические вмешательства

Введение. Синдром наследственного РМЖ и РЯ имеет свой код в МКБ-11 – 2C65. На сегодняшний день под этим кодом подразумевается не только BRCA-ассоциированный синдром наследственного РМЖ и РЯ, но и наследственная предрасположенность к раку данных локализаций, связанная с другими генами. Известно, что наследственный РМЖ составляет около 10 % всех случаев злокачественных новообразований молочных желез, рак яичников – около 25 %. С данной предрасположенностью ассоциировано 19 генов (ATM, BARD1, BRCA1, BRCA2, BRIP1, CDH1, CHEK2, EPCAM, MLH1, MSH2, MSH6, NF1, PALB2, PMS2, PTEN, RAD51C, RAD51D, STK11, TP53) согласно рекомендациям версии 1.2025 национальной онкологической сети США, в том числе и гены BRCA1, BRCA2, на долю которых, по данным последнего крупномасштабного метаанализа 2019 года, приходится до 36 % [1, 2]. Риск развития рака, возраст начала скрининговых мероприятий и профилактических хирургических вмешательств у носителей будут отличаться в зависимости от данных семейного анамнеза и от того, в каком гене выявлена мутация. Однако не у всех пациентов, соответствующих критериям для молекулярно-генетического исследования генов-кандидатов, удастся идентифицировать патогенный (вероятно, патогенный) вариант. В свою очередь немалое количество пациентов, с подтвержденной герминальной мутацией в одном из генов предрасположенности к раку, не имеют предполагаемый семейный анамнез, что делает медико-генетическое консультирование в онкологической практике весьма затруднительным.

Цель работы: представить современные данные о критериях для тестирования, рисках развития рака у мужчин и женщин, методах скрининга рака, показаниях для проведения профилактических хирургических вмешательств у носителей. Представить данные кабинета медико-генетического консультирования ГУ «РНПЦ ОМР им. Н.Н. Александрова» по наблюдению за здоровыми женщинами-носителями герминальных патогенных вариантов в генах предрасположенности к развитию РМЖ и РЯ, профилактических хирургических вмешательствах у данной группы пациенток.

Материалы и методы. Для анализа актуальных данных зарубежной литературы по синдрому наследственного РМЖ и РЯ были использованы рекомендации версии 1.2025 национальной онкологической сети США (NCCN) и рекомендации европейского онкологического сообщества (ESMO) [1, 3].

Группу исследования составили 135 здоровых женщин-носителей с патогенными вариантами в гетерозиготной форме в генах предрасположенности к РМЖ и РЯ: BRCA1, BRCA2, CHEK2, MSH2, BARD1. Всем женщинам было проведено медико-генетическое консультирование в ГУ «РНПЦ ОМР им. Н.Н. Александрова» в период с ноября 2021 года по сентябрь 2024 года. Для определения патогенного варианта были использованы методы молекулярно-генетической диагностики: ПЦР в режиме реального времени, секвенирование по Сэнгеру, секвенирование нового поколения. Все мутации, выявленные методом секвенирования нового поколения, были валидированы методом секвенирования по Сэнгеру. У всех женщин собран генеалогический анамнез

до родственников третьей степени родства включительно (по отцовской и материнской линии), составлены родословные, определены риски развития рака, риск для потомства и выдано заключение с конкретными рекомендациями по дальнейшему плану наблюдения и носителям патогенного варианта в генах высокого риска – профилактических хирургических вмешательствах.

Результаты и их обсуждение. Гены, связанные с синдромом наследственного РМЖ и РЯ, подразделяют на гены высокого риска (увеличивают риск развития РМЖ и/или тубоовариального рака в 4 и более раза относительно общепопуляционного) и умеренного риска (увеличивают риск в 2–4 раза) [4].

BRCA-ассоциированный синдром наследственного РМЖ и РЯ определяется наличием герминальных патогенных или вероятно патогенных вариантов в генах BRCA1, BRCA2 и является одним из наиболее часто встречающихся наследственных опухолевых синдромов наряду с синдромом Линча. Показаны четкие популяционные и географические различия в спектре и частоте герминальных мутаций. Сравнительно более высокая частота характерна для евреев-ашкенази (частота встречаемости BRCA мутаций в популяции – 1:400–1:800, еврей-ашкенази – 1:40). Эта информация лежит в основе скрининговых программ, позволяющих оптимизировать генетическое тестирование. Для данного синдрома характерен аутосомно-доминантный тип наследования (риск передачи мутации в гетерозиготной форме ребенку любого пола составляет – 50 %). Патогенные варианты *de novo* в генах BRCA1, BRCA2 встречаются примерно в 5 % случаев. К BRCA-ассоциированным опухолям относятся РМЖ (в том числе у мужчин), РЯ (маточных труб), рак предстательной железы, рак поджелудочной железы, меланома кожи, анемия Фанкони (аутосомно-рецессивный тип наследования, некоторые подтипы) и, в редких случаях, первичная перитонеальная карцинома [1].

Показания для исследования генов высокого риска по данным национальной онкологической сети США: РМЖ до 50 лет включительно. РМЖ, возникший в любом возрасте: для принятия решения о системном лечении с использованием ингибиторов PARP; триплет-негативный РМЖ; первично-множественный синхронный или метакронный РМЖ; РМЖ у мужчины; этническая принадлежность (еврей-ашкенази). Любой случай РМЖ, если один и более кровных родственников (1–3 степени родства) имеют РМЖ до 50 лет включительно; РМЖ у мужчины; РЯ (маточной трубы); рак поджелудочной железы; метастатический или рак предстательной железы из группы высокого (или очень высокого) риска. 3 и более общих диагнозов РМЖ и/или рака предстательной железы с одной стороны семьи, включая пациента с РМЖ [1].

Семейный анамнез при определении критериев для тестирования в онкогенетике рекомендуется собирать до родственников третьей степени родства включительно по линии отца и матери (рисунок 1). Тестирование родственников на носительство патогенных вариантов в генах предрасположенности к раку рекомендуется после 18 лет, так как исследование проводится с согласия самого пациента и до 18 лет не повлияет на управление рисками. Исключением являются синдромы Ли–Фраумени, синдром Пейтца–Егерса, синдром Коудена, при которых рекомендовано тестирование детей, так как наблюдение начинается с детского возраста.

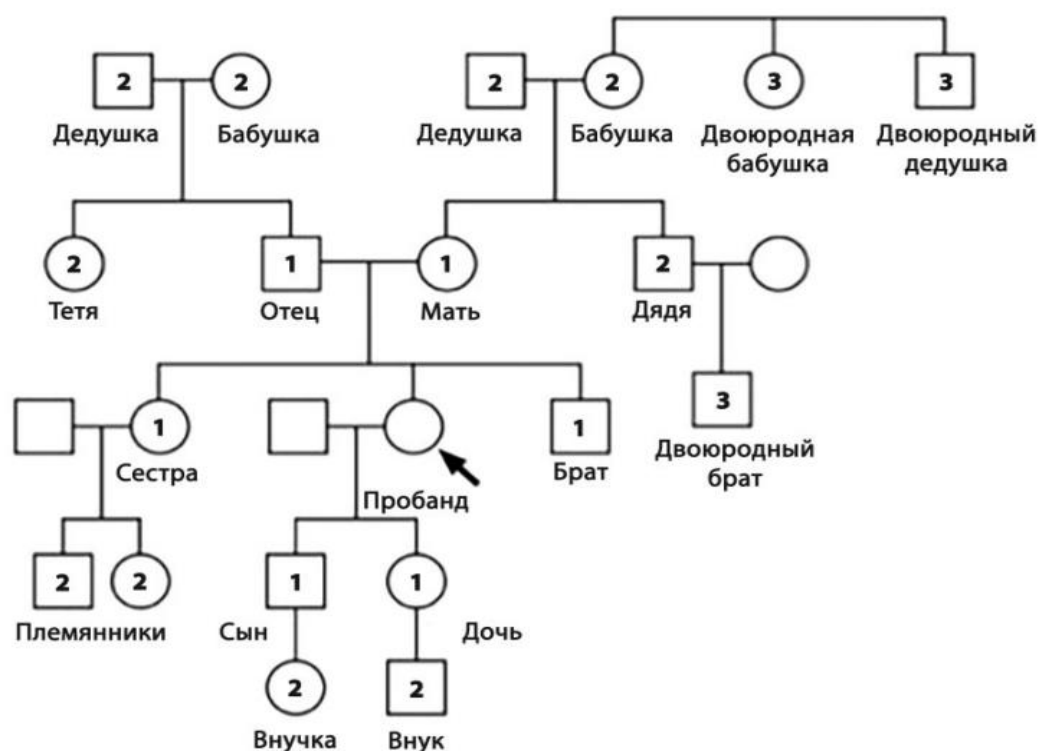


Рисунок 1 – Пример родословной

Однако не все пациенты и их семьи с наличием мутаций в генах высокого риска соответствуют вышеуказанным критериям. Ограниченные данные семейного анамнеза или плохо собранный анамнез, неточная информация о локализации злокачественных новообразований в семье, наследование мутации по линии отца часто не позволяют вовремя заподозрить носительство. Нет четких показаний и для исследования генов среднего риска.

Популяционный риск развития РМЖ у женщин на протяжении жизни составляет – 12–13 %. Риск развития рака данной локализации, а также риск контрлатерального рака у женщин при наличии патогенного варианта в одном из генов высокого риска будет варьировать (таблица 1) [1].

Таблица 1 – Риски развития РМЖ и контрлатерального РМЖ у женщин по данным версии 1.2025 NCCN

Гены	Риски	
	Рак молочной железы	Контрлатеральный рак молочной железы
BRCA1	60–72 %	30–40 %
BRCA2	55–69 %	25 %
CDH1	37–55 %	Нет данных
PALB2	32–53 %	5–8 %
PTEN	40–60 %	Нет данных
STK11	32–54 %	Нет данных
TP53	>60 %	18–49 %

Популяционный риск развития РЯ (маточных труб) – 1–2 %. Риск развития рака при наличии патогенного варианта в одном из генов высокого риска представлен в таблице 2 [1].

Таблица 2 – Риск развития РЯ (маточных труб) при наличии патогенного (вероятно патогенного) варианта в генах высокого риска по данным версии 1.2025 NCCN

Гены	Риск развития рака яичников (маточных труб)
BRCA1	39–58 %
BRCA2	13–29 %
BRIP1	5–15 %
MLH1	4–20 %
MSH2/EPCAM	8–38 %
MSH6	1–13 %
RAD51C	10–15 %
RAD51D	10–20 %

Для мужчин на текущий период времени рассчитан риск развития РМЖ и предстательной железы при наличии мутаций в генах BRCA1, BRCA2, PALB2, MSH2 (таблица 3) [1]. Популяционный риск рака предстательной железы – 10–12,5 %, РМЖ – около 0,1 %.

Таблица 3 – Риск развития РМЖ и рака предстательной железы у мужчин-носителей по данным NCCN

Гены	Риски	
	Рак молочной железы	Рак предстательной железы
BRCA1	0,2–1,2 %	7–26 %
BRCA2	1,8–7,1 %	19–61 %
ATM	Нет данных	Увеличивает риск
PALB2	0,9 %	Нет данных
CHEK2	Нет данных	Увеличивает риск
MSH2	Нет данных	<23,8 %
TP53	Нет данных	Увеличивает риск

Однако генов, рекомендованных для исследования при подозрении на наследственный рак предстательной железы, по данным NCCN несколько больше [5]. Гены, ассоциированные с синдромом Линча, исследуются при раке данной локализации, но только при наличии мутации в гене MSH2 риск клинически значимо превышает популяционный [6].

В таблице 4 представлены рекомендуемые национальной онкологической сетью США панели генов для исследования при разных локализациях злокачественных новообразований. Необходимо учитывать эту информацию при выборе таргетной панели для тестирования.

Таблица 4 – Рекомендуемые панели генов для исследования методом секвенирования нового поколения по данным NCCN

Рак молочной железы		Рак яичников	Рак предстательной железы	Рак поджелудочной железы
ATM	STK11	ATM	ATM	ATM
BRCA1	TP53	BRCA1	BRCA1	BRCA1
BRCA2	MLH1	BRCA2	BRCA2	BRCA2
BARD1	MSH2	BRIP1	CHEK2	CDKN2A
CDH1	MSH6	MLH1	MLH1	MLH1
CHEK2	PMS2	MSH2	MSH2	MSH2
NF1	EPCAM	MSH6	MSH6	MSH6

Рак молочной железы		Рак яичников	Рак предстательной железы	Рак поджелудочной железы
PALB2	BRIP1	EPCAM	EPCAM	EPCAM
PTEN		PALB2	PMS2	PALB2
RAD51C		RAD51C	HOXB13	STK11
RAD51D		RAD51D	TP53	TP53

Для скрининга РМЖ у женщин применяется 2 метода исследования – маммография и МРТ молочных желез с контрастом или без ежегодно до профилактического хирургического вмешательства или до 75 лет включительно (после 75 лет план наблюдения корректируется индивидуально). Ультразвуковое исследование (УЗИ) молочных желез рекомендуется только в случае отсутствия возможности выполнить МРТ или маммографию (таблица 5).

Таблица 5 – Рекомендуемый возраст начала скрининговых мероприятий у женщин-носителей по данным NCCN

Гены	Методы исследования	
	Маммография	МРТ молочных желез
BRCA1, BRCA2	с 30 лет	с 25 лет
ATM (риск РМЖ – 21–24 %)	с 40 лет	с 30–35 лет
BARD1 (риск РМЖ – 17–30 %)	с 40 лет	с 40 лет
CDH1	с 30 лет	с 30 лет
CHEK2 (риск РМЖ – 23–27 %)	с 40 лет	с 30–35 лет
NF1 (риск РМЖ – 20–40 %)	с 30 лет	с 30 лет
PALB2	с 30 лет	с 30 лет
PTEN	с 30 лет	с 30 лет
STK11	с 30 лет	с 30 лет
TP53	с 30 лет	с 20 лет
RAD51C, RAD51D (риск РМЖ около 20 %)	с 40 лет	с 40 лет

И если ежегодный скрининг РМЖ вышеуказанными методами позволяет выявить его на ранней стадии, то профилактическое хирургическое вмешательство у носителей мутаций в генах высокого риска позволяет снизить эти риски до уровня ниже популяционного. Двусторонняя профилактическая мастэктомия с одномоментной

реконструкцией и профилактическая сальпингоофорэктомия может быть рекомендована носителям мутаций в генах высокого риска. При наличии мутации в одном из генов синдрома Линча риск развития рака эндометрия превышает риск РЯ. Таким пациенткам профилактическое хирургическое вмешательство рекомендуется выполнить в объеме пангистерэктомии одномоментно либо при наличии мутаций в некоторых генах в разный период времени может быть предложена гистерэктомия, а затем сальпингоофорэктомия (таблица 6).

Таблица 6 – Гены при патогенных (вероятно патогенных) вариантах, в которых возможна профилактическая хирургия

Гены	Профилактическая хирургия	
	Двусторонняя профилактическая мастэктомия с одномоментной реконструкцией	Сальпингоофорэктомия
BRCA1	+	35–40 лет
BRCA2	+	40–45 лет
BRIP1	–	45–50 лет
CDH1	+	–
PTEN	+	–
RAD51C	–	45–50 лет
RAD51D	–	45–50 лет
PALB2	+	45–50 лет
STK11	+	–
TP53	+	–
MLH1	–	с 40 лет + гистерэктомия
MSH2	–	с 40 лет + гистерэктомия
MSH6	–	с 50 лет (гистерэктомия с 40 лет)
PMS2	–	с 50 лет + гистерэктомия

Для мужчин-носителей патогенных (вероятно патогенных) вариантов в генах BRCA1, BRCA2, PALB2 рекомендован ежегодный клинический осмотр специалистом молочных желез с 35 лет или на 5–10 лет раньше самого раннего рака данной локализации у мужчин в семье, в дополнение к которому возможно выполнение ультразвукового исследования. Скрининг рака предстательной железы у носителей мутаций в указанных в таблице 7 генах начинается с 40 лет (анализ крови на простатспецифический антиген).

Таблица 7 – Возраст начала скрининговых мероприятий у мужчин-носителей при наличии патогенных (вероятно патогенных) вариантов в различных генах

Гены	Скрининг	
	Молочные железы	Предстательная железа
BRCA1, BRCA2	с 35 лет	с 40 лет
ATM	–	с 40 лет
PALB2	с 35 лет	–
TP53	–	с 40 лет
CHEK2	–	с 40 лет
MLH1, MSH2, MSH6, PMS2	–	с 40 лет

В период с ноября 2021 года по сентябрь 2024 года проконсультировано 135 здоровых женщин-носителей герминальных патогенных вариантов в генах

предрасположенности к РМЖ и РЯ в гетерозиготной форме: 120 пациенток с мутацией в гене BRCA1, 8 пациенток с мутацией в гене BRCA2, 4 пациентки с мутацией в гене CHEK2 (1 из них с низкопенетрантным вариантом с.470T>C (p.Ile157Thr)), 2 пациентки с мутацией в гене MSH2, 1 пациентка с мутацией в гене BARD1. 16 пациенток в возрасте до 25 лет (25 лет – основной возраст начала скрининговых мероприятий у женщин-носителей мутаций в генах высокого риска). За вышеуказанный период у 8 пациенток развилось злокачественное новообразование: 1 случай рака желудка, 1 случай базалиомы кожи, 6 случаев рака молочных желез (один из которых в возрасте 24 лет и 1 случай первично-множественного синхронного рака обеих молочных желез и папиллярной аденокарциномы щитовидной железы). Все пациентки с развившимся раком имели патогенный вариант в одном из генов BRCA.

За данный период выполнено 33 профилактических мастэктомии с одномоментной реконструкцией (31 хирургическое вмешательство с реконструкцией имплантами, 2 – с реконструкцией собственными тканями). 31 операция выполнена носителям патогенного варианта в гене BRCA1, 1 – носителю мутации в гене BRCA2, 1 – в гене CHEK2). Всем 6 пациенткам с возникшим РМЖ хирургическое лечение выполнено в объеме двусторонней мастэктомии. Профилактическая сальпингоофорэктомия выполнена 19 пациенткам (18 – BRCA1, 1 – MSH2). Профилактическое вмешательство с гистерэктомией у пациентки с MSH2 и у 12 пациенток по различным сопутствующим показаниям с BRCA1. Самый ранний возраст профилактической сальпингоофорэктомии в данной группе – 36 лет, самый поздний возраст – 64 года. Все пациентки после профилактического удаления яичников были направлены к гинекологу-эндокринологу по поводу назначения заместительной гормональной терапии.

Заключение. Наследственные опухолевые синдромы относятся к категории частых наследственных заболеваний. Знание показаний для молекулярно-генетического исследования, а также качественно собранный семейный анамнез способствуют своевременной диагностике и принятию решения в пользу превентивной стратегии. Пациентам с мутациями в генах предрасположенности к развитию рака и их родственникам-носителям требуется консультация онкогенетика для определения рисков и индивидуальной тактики долгосрочного медицинского сопровождения, с выдачей заключения, включающего перечень конкретных мероприятий, возраст начала скрининговых исследований, показаний к профилактическому хирургическому вмешательству. Наблюдение таких пациентов по возможности должно проводиться в специализированных центрах.

Литература

1. National Comprehensive Cancer Network (2024). Genetic/Familial High-Risk Assessment: Breast, Ovarian, and Pancreatic (version 1.2025). – https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/genetics_bop.pdf
2. Large-scale meta-analysis of mutations identified in panels of breast/ovarian cancer-related genes – Providing evidence of cancer predisposition genes / M. Suszynska [et al.] // Gynecologic Oncology. – V. 153. – Issue 2. – P. 452–462.
3. Risk reduction and screening of cancer in hereditary breast-ovarian cancer syndromes: ESMO Clinical Practice Guideline / C. Sessa [et al.] // Annals of Oncology. – V. 34. – Issue 1. – P. 33–47.
4. Orphanet (2024). Hereditary breast and/or ovarian cancer syndrome – <https://www.orpha.net/en/disease/detail/145>
5. National Comprehensive Cancer Network (2024). Prostate Cancer (version 4.2024.) – https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/prostate_detection.pdf
6. National Comprehensive Cancer Network (2024). Genetic/Familial High-Risk Assessment: Colorectal, Endometrial, and Gastric (version: 3.2024). – https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/genetics_ceg.pdf

HEREDITARY BREAST CANCER SYNDROME. RISK MANAGEMENT

Luferova Y.S.

*N. N. Alexandrov national cancer centre of Belarus,
Lesnoy, Minsk District, Republic of Belarus*

The article presents an analysis of current data from foreign literature concerning hereditary breast and ovarian cancer syndrome: the diagnosis code in ICD-11, definition, testing criteria, cancer risk in men and women, cancer screening, indications for risk-reducing surgery. The authors present their own data on the observation of healthy women carrying germline mutations in the genes of predisposition to the development of breast and ovarian cancer, preventive surgical interventions in this group of patients.

Keywords: cancer genetic counseling, BRCA1 and BRCA2 mutations, hereditary breast and ovarian cancer syndrome, BRCA1/2-associated hereditary breast and ovarian cancer syndrome, risk-reducing surgery.

Поступила 30.09.2024

УДК 618.2/.5:611-056.23

<https://doi.org/10.63030/2307-4795/2024.17.G.09>

ВЛИЯНИЕ РОСТА ЖЕНЩИНЫ НА ТЕЧЕНИЕ БЕРЕМЕННОСТИ И РОДОРАЗРЕШЕНИЕ

Медведева Н.Н.

*Учреждение здравоохранения
«Клинический родильный дом Минской области»,
г. Минск, Беларусь*

Резюме. Изучение корреляций между ростом беременной женщины и особенностями беременности, исходами родов и осложнениями, характерными для Республики Беларусь, может иметь значимое влияние на оказание помощи беременными и их новорожденным детям. Анемия является частым осложнением беременности, особенно среди женщин низкого роста (51 %). У низкорослых беременных статистически чаще диагностируется пиелонефрит (11 %) по сравнению с женщинами высокого роста (1 %) ОШ=10,4, 95 % ДИ (1,2–86,6). Рост беременной имеет обратную корреляцию с частотой оперативного родоразрешения и прямую корреляцию с размерами новорожденного. Это необходимо учитывать при составлении индивидуального плана ведения беременности и родов.

Ключевые слова: рост, беременность, анемия, пиелонефрит, гестационный сахарный диабет, кесарево сечение, клинически узкий таз, разрыв промежности, размер новорожденного.

Введение. Рост является антропометрической величиной, связанной с рядом неблагоприятных исходов беременности и родов.

В литературе представлены данные о том, что высокий рост беременной женщины является фактором риска развития гестационной гипертензии, в то время как

низкий рост – это фактор риска развития преэклампсии и гестационного сахарного диабета [1, 2]. Низкий рост беременной женщины связан с повышенной частотой оперативного родоразрешения, у высоких беременных новорожденные имеют большие размеры [3, 4]. Связь между ростом и осложнениями беременности и родов зависит от этнической принадлежности матери, так как имеются популяционные различия как в среднем росте женщин, так и в частоте встречаемости акушерских осложнений [5].

Несмотря на актуальность проблемы, вопросы влияния роста на особенности течения беременности и родов у женщин в Республике Беларусь изучены недостаточно.

Цель исследования: определить особенности течения беременности и родов у женщин в Республике Беларусь в зависимости от роста.

Материалы и методы. В исследование были включены женщины, родившие в учреждении здравоохранения «Клинический родильный дом Минской области» в 2020 году. Было проведено клиническое поперечное ретроспективное обсервационное описательно-аналитическое когортное исследование для определения значения показателя роста при диагностике низкорослости у женщин репродуктивного возраста в Республике Беларусь, а также для изучения различий в течении беременности и родов в зависимости от роста женщины. Данные для анализа были получены из истории родов форма №096/у.

Критерии включения:

1. Методом сплошной выборки в исследование были включены женщины, родившие в учреждении здравоохранения «Клинический родильный дом Минской области» (УЗ «КРДМО») в 2020 году.

Критерии исключения:

1. Несовершеннолетние. Несмотря на то, что репродуктивным возрастом считается 15-49 лет, для анализа влияния роста имеет значение возраст, когда изменения роста уже не происходят или имеются незначительные колебания [6];

2. Установленное генетическое заболевание;

3. Многоплодная беременность;

4. Отсутствие данных о росте женщины.

Группу исследования составили 3705 женщин.

Для более детального изучения влияния роста на течение беременности и родов мы выделили 3 группы:

- группа 1 – низкорослые женщины ниже 154 см ($<M-2\ SD$) – 65 беременных;
- группа 2 – женщины среднего роста (от $-2\ SD$ до $+2\ SD$) – 3553 беременных;
- группа 3 – высокие женщины выше 177 см ($>M+2SD$) – 87 беременных.

Статистическая обработка проводилась с использованием программного обеспечения Statistica10.

Результаты и обсуждение

Соматические заболевания и осложнения беременности. Нами были проанализированы соматические заболевания, встречавшиеся у беременных женщин, статистически значимых различий между группами сравнения обнаружено не было (таблица 1). Наибольшее распространение среди беременных имели болезни системы кровообращения – 9 %. В данную группу вошли следующие нозологии: малые аномалии сердца, врожденные пороки развития сердца, нарушения ритма, ишемическая болезнь сердца, хроническая ревматическая болезнь сердца. Кроме того, у беременных женщин были диагностированы: миопия, спаечный процесс органов брюшной полости (СПОБП), острые респираторные инфекции (ОРИ), мочекаменная болезнь (МКБ).

Из осложнений беременности на первом месте по частоте выявления у женщин из групп исследования находилась анемия (таблица 1). Удельный вес ее среди всех женщин составил 35 %. Удалось обнаружить статистически значимые различия между группами 1 и 2 по доле беременных с анемией $OШ_{1-2}=2,95\%$ ДИ (1,2–3,2).

Распространенность отеков, протеинурии и гипертензивных расстройств статистически значимо между группами исследования не отличалась. Однако распространенность отеков, протеинурии и преэклампсии имела обратную тенденцию с самым низким значением для группы 3–7 %, увеличившимися в группе 2 до 9 %, и самым высоким в группе 1 – 14 % (таблица 1).

Венозные осложнения во время беременности были представлены варикозным расширением вен нижних конечностей, геморроем, тромбофлебитом. Несмотря на то, что рассчитанный уровень значимости не позволяет утверждать об обнаружении статистически значимых различий, обращает на себя внимание, что доля беременных с венозными осложнениями возрастает в группе женщин среднего роста по сравнению с низкорослыми и достигает наибольшего значения в группе высоких беременных (таблица 1).

Болезни эндокринной системы в большинстве случаев представлены патологией щитовидной железы. Статистически значимых различий между наиболее часто встречающимися нозологиями выявлено не было (таблица 1). Аутоиммунный тиреоидит (АИТ) встречался среди всех обследованных беременных в 6 % случаев, многоузловой зоб – в 4 %, распространенность гипотиреоза составила 13 %.

У беременных были диагностированы осложнения со стороны мочевой системы, представленные пиелонефритом (хронический и гестационный) и инфекциями мочевыводящих путей (ИМВП). Статистически значимые различия между группами удалось обнаружить по количеству беременных с пиелонефритом (таблица 1). Доля женщин с пиелонефритом в группе 1 – 11 %, в группе 2 – 5 %, в группе 3 – 1 % ($ОШ_{1-3}=10,4$, 95 % ДИ (1,2–86,6)). Нам удалось обнаружить статистически значимую слабую отрицательную корреляцию ($r=-0,03$, $p=0,04$) между ростом беременных и наличием у неё пиелонефрита. Доля женщин с ИМВП между группами статистически значимо не отличалась (таблица 1).

Таблица 1 – Сопутствующая патология и осложнения беременности

Показатель	1 группа	2 группа	3 группа	p p1–2 p1–3 p2–3
Болезни системы кровообращения	9 %	9 %	9 %	$p=1$, $\chi^2=0,0003$
Миопия	22 %	29 %	34 %	$p=0,22$, $\chi^2=3$
СПОБП	3 %	3 %	2 %	$p=1$, $\chi^2=0,1$
ОРИ	3 %	2 %	1 %	$p=0,6$, $\chi^2=1$
МКБ	3 %	2 %	1 %	$p=0,67$, $\chi^2=0,8$
Анемия	51 % (38–63 %)	34 % (32–36 %)	40 % (30–51 %)	$p=0,013$, $\chi^2=8,7$ $p1-2=0,01$, $\chi^2=7,6$ $p1-3=0,2$, $\chi^2=1,7$ $p2-3=0,26$, $\chi^2=1,3$
Существовавшая ранее гипертензия	0	3 %	5 %	$p=0,24$, $\chi^2=2,8$
Вызванная беременностью гипертензия	9 %	5 %	7 %	$p=0,27$, $\chi^2=2,6$
Отеки, протеинурия и преэклампсия	14 %	9 %	7 %	$p=0,29$, $\chi^2=2,5$

Продолжение таблицы 1

Показатель	1 группа	2 группа	3 группа	p p1-2 p1-3 p2-3
Болезни вен	8 % (3–17 %)	12 % (11–13 %)	20 % (12–29 %)	p=0,05, $\chi^2=5,9$ p1-2=0,3, $\chi^2=1,1$ p1-3=0,04, $\chi^2=4,2$ p2-3=0,029, $\chi^2=4,7$
Гипотиреоз	8 %	14 %	11 %	p=0,34, $\chi^2=2,1$
АИТ	6 %	6 %	6 %	p=1, $\chi^2=0,02$
Многоузловой зоб	2 %	4 %	5 %	p=0,6, $\chi^2=1$
Пиелонефрит	11 % (4–21 %)	5 % (4–6 %)	1 % (0–6 %)	p=0,02 , $\chi^2=7,5$ p1-2=0,03, $\chi^2=4,7$ p1-3=0,009 , $\chi^2=6,9$ p2-3=0,1, $\chi^2=2,6$
ИМВП	5 %	2 %	2 %	p=0,46, $\chi^2=1,5$
ГСД	3 % (0,3–11 %)	4 % (3–5 %)	10 % (5–19 %)	p=0,03 , $\chi^2=7,1$ p1-2=0,6, $\chi^2=0,28$ p1-3=0,09, $\chi^2=2,9$ p2-3=0,01 , $\chi^2=6,7$
Патология плода,	3 %	2 %	3 %	p=0,43, $\chi^2=1,7$
Маловодие и многоводие (нарушения со стороны амниотической жидкости)	5 %	4 %	2 %	p=0,7, $\chi^2=0,7$
Предлежание плаценты	3 %	1 %	1 %	p=0,16, $\chi^2=3,7$

Различия между группами выявлены в распространенности гестационного сахарного диабета (ГСД) среди беременных (таблица 1). Самая высокая доля женщин, у которых во время беременности развился ГСД, установлена в группе 3 ОШ₂₋₃=0,4, 95 % ДИ (0,2–0,8). Полученный нами результат не согласуется с данными литературы, где утверждается, что низкий рост женщины является фактором риска развития ГСД [1, 7]. Вероятных объяснений несколько, во-первых, связь между ростом матери и риском ГСД отличается у женщин разной расовой принадлежности [8], следовательно это может быть популяционной особенностью. Во-вторых, установлено, что при проведении перорального глюкозотолерантного теста (ПГТТ) низкий рост связан с более высокими концентрациями глюкозы в крови женщины через 1 и 2 часа, но не с уровнем глюкозы в плазме натощак. Именно этот факт, вероятно, приводит к гипердиагностике ГСД среди женщин низкого роста [9]. Таким образом, обнаруженная нами корреляция требует дальнейшего изучения.

Статистический анализ различий между группами исследования в патологии плода (врожденные пороки развития (ВПР) плода, выявленные на УЗИ или при осмотре новорожденного в родильном зале, антенатальная и интранатальная гибель плода), нарушениях со стороны амниотической жидкости (маловодие и многоводие), а также предлежании плаценты не обнаружил (таблица 1).

Родоразрешение. Статистически значимые различия между группами обнаружены по способу родоразрешения (таблица 2). Чаще всего кесарево сечение (КС) выполнялось низкорослым женщинам ОШ₁₋₂=2,1, 95 % ДИ (1,3–3,4). Различий в долях преждевременных родов в группах выявлено не было, однако следует отметить,

что в группе низкорослых женщин роды раньше срока произошли в 9 %, в группе женщин среднего роста – 4 %, у высоких женщин в 5 %.

Таблица 2 – Способ и срок родоразрешения

показатель	1 группа	2 группа	3 группа	p p1-2 p1-3 p2-3
КС	52 % (40–65 %)	35 % (33–37 %)	37 % (27–48 %)	p=0,013, $\chi^2=8,6$ p1-2=0,003 , $\chi^2=8,5$ p1-3=0,06, $\chi^2=3,7$ p2-3=0,7, $\chi^2=0,14$
Преждевременные роды	9 %	4 %	5 %	p=0,17, $\chi^2=3,5$

Из особенностей течения родов через естественные родовые пути статистически значимые отличия между группами сравнения получены в частоте разрывов промежности или хирургического рассечения промежности в следствии угрожающего разрыва. Наиболее часто данное осложнение родов возникало у высоких женщин $ОШ_{2-3}=0,41$, 95 % ДИ (0,24–0,7). Остальные особенности течения родов через естественные родовые пути представлены в таблице 3 и не имеют статистически значимых различий между группами сравнения.

Таблица 3 – Особенности течения родов через естественные родовые пути

Показатель	1 группа	2 группа	3 группа	p p1-2 p1-3 p2-3
ПРПО	29 %	25 %	24 %	p=0,85, $\chi^2=0,3$
Дистресс плода	3 %	1 %	2 %	p=0,56, $\chi^2=1,2$
Слабость родовой деятельности	3 %	7 %	9 %	p=0,58, $\chi^2=1,1$
Узлы пуповины, короткая пуповина, обвитие со сдавливанием	6 %	2 %	0	p=0,13, $\chi^2=4$
Вакуум-экстракция	3 %	1 %	2 %	p=0,69, $\chi^2=0,74$
Разрыв ш/матки	13 %	12 %	18 %	p=0,45, $\chi^2=1,6$
Разрыв и гематома влагалища	23 %	15 %	22 %	p=0,17, $\chi^2=3,6$
Угрожающий разрыв или разрыв промежности	39 % (22–58 %)	36 % (34–38 %)	58 % (44–71 %)	p=0,003 , $\chi^2=11$ p1-2=0,76, $\chi^2=0,09$ p1-3=0,08, $\chi^2=3$ p2-3=0,001 , $\chi^2=11$
Послеродовые осложнения: задержка частей последа, гематометра, расхождение швов промежности, расхождение лонного сочленения	10 %	6 %	9 %	p=0,38, $\chi^2=1,9$

Различия между беременными среднего и высокого роста при статистической обработке данных обнаружены в выполнении операции КС по поводу клинически узкого таза (таблица 4) 1 % в группе 2 и 6 % в группе 3 $ОШ_{2-3}=0,16$, 95 % ДИ (0,03–0,74), вес новорожденного при этом колебался от 3730 гр до 4730 гр.

Таблица 4 – Показания для операции КС

Показатель	1 группа	2 группа	3 группа	p p_{1-2} p_{1-3} p_{2-3}
Рубец на матке	41 %	46 %	29 %	$p=0,14, \chi^2=4$
Дистресс плода, возникший до или во время родоразрешения	11 %	12 %	14 %	$p=1, \chi^2=0,03$
Преждевременные роды	6 %	2 %	3 %	$p=0,12, \chi^2=4,2$
Слабость родовой деятельности	9 %	6 %	3 %	$p=0,59, \chi^2=1$
Неправильное положение и предлежание плода	6 %	9 %	6 %	$p=0,76, \chi^2=0,5$
Клинически узкий таз	3 % (0,01–15 %)	1 % (0,5–2 %)	6 % (1–20 %)	$p=0,02, \chi^2=7,8$ $p_{1-2}=0,3, \chi^2=1,1$ $p_{1-3}=0,5, \chi^2=0,4$ $p_{2-3}=0,007, \chi^2=7,2$
Аномалии таза	6 %	3 %	6 %	$p=0,27, \chi^2=2,6$
Хроническая гипоксия плода	3 %	3 %	9 %	$p=0,08, \chi^2=5,1$
Патология плаценты (преждевременная отслойка нормально расположенной плаценты, предлежание плаценты с и без кровотечения)	3 %	3 %	6 %	$p=0,55, \chi^2=1,2$
Возраст беременной	6 %	2 %	6 %	$p=0,08, \chi^2=5,1$
Преэклампсия	6 %	2 %	0	$p=0,26, \chi^2=2,7$
Бесплодие	0	3 %	9 %	$p=0,09, \chi^2=4,9$
Другое	0	8 %	3 %	$p=0,15, \chi^2=3,8$

Статистически значимых различий в других показаниях выявлено не было, однако стоит отметить, что в группе 1 чаще всего КС было выполнено по поводу ОАА (рубцы на матке) – 41 %, дистресса плода, возникший до или во время родоразрешения, – 11 %, слабости родовой деятельности – 9 %. В группе 2 распределение иное: 46 % – ОАА (рубцы на матке), 12 % – дистресс плода, возникший до или во время родоразрешения, 9 % – неправильное положение и предлежание плода. Наиболее частые показания для родоразрешения путем операции КС в группе 3 были рубцы на матке – 29 %, дистресс плода, возникший до или во время родоразрешения, – 14 %, хроническая гипоксия плода и бесплодие – по 9 % (рисунок 1).

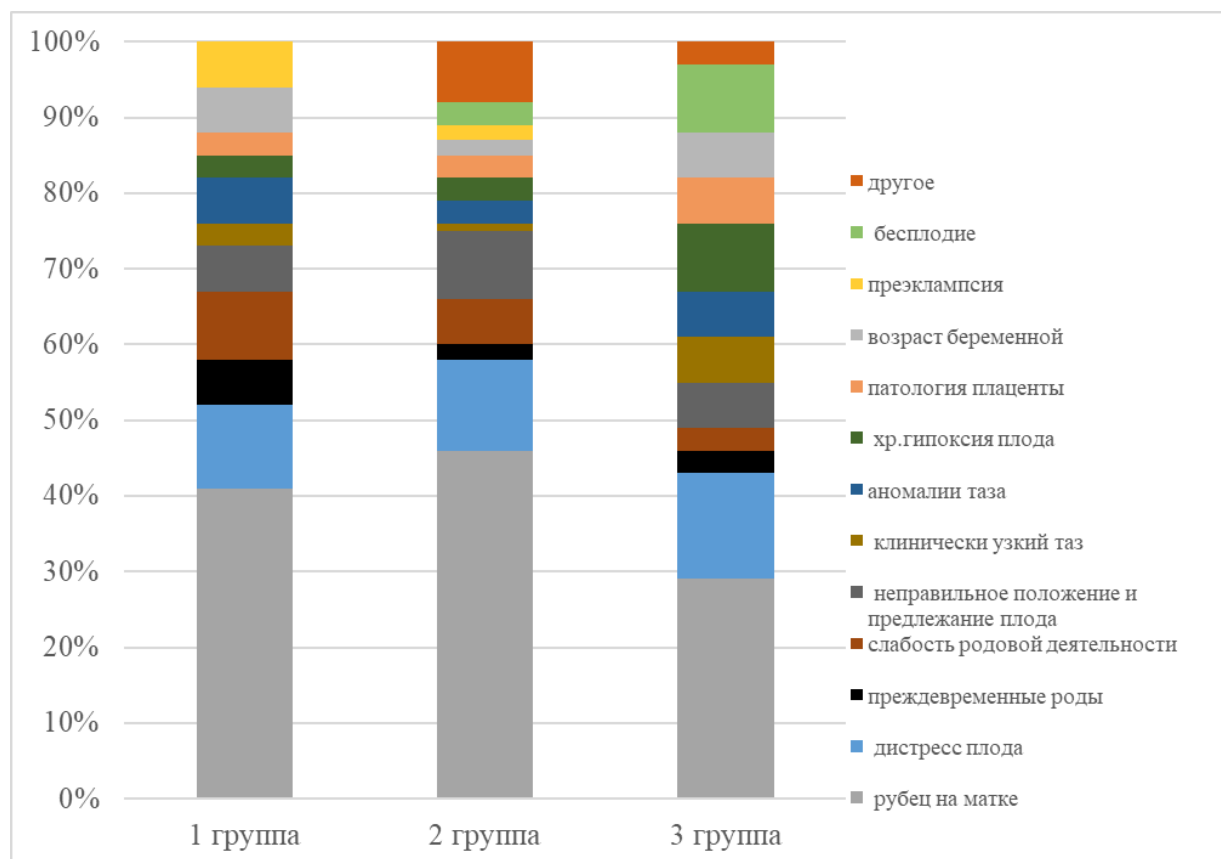


Рисунок 1 – Показания для родоразрешения путем операции КС

Характеристики новорожденного. В группах исследования дети мужского и женского пола рождались с одинаковой частотой (таблица 5). Статистически значимые различия были выявлены между группами по всем антропометрическим характеристикам новорожденного. Чем выше женщина, тем больше вес, рост, окружность живота (ОЖ) и окружность груди (ОГ) ее ребенка при рождении (таблица 5). Несмотря на то, что средний вес новорожденного во всех группах исследования соответствовал норме, у высоких женщин статистически значимо по сравнению с низкорослыми и среднего роста женщинами рождались крупные дети $ОШ_{1-3}=0,11$, 95 % ДИ (0,03–0,37), $ОШ_{2-3}=0,27$, 95 % ДИ (0,17–0,43). В то же время у низкорослых беременных чаще, чем у беременных среднего роста, рождались маловесные и маленькие дети $ОШ_{1-2}=4,6$, 95 % ДИ (1,9–11).

Таблица 5 – Характеристики новорожденного

Показатель	1 группа	2 группа	3 группа	p p1-2 p1-3 p2-3
Мужской пол ребенка	45 %	50 %	59 %	p=0,2, $\chi^2=3,2$
Срочные роды, мужской пол ребенка	42 %	50 %	58 %	p=0,18, $\chi^2=3,4$
Срочные роды, вес ребенка, гр M $\pm$ SD	3214 $\pm$ 497	3484 $\pm$ 442	3734 $\pm$ 469	p=0,000, F=24 p1-2=0,00001 p1-3=0,0000 p2-3=0,00000
Срочные роды, рост ребенка, см M $\pm$ SD	52 $\pm$ 3	53 $\pm$ 2	55 $\pm$ 2	p=0,000, F=24 p1-2=0,0001 p1-3=0,0000 p2-3=0,00000
Срочные роды, ОГ ребенка, см M $\pm$ SD	33 $\pm$ 1	34 $\pm$ 1	35 $\pm$ 1	p=0,000, F=22 p1-2=0,00003 p1-3=0,0000 p2-3=0,00001
Срочные роды, ОЖ ребенка, см M $\pm$ SD	32 $\pm$ 2	33 $\pm$ 2	34 $\pm$ 2	p=0,000, F=0,18 p1-2=0,0000 p1-3=0,0000 p2-3=0,0005
Срочные роды, крупный плод	5 % (1–13 %)	12 % (11–13 %)	34 % (25–45 %)	p=0,000, $\chi^2=38$ p1-2=0,1, $\chi^2=2,7$ p1-3=0,00005, $\chi^2=17$ p2-3=0,00000, $\chi^2=34$
Маловесный и маленький новорожденный	9 % (3–19 %)	2 % (2–3 %)	2 % (0,2–8 %)	p=0,001, $\chi^2=14$ p1-2=0,0002 p1-3=0,06 p2-3=0,9

Закключение

1. Анемия является частым осложнением беременности, удельный вес ее среди всех женщин составил 35 %, особенно среди женщин низкого роста ОШ₁₋₂=2, 95 % ДИ (1,2–3,2). Низкий рост являлся фактором риска развития пиелонефрита во время беременности ОШ₁₋₃=10,4, 95 % ДИ (1,2–86,6). Низкий рост может учитываться в качестве фактора риска развития отеков, протеинурии и преэклампсии, в то время как высокий рост был связан с возникновением венозных осложнений.

2. Низкий рост женщины был связан с увеличением частоты оперативного родоразрешения ОШ₁₋₂=2,1, 95 % ДИ (1,3–3,4). Высокий рост являлся фактором риска разрывов промежности или хирургического рассечения промежности в следствии угрожающего разрыва ОШ₂₋₃=0,41, 95 % ДИ (0,24–0,7).

3. Рост матери влиял на размеры новорожденного. Чем выше женщина, тем больше были вес, рост, ОЖ и ОГ ее ребенка при рождении. У высоких женщин статистически значимо по сравнению с низкорослыми и среднего роста женщинами рождались крупные дети ОШ₁₋₃=0,11, 95 % ДИ (0,03–0,37) ОШ₂₋₃=0,27, 95 % ДИ (0,17–0,43), у низкорослых беременных чаще, чем у беременных среднего роста, рождались маловесные и маленькие дети ОШ₁₋₂=4,6, 95 % ДИ (1,9–11).

Літэратура

1. Arafa, A., Dong, J.Y. Maternal height and risk of gestational diabetes: a systematic review and meta-analysis / A. Arafa [et al.] // *Acta Diabetol.* – 2019. – 56(7): 723–728. – doi:<10.1007/s00592-019-01368-9>.
2. Lao, T.T., Hui, A.S.Y., Sahota, D.S. Maternal height and risk of hypertensive disorders in pregnancy / T.T. Lao [et al.] // *J Matern Fetal Neonatal Med.* – 2019. – 32(9): 1420–1425. – doi:<10.1080/14767058.2017.1410786>
3. Yearwood, L., Bone, J.N., Wen, Q. Does maternal stature modify the association between infants who are small or large for gestational age and adverse perinatal outcomes? A retrospective cohort study / L. Yearwood [et al.] // *BJOG.* – 2023. – 130(5): 464–475. – doi:<10.1111/1471-0528.17350>.
4. Mogren, I., Lindqvist, M., Petersson, K. Maternal height and risk of caesarean section in singleton births in Sweden-A population-based study using data from the Swedish Pregnancy Register 2011 to 2016 / I. Mogren [et al.] // *PLoS One.* – 2018. – 13(5): e0198124. – doi:<10.1371/journal.pone.0198124>.
5. Yearwood, L., Bone, J.N., Wen, Q. The association between maternal stature and adverse birth outcomes and the modifying effect of race and ethnicity: a population-based retrospective cohort study / L. Yearwood [et al.] // *AJOG Glob Rep.* – 2023. – 3(2): 100184. – doi:<10.1016/j.xagr.2023.100184>.
6. Jelenkovic, A., Sund, R., Hur, Y.M. Genetic and environmental influences on height from infancy to early adulthood: An individual-based pooled analysis of 45 twin cohorts / A. Jelenkovic [et al.] // *Sci Rep.* – 2016. – 6: 28496. – doi:<10.1038/srep28496>.
7. Marshall, N.E., Biel, F.M., Boone-Heinonen, J. The Association between Maternal Height, Body Mass Index, and Perinatal Outcomes / N.E. Marshall [et al.] // *Am J Perinatol.* – 2019. – 36(6): 632–640. – doi:<10.1055/s-0038-1673395>.
8. Brite, J., Shiroma, E.J., Bowers, K. Height and the risk of gestational diabetes: variations by race/ethnicity / J. Brite [et al.] // *Diabet Med.* – 2014. – 31(3): 332–340. – doi:<10.1111/dme.12355>.
9. Laine, M.K., Kautiainen, H., Gissler, M. Short primiparous women are at an increased risk for gestational diabetes mellitus / M.K. Laine [et al.] // *Public Health.* – 2018. – 156: 101–108. – doi:<10.1016/j.puhe.2017.12.020>

THE IMPACT OF WOMEN'S HEIGHT ON PREGNANCY AND DELIVERY

Medvedeva N.

*Clinical Maternity Hospital of Minsk Region,
Minsk, Republic of Belarus*

Studying the correlations between the height of a pregnant woman and pregnancy characteristics, birth outcomes, and complications specific to the Republic of Belarus may have a significant impact on providing care to pregnant women and their newborns. Anemia is a common complication of pregnancy, especially among short women (51 %). Short pregnant women are statistically more likely to be diagnosed with pyelonephritis (11 %) compared to tall women (1 %) OR=10.4, 95 % CI (1.2–86.6). The height of a pregnant woman has an inverse correlation with the frequency of operative delivery and a direct correlation with the size of the newborn. This should be taken into account when developing an individual plan for pregnancy and childbirth.

Keywords: growth, pregnancy, anemia, pyelonephritis, gestational diabetes mellitus, cesarean section, clinically narrow pelvis, perineal rupture, size of the newborn.

Поступила 30.09.2024

ДИСПРОПОРЦИОНАЛЬНОЕ ТЕЛОСЛОЖЕНИЕ БЕРЕМЕННОЙ ЖЕНЩИНЫ: АКУШЕРСКИЕ РИСКИ

Медведева Н.Н.

*Учреждение здравоохранения
«Клинический родильный дом Минской области»,
г. Минск, Беларусь*

Резюме. Среди пациенток с генетически обусловленной несимметричной низкорослостью доля унаследованной низкорослости составила 63 %, частота наследственной патологии у потомства – 29 %. Для них характерны избыточный вес и ожирений, у них не было отмечено нарушений репродуктивной функции, в структуре исхода предыдущих беременностей наблюдалось увеличение частоты самопроизвольных аборт (27 %). В 100 % случаев у женщин имелась патология со стороны опорно-двигательного аппарата и была повышена частота тяжелой соматической патологии (17 %). Большинству беременных потребовалось родоразрешение путем операции кесарева сечения (71 %).

Ключевые слова: несимметричная низкорослость, генетический синдром, наследственная патология, соматическая патология, беременность, роды.

Введение. Генетические заболевания, клиническим проявлением которых является несимметричная низкорослость, относятся к группе системных скелетных дисплазий (ССД). На сегодняшний день – это 461 нозология, объединенная в 42 группы на основании клинических, рентгенологических и молекулярно-генетических признаков. Общая заболеваемость оценивается в 1 случай на 5000 живорождений. Диагностика конкретной нозологии может быть затруднена в силу большой вариабельности клинической картины и рентгенологических особенностей. Уже обнаружены 437 генов, мутации в которых являются причиной развития ССД, при этом мутации в одном и том же гене могут быть причиной нескольких заболеваний из группы ССД, а конкретная нозология может быть результатом мутаций в различных генах [1–3].

Опубликовано руководство по ведению беременности и родов у пациенток со ССД, в основу которого положен консенсус между специалистами, имеющими опыт в оказании помощи данной группе пациенток. В нем отмечено, что беременные женщины со ССД имеют повышенный риск развития осложнений, особенно со стороны сердечно-сосудистой, дыхательной, скелетно-мышечной систем организма. У данной группы пациенток увеличен риск досрочного родоразрешения по показаниям со стороны матери или плода. Особенности строения таза часто приводят к невозможности родоразрешения через естественные родовые пути. При проведении общей или регионарной анестезии необходимо адаптировать технику выполнения и дозу препаратов для каждого пациента. Генетическое консультирование должно быть проведено для пациенток со ССД на этапе прегравидарной подготовки. Для уточнения и научного обоснования ряда положений требуется дальнейшее проведение исследований в этой области [4].

Цель исследования: провести анализ течения беременности и родов у пациенток с генетически обусловленной несимметричной низкорослостью.

Материалы и методы. В исследование были включены 24 пациентки (72 беременности) с несимметричной 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 (м²) на момент постановки женщины на учет по беременности. Согласно критериям Всемирной организации здравоохранения ИМТ<18,5 кг/м² расценивался как дефицит массы тела, 18,5–24,9 кг/м² – норма, 25–29,9 кг/м² – избыточная масса тела, ≥30 кг/м² – ожирение [4]. Для молекулярно-генетической верификации диагноза выполнялось секвенирование по Сенгеру вероятно причинного гена или высокопроизводительное секвенирование с использованием подходящих панелей.

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 распределению, 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 и обсуждение. Средний рост пациенток группы исследования составил 144±6 см, что более чем на 3 SD отличается от среднего популяционного роста женщин репродуктивного возраста в Республике Беларусь [5].

Пациентки группы исследования в 17 % случаев проживали в г. Минске, в 17 % – в Минской области, в 66 % – в других областях Республики Беларусь. Высшее образование имелось у 29 % пациенток.

Средний вес в группе исследования составил 55±10 кг, ИМТ – 26±4 кг/м². Значение ИМТ среди женщин с несимметричной низкорослостью колебалось от 18 кг/м² до 33 кг/м². Дефицит массы тела не встречался, норма веса была у 25 % пациенток, избыточный вес у 50 %, ожирение у 25 %.

Структура генетических синдромов в группе пациенток с несимметричной низкорослостью. Генетические синдромы женщин группы исследования представлены на рисунке 1. Чаще всего у пациенток встречалась гипохондроплазия (n=7). В группу исследования также вошли пациентки с несовершенным остеогенезом (n=4), ССД, неуточненной (n=4), псевдогипопаратиреозом (n=3), дисхондростеозом Лери-Вейля (n=2), экзостозной хондродисплазией (n=2), черепно-ключичным дизостозом (n=1) и синдромом Робинова (n=1).

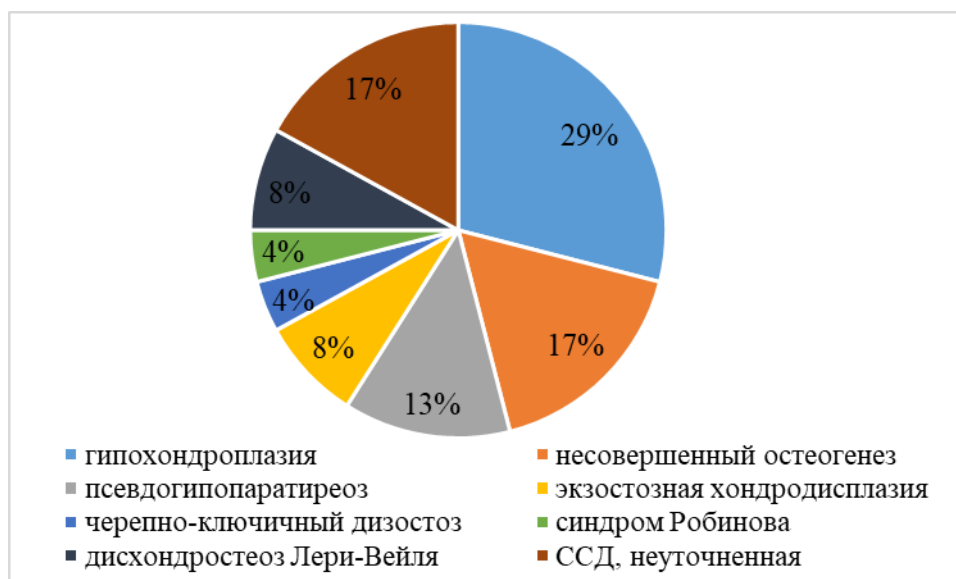


Рисунок 1 – Клинические диагнозы у женщин с несимметричной низкорослостью

На момент наступления беременности 5 пациенток (21 %) не имели установленного генетического заболевания. Женщины были направлены к нам на консультацию в рамках проводимой научно-исследовательской работы «Разработать и внедрить систему оказания медицинской помощи во время беременности и родов женщинам с низким ростом, обусловленным генетическими синдромами», что позволило провести диагностический поиск. У пациенток был выполнен подробный сбор анамнеза, построена родословная, проведен детальный физикальный осмотр, изучены медицинские документы. Рост женщин колебался от 144 см до 152 см. У всех пациенток наблюдались диспропорции между длиной туловища и конечностей, имела патология опорно-двигательного аппарата. В двух случаях заболевание было унаследовано от матери, и в каждой семье было обнаружено по 6 пораженных членов (рисунок 2). У одной пациентки имелись незначительные фенотипические признаки генетического заболевания, совокупность данных с учетом акушерско-гинекологического анамнеза позволила выставить клинический диагноз.

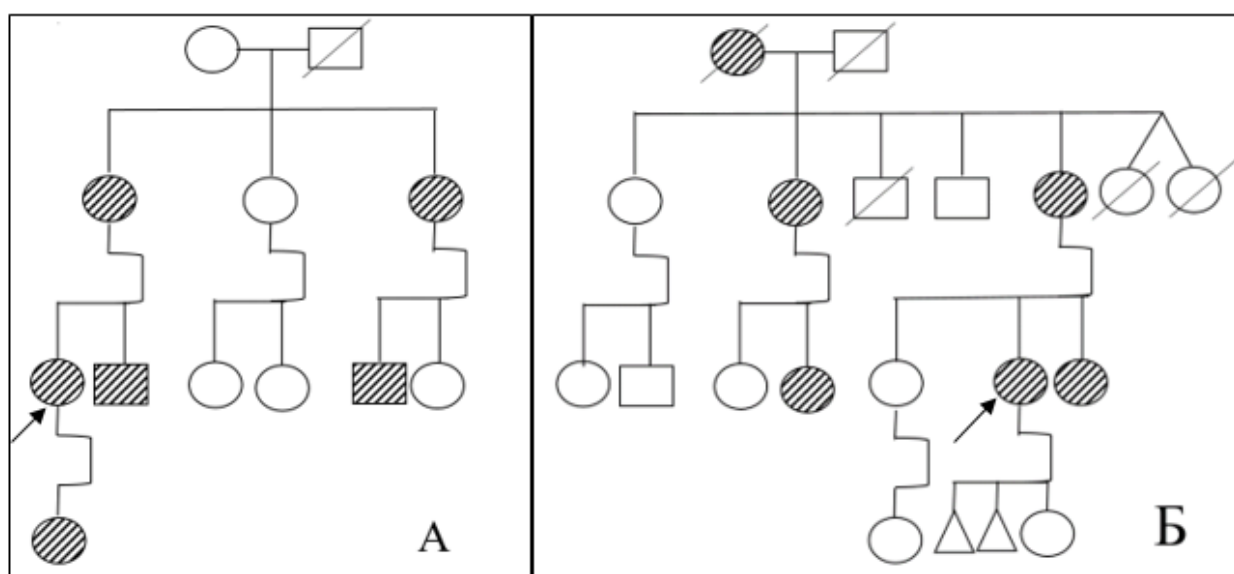


Рисунок 2 – А – Родословная пациенток с псевдогипопаратиреозом,
Б – Родословная пациентки с ССД, неуточненной

По результатам проведенного нами дообследования были диагностированы следующие генетические заболевания: несовершенный остеогенез, тип 2В (n=1), ССД, неуточненная (n=1), псевдогипопаратиреоз (n=3). С учетом установленного синдромального клинического диагноза всем пациентам было проведено молекулярно-генетическое тестирование. В 2 случаях (40 %) по результатам молекулярно-генетического исследования удалось подтвердить клинически установленный диагноз: у пациенток с несовершенным остеогенезом и с ССД, неуточненной. В 3 наблюдениях (у пациенток с псевдогипопаратиреозом) патологическую мутацию не выявили, что, однако, не исключает клинически установленный синдромальный диагноз.

У 19 пациенток (79 %) генетическое заболевание было установлено в детстве. С учетом современных диагностических возможностей в рамках научно-исследовательской работы женщинам было предложено проведение молекулярно-генетического тестирования с целью верификации диагноза. В 3 случаях (16 %) удалось обнаружить мутации, что позволило пациентам получить заключительный клинический диагноз: 1 пациентка с гипохондроплазией, 2 пациентки с дисхондростеозом Лери–Вейля.

Таким образом, 6 пациенткам (25 %) во время беременности удалось молекулярно-генетически подтвердить и/или уточнить диагноз. Это позволило в 2 случаях провести пренатальную диагностику во II триместре беременности, мутации у плодов не были обнаружены, беременности пролонгированы. В 2 случаях было проведено молекулярно-генетическое тестирование новорожденных и обнаружены мутации, унаследованные от матери. Пренатальное тестирование в данных случаях не проводилось по причине обнаружения мутации у женщины в III триместре. Были составлены индивидуальные планы наблюдения для пациентов с учетом заключительного клинического диагноза, что позволит проводить своевременную диагностику и лечение возможных осложнений.

Анализ анамнестических данных, включая акушерско-гинекологический анамнез. Средний рост матерей пациенток составил 154 ± 8 см, низкорослость характерна для 75 % матерей. Значение показателя среднего роста отца – 167 ± 12 см, значения колебались от 148 см до 184 см. Генеалогический анализ показал, что генетическое заболевание унаследовано от одного из родителей у 15 пациенток (63 %), во всех этих случаях имеется доминантный тип наследования.

Средний вес пациенток при рождении составил 2816 ± 502 гр, средний рост – 48 ± 3 см.

У женщин с несимметричной низкорослостью не было отмечено нарушений менструальной функции, у всех пациенток наблюдалось спонтанное менархе в возрасте 13 ± 1 год.

Все беременности у женщин с несимметричной низкорослостью наступили естественным путем, первобеременными были 6 пациенток (25 %). Суммарно у 18 повторнобеременных женщин в анамнезе было 48 беременностей. Исходы предыдущих беременностей представлены на рисунке 3.

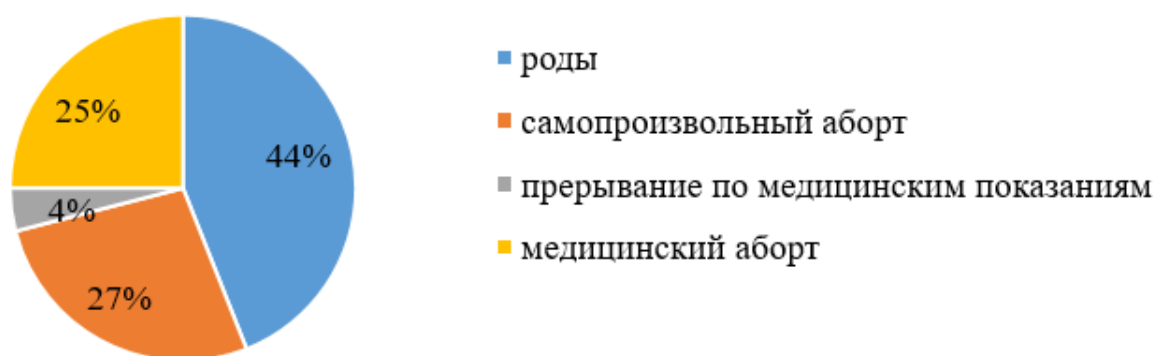


Рисунок 3 – Исходы предыдущих беременностей у пациенток с несимметричной низкорослостью

Соматические заболевания, акушерские и перинатальные исходы беременности. У всех пациенток имелась патология опорно-двигательного аппарата, характерная для установленного генетического заболевания: множественные переломы в анамнезе, гипоплазия пястных и плюсневых костей, костно-хрящевые экзостозы, сколиоз, врожденный вывих и дисплазия тазобедренного сустава и др. У 3 женщин (13 %) была диагностирована мочекаменная болезнь, у 1 пациентки (4 %) с синдромом Робина – врожденный порок сердца, оперированный в детстве. Таким образом, у 17 % пациенток имеется серьезная сопутствующая патология, которая требует применения дополнительных методов обследования и своевременной коррекции как на прегравидарном этапе, так и во время беременности.

Все текущие беременности у пациенток с несимметричной низкорослостью закончились родами, в 1 случае (4 %) роды были преждевременными в 34–35 недель. В 71 % случаев выполнено родоразрешение путем операции кесарева сечения.

Средний вес новорожденного составил 2961 ± 374 гр, средний рост – 50 ± 2 см. В 7 случаях (29 %) у новорожденного имелось генетическое заболевание, унаследованное от матери.

Заключение

1. Среди пациенток группы исследования доля унаследованной низкорослости составила 63 %, частота наследственной патологии у потомства – 29 %. Лабораторная верификация диагноза важна для пациенток, так как позволяет не только уточнить клинический диагноз и определить прогноз для здоровья пациентки, но и оценить прогноз потомства, а затем провести раннюю пренатальную диагностику.

2. Ребенку, рожденному женщиной с генетически обусловленной низкорослостью, необходимо назначить консультацию врача-генетика и рекомендовать последующее динамическое наблюдение

3. У пациенток с несимметричной формой низкорослости не было отмечено нарушений репродуктивной функции.

4. На прегравидарном этапе и во время беременности для женщин с несимметричной низкорослостью важно проводить контроль веса, так как у них были констатированы избыточная масса тела и ожирение. В структуре исхода предыдущих беременностей было отмечено увеличение частоты самопроизвольных аборт (27 %).

5. У всех пациенток имелась патология со стороны опорно-двигательного аппарата (100 %) и была повышена частота тяжелой соматической патологии (17 %).

6. Большинству женщин потребовалось родоразрешение путем операции кесарева сечения (71 %).

Литература

1. Jurca, M.C., Jurca, S.I., Mirodot, F. Changes in skeletal dysplasia nosology / M.C. Jurca [et al.] // Rom J Morphol Embryol. – 2021. – 62(3): 689–696. – doi:<10.47162/RJME.62.3.05>.

2. Mortier, G.R., Cohn, D.H., Cormier-Daire, V. Nosology and classification of genetic skeletal disorders: 2019 revision / G.R. Mortier [et al.] // Am J Med Genet A. – 2019. – 179(12): 2393–2419. – doi:<10.1002/ajmg.a.61366>.

3. Argente, J. Challenges in the Management of Short Stature / J. Argente [et al.] // Horm Res Paediatr. – 2016. – 85(1): 2–10. – doi:<10.1159/000442350>.

4. Savarirayan, R., Rossiter, J.P., Hoover-Fong, J.E. Best practice guidelines regarding prenatal evaluation and delivery of patients with skeletal dysplasia / R. Savarirayan [et al.] // Am J Obstet Gynecol. – 2018. – 219(6): 545–562. – doi:<10.1016/j.ajog.2018.07.017>.

5. Медведева, Н.Н., Прибушения, О.В. Влияние роста матери на исход беременности / Н.Н. Медведева, О.В. Прибушения // 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: ЕА Улезко [и др]. – Минск: Медисонт, 2020. – 13: 449–453.

DISPROPORTIONATE BODY STRUCTURE IN PREGNANT WOMEN: OBSTETRIC RISKS

Medvedeva N.¹, Pribushenya O.²

¹ *Clinical Maternity Hospital of Minsk Region,*

² *Republican Scientific and Practical Center «Mother and Child»,
Minsk, Republic of Belarus*

Among patients with genetically determined asymmetrical dwarfism, the proportion of inherited short stature was 63 %, the frequency of hereditary pathology in offspring was

29 %. They are characterized by overweight and obesity, they did not have reproductive dysfunctions, in the structure of the outcome of previous pregnancies, an increase in the frequency of spontaneous abortions was observed (27 %). In 100 % of cases, women had pathology from the musculoskeletal system (100 %) and an increased frequency of severe somatic pathology (17 %). Most pregnant women required delivery by cesarean section (71 %).

Keywords: asymmetrical dwarfism, genetic syndrome, hereditary pathology, somatic pathology, pregnancy, childbirth.

Поступила 30.09.2024

УДК 618.3/.5-056.232-056.7

<https://doi.org/10.63030/2307-4795/2024.17.G.11>

СРАВНИТЕЛЬНЫЙ АНАЛИЗ ТЕЧЕНИЯ БЕРЕМЕННОСТИ И РОДОВ У ЖЕНЩИН С НИЗКОРОСЛОСТЬЮ, ОБУСЛОВЛЕННОЙ ГЕНЕТИЧЕСКИМИ СИНДРОМАМИ

Медведева Н.Н.¹, Прибушения О.В.²

¹ *Учреждение здравоохранения*

«Клинический родильный дом Минской области»,

² *Государственное учреждение*

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

Минск, Республика Беларусь

Резюме. Пациентки с низкорослостью, обусловленной генетическими синдромами, имели средний рост более чем на 3 SD ниже среднего популяционного значения, среди них высока доля унаследованной низкорослости. Первичное бесплодие было широко распространено среди пациенток с симметричной формой низкорослости (17 %). У пациенток из группы несимметричной низкорослости статистически чаще в анамнезе происходили самопроизвольные абортс ОШ_{1Б-2}=4,6, 95 % ДИ (2–11). В группах исследования была высока доля пациенток с тяжелой соматической патологией (30 % в группе 1А и 17 % в группе 1Б).

Ключевые слова: низкорослость, генетический синдром, беременность, роды, наследственная патология, соматическая патология.

Введение. Низкорослость является важным клиническим признаком более чем 1000 генетических заболеваний и ожидается, что все более широкое внедрение в практику генетических методов диагностики позволит расширить знания об этиологии, патогенезе и клинической картине многих из них, а вероятно, и расширить список за счет объяснения случаев, которые на данный момент объединяются в группу с неустановленной этиологией [1].

Благодаря широкому внедрению новых методик в области диагностики и лечения, в практике врача-акушера-гинеколога все чаще встречаются беременные женщины с различными генетическими синдромами. Применение вспомогательных репродуктивных технологий позволяет реализовать свой репродуктивный потенциал женщинам с нарушением фертильности из-за основного генетического диагноза, такие женщины в акушерской практике ранее вовсе не встречались.

Имеется целый ряд патологических состояний, специфичных для каждого генетического заболевания. Эти состояния могут возникать в период до зачатия, во время беременности, в родах и в послеродовом периоде. Все их необходимо учитывать, для того чтобы обеспечить своевременную диагностику и лечение. Также необходимо учитывать риски для потомства, связанные с наследованием генетического заболевания матери [2–4].

Следовательно, изучение течения беременности и особенностей родоразрешения женщин с низкорослостью, обусловленной генетическими синдромами, является актуальной проблемой. Обнаруженные особенности помогут в разработке персонализированного плана ведения беременности и родов у данной категории пациентов для предупреждения возможных осложнений и улучшения перинатальных исходов для матери и плода.

Цель исследования: провести сравнительный анализ течения беременности и родов у пациенток с низкорослостью, обусловленной генетическими синдромами.

Материалы и методы

Нами было выполнено продольное ретроспективно-проспективное обсервационное описательно-аналитическое исследование по типу «случай–контроль». Мы сформировали 2 группы исследования:

– группа 1А – 30 пациенток (51 беременность) с симметричной низкорослостью, обусловленной генетическими синдромами;

– группа 1Б – 24 беременные женщины (72 беременности) с несимметричной формой низкорослости, обусловленной генетическими синдромами.

Группу контроля (группа 2) составили женщины среднего роста, родившие в учреждении здравоохранения «Клинический родильный дом Минской области» в 2020 году ($n=3553$).

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). Рост беременной женщины измерялся при помощи вертикального ростомера. Данные записывались с точностью до 1 см. Измерение массы тела проводилось на откалиброванных весах. Значение показателя записывалось с точностью до 1 кг. Прибавка веса рассчитывалась как разница между значением показателя, полученным при поступлении в приемном отделении и значением показателя из обменной карты, записанном при постановке женщины на учет по беременности. Индекс массы тела (ИМТ) рассчитывался по формуле Кетле как отношение массы тела (кг) к квадрату роста (m^2) на момент постановки женщины на учет по беременности. Согласно критериям Всемирной организации здравоохранения $ИМТ < 18,5 \text{ кг}/m^2$ расценивался как дефицит массы тела, $18,5–24,9 \text{ кг}/m^2$ – норма, $25–29,9 \text{ кг}/m^2$ – избыточная масса тела, $\geq 30 \text{ кг}/m^2$ – ожирение [4].

Статистическая обработка данных проводилась с использованием программного обеспечения Statistica10.

Результаты и обсуждение

Общая характеристика групп исследования. Средний рост беременных женщин группы 1А составил 147 ± 4 см, что меньше, чем средний рост женщин репродуктивного возраста в Республике Беларусь, более чем на 3 SD [5].

Средний вес пациенток составил 49 ± 9 кг, средний ИМТ – $23 \pm 4 \text{ кг}/m^2$. Структура генетических синдромов представлена на рисунке 1А. Генетическое заболевание было унаследовано от одного из родителей у 9 пациенток (30 %).

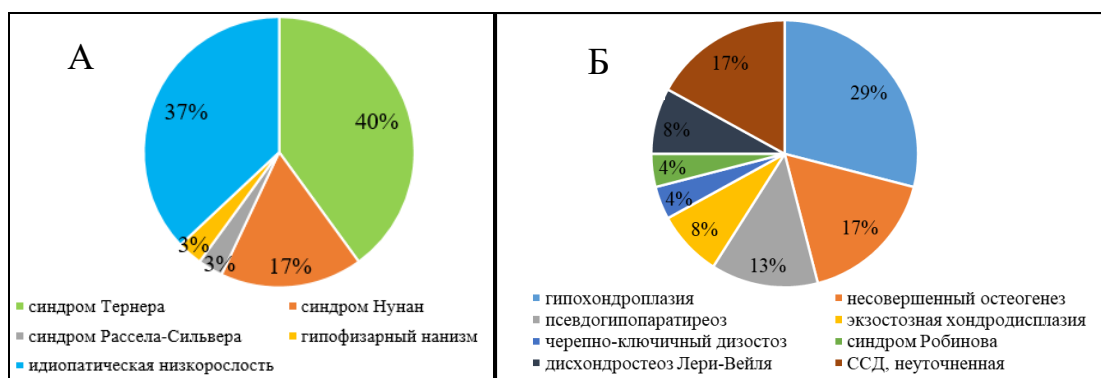


Рисунок 1 – Структура генетических синдромов у женщин с симметричной низкорослостью (А) и несимметричной низкорослостью (Б)

Среди пациенток группы 1А в 26 случаях (87 %) наблюдалось спонтанное менархе в возрасте 13 ± 2 года. Нерегулярный менструальный цикл был у 2 женщин – 8 %. У 4 пациенток имела первичная аменорея. Возраст начала приема заместительной гормональной терапии колебался от 13 до 19 лет. В нашей группе исследования у 75 % пациенток с синдромом Тернера наблюдалось спонтанное менархе.

Первобеременными были 18 пациенток (60 %), у повторнобеременных женщин было от 1 до 4 беременностей в анамнезе. Исходы предыдущих беременностей представлены на рисунке 2А.

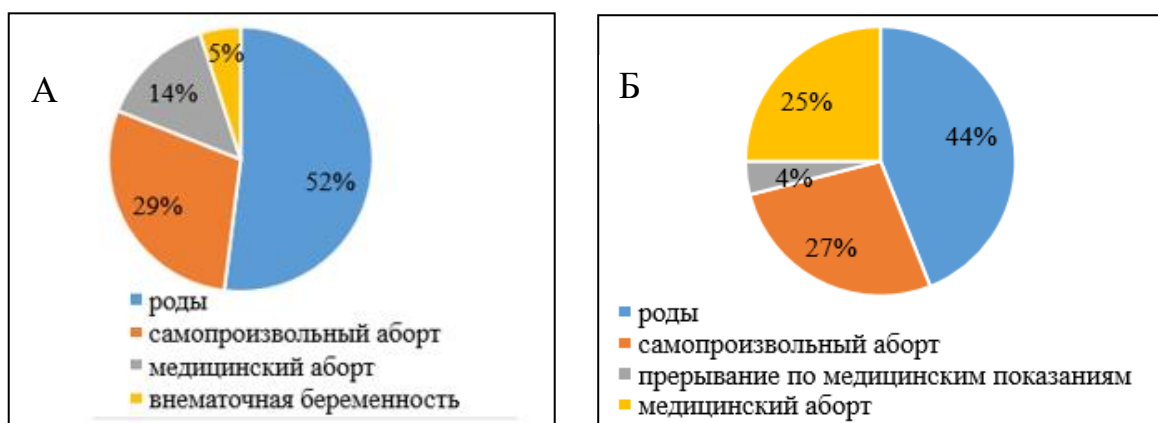


Рисунок 2 – Исходы предыдущих беременностей у пациенток с несимметричной низкорослостью (А) и несимметричной низкорослостью (Б)

Первичное бесплодие было диагностировано у 5 (17 %) пациенток, все эти женщины имели синдром Тернера.

У 30 % пациенток имела жизньугрожающая сопутствующая патология, представленная врожденным пороком сердца (ВПС) – 17 %, врожденными аномалиями мочеполовой системы – 13 %, которая требует применения дополнительных методов обследования и своевременной коррекции как на прегравидарном этапе, так и во время беременности.

В 9 случаях (30 %) у новорожденного было диагностировано генетическое заболевание, унаследованное от матери.

Средний рост беременных в группе 1Б составил 144 ± 6 см, что меньше, чем средний рост женщин репродуктивного возраста в Республике Беларусь, более чем на 3 SD [5].

Средний вес – 55 ± 10 кг, средний ИМТ – 26 ± 4 кг/м². Структура генетических синдромов представлена на рисунке 1Б.

Генеалогический анализ показал, что генетическое заболевание унаследовано от одного из родителей у 15 пациенток (63 %), во всех этих случаях имеется доминантный тип наследования.

У женщин с несимметричной низкорослостью не было отмечено нарушений менструальной функции, у всех пациенток наблюдалось спонтанное менархе в возрасте 13 ± 1 год.

Все беременности у женщин с несимметричной низкорослостью наступили естественным путем, первобеременными были 6 пациенток (25 %). Суммарно у 18 повторнобеременных женщин в анамнезе было 48 беременностей. Исходы предыдущих беременностей представлены на рисунке 2Б.

У всех пациенток наблюдалась патология опорно-двигательного аппарата, характерная для установленного генетического заболевания, кроме того, у 17 % пациенток имеется серьезная сопутствующая патология (13 % мочекаменная болезнь, 4 % – ВПС), которая требует применения дополнительных методов обследования и своевременной коррекции как на прегравидарном этапе, так и во время беременности.

В 7 случаях (29 %) у новорожденного имелось генетическое заболевание, унаследованное от матери.

Сравнительный анализ течения беременности и родов. Вначале мы провели сравнение среднего роста в группах исследования и контрольной группе (рисунок 3).

Различия в значении показателя среднего роста между группой 2 и группами 1А и 1Б очевидны, так как формирование групп проходило с учетом данного параметра. Для решения вопроса о различии в значении среднего роста между группами пациенток с симметричной и несимметричной низкорослостью проведен анализ и обнаружены статистически значимые различия ($t=-2$, $p=0,04$). Таким образом, пациентки из группы 1Б в среднем ниже (144 ± 6 см), чем пациентки из группы 1А (147 ± 4 см).

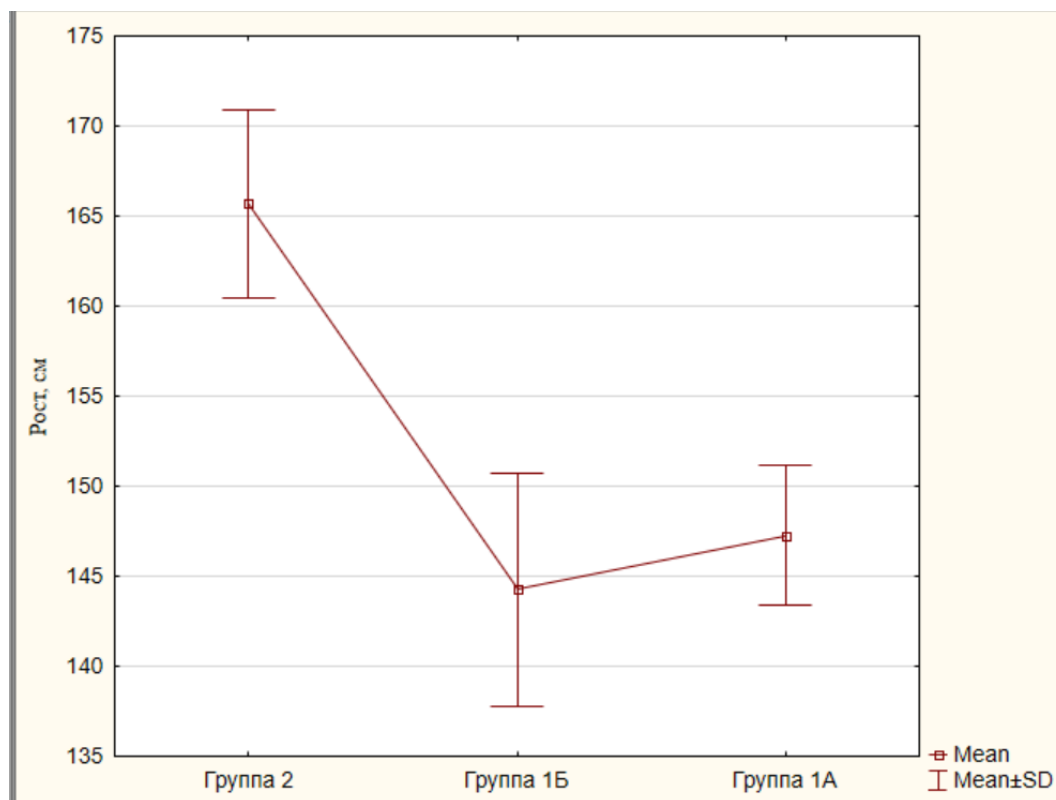


Рисунок 3 – Значение среднего роста в группах сравнения

При анализе веса женщин также были обнаружены статистически значимые различия между группами. Женщины с генетически обусловленной низкорослостью (группа 1А и 1Б) весили статистически значимо меньше, чем женщины среднего роста (таблица 2). При сравнении ИМТ результат был иной – статистически значимо отличались пациентки из группы 1Б, они имели более высокий ИМТ, по сравнению с пациентками из группы 1А и 2.

Различия между группами обнаружены в прибавке веса за время беременности. Пациентки с симметричной низкорослостью имели статистически значимо меньшую прибавку веса, чем женщины среднего роста. В среднем они прибавляли $8 \pm 3,3$ кг, что на 63 % меньше, чем прибавка веса у женщин среднего роста и на 25 % меньше, чем у пациенток с несимметричной низкорослостью (таблица 1).

Таблица 1 – Данные клинического обследования беременных

Показатель	Группа 1А	Группа 1Б	Группа 2	p, H, Z, χ^2 p1А-1Б p1А-2 p1Б-2
Вес, кг Me(25–75 %)	49 (44–55)	55 (49–60)	76 (69–85)	p=0,00, H=104 p1А-1Б=0,13, Z=-1,5 p1А-2=0,00, Z=8,3 p1Б-2=0,00, Z=6
ИМТ, кг/м ² Me(25–75 %)	22 (20–26)	26 (24–30)	22 (20–26)	p=0,04, H=6 p1А-1Б=0,013, Z=-2 p1А-2=0,4, Z=0,7 p1Б-2=0,013, Z=-2
Прибавка M $\pm$ SD, кг	8 $\pm$ 3,3	10 $\pm$ 4,7	13 $\pm$ 4,9	p=0,01, F=7 p1А-1Б=1 p1А-2=0,003 p1Б-2=0,22

При анализе акушерского анамнеза статистически значимо чаще первобеременные женщины встречались в группе пациентов с симметричной низкорослостью, ОШ_{1А-1Б}=3,9, 95 % ДИ (1,8–8,1), ОШ_{1А-2}=5,2, 95 % ДИ (1,6–17). В этой же группе была самая высокая доля первородящих женщин (таблица 2), ОШ_{1А-2}=5,1, 95 % ДИ (2,2–12). Это объясняется тем, что среди генетических заболеваний, вызывающих симметричную низкорослость, имеются синдромы, ассоциированные с бесплодием. Пациенткам из группы 1А статистически чаще, чем женщинам из группы среднего роста, требовалось проведение процедуры экстракорпорального оплодотворения для лечения бесплодия ОШ_{1А-2}=13, 95 % ДИ (5–36).

У статистически значимо у большего количества пациенток из группы несимметричной низкорослости в анамнезе имелись самопроизвольные аборты, чем у женщин из группы сравнения ОШ_{1Б-2}=4,6, 95 % ДИ (2–11).

По частоте медицинских абортов группы статистически значимо не различались.

Таблица 2 – Акушерский анамнез

Показатель	Группа 1А	Группа 1Б	Группа 2	p, H, Z, χ^2 p1A-1B p1A-2 p1B-2
Первобеременные	63 % (44–80 %)	25 % (10–47 %)	31 % (29–32 %)	p=0,001, $\chi^2=15$ p1A-1B=0,005, $\chi^2=8$ p1A-2=0,001, $\chi^2=15$ p1B-2=0,5, $\chi^2=0,39$
Первородящие	77 % (58–90 %)	46 % (26–67 %)	39 % (37–41 %)	p=0,000, $\chi^2=18$ p1A-1B=0,02, $\chi^2=5$ p1A-2=0,001, $\chi^2=15$ p1B-2=0,5, $\chi^2=0,5$
Самопроизвольный аборт	13 % (4–31 %)	33 % (16–55 %)	10 % (9–11 %)	p=0,001, $\chi^2=15$ p1A-1B=0,15, $\chi^2=2$ p1A-2=0,74, $\chi^2=0,11$ p1B-2=0,001, $\chi^2=15$
Медицинский аборт	13 %	33 %	22 %	p=0,2, $\chi^2=3,2$
Бесплодие с применением ЭКО	17 % (6–35 %)	0	1,5 % (1,1–2 %)	p=0,000, $\chi^2=44$ p1A-1B=0,1, $\chi^2=2,7$ p1A-2=0,001, $\chi^2=15$ p1B-2=0,1, $\chi^2=0,8$

Среди групп исследования не было обнаружено различий в частоте преждевременных родов (таблица 3). Родоразрешение путем операции кесарева сечения статистически достоверно чаще выполнялось пациенткам с низкорослостью, обусловленной генетическими синдромами (группы 1А и 1Б), ОШ_{1А-2}=8, 95 % ДИ (3,3–20), ОШ_{1Б-2}=4,5, 95 % ДИ (1,9–11).

Не обнаружено различий между группами по полу новорожденного. Для сравнения среднего веса и роста новорожденных были взяты данные пациенток группы 2 при родоразрешении в срок. Статистически значимые различия были обнаружены в росте (на 6 %) и весе (на 15–17 %) детей при рождении между пациентками с генетически обусловленной низкорослостью и роженицами среднего роста (таблица 3). Между собой группы 1А и 1Б не отличались.

Таблица 3 – Особенности родоразрешения

Показатель	Группа 1А	Группа 1Б	Группа 2	p, H, Z, χ^2 p1A-1B p1A-2 p1B-2
Преждевременные роды	0	4 %	4 %	p=0,5, $\chi^2=1,2$
Кесарево сечение	77 % (58–90 %)	71 % (49–87 %)	35 % (33–36 %)	p=0,000, $\chi^2=33$ p1A-1B=0,6, $\chi^2=0,24$ p1A-2=0,000, $\chi^2=20$ p1B-2=0,002, $\chi^2=13,6$
Новорожденный мужского пола	33 %	54 %	50 %	p=0,2, $\chi^2=3,2$
Вес новорожденного, гр	3024±405	2961±374	3484±442	p=0,000, F=31 p1A-2=0,000 p1B-2=0,000 p1B-1A=1
Рост новорожденного	50±2	50±2	53±2	p=0,000, F=36 p1A-2=0,000 p1B-2=0,000 p1B-1A=0,7

Заключение

1. Пациентки с генетически обусловленной низкорослостью имеют средний рост более чем на 3 SD ниже среднего популяционного значения ($166 \pm 5,9$ см) с самым низким значением показателя (144 ± 6 см) среди пациенток с несимметричной формой низкорослости ($t = -2$, $p_{1A-1B} = 0,04$).

2. Среди пациенток с генетически обусловленным низким ростом высока доля унаследованной низкорослости (30 % среди пациенток с симметричной формой низкорослости, 63 % среди пациенток с несимметричной формой низкорослости).

3. На прегравидарном этапе и во время беременности для женщин с несимметричной низкорослостью важно проводить контроль веса, так как для них характерны избыточная масса тела и ожирение, для пациенток с симметричной формой низкорослости характерен набор веса во время беременности ниже существующих рекомендаций ($8 \pm 3,3$ кг).

4. Первичное бесплодие, статистически чаще потребовавшее проведение процедуры экстракорпорального оплодотворения $OШ_{1A-2} = 13$, 95 % ДИ (5–36), широко распространено среди пациенток с симметричной формой низкорослости (17 %). Для пациенток с несимметричной формой низкорослости нарушение репродуктивной функции не характерно.

5. Статистически значимо большее количество женщин из группы 1Б имели в анамнезе самопроизвольные аборт по сравнению с группой контроля $OШ_{1B-2} = 4,6$, 95 % ДИ (2–11). В структуре исхода предыдущих беременностей как у пациенток с симметричной низкорослостью, так и у пациенток с несимметричной низкорослостью было отмечено увеличение частоты самопроизвольных абортов (29 % и 27 % соответственно).

6. Значительная распространенность тяжелой соматической патологии (30 % среди пациенток с симметричной формой низкорослости и 17 % среди пациенток с несимметричной формой низкорослости), характерной для пациентов с генетическими синдромами, сопровождающимися низкорослостью, требует разработки индивидуального плана обследования и наблюдения, часто уже на прегравидарном этапе.

7. У женщин с низкорослостью, обусловленной генетическими синдромами, новорожденные имеют средний вес на 15–17 % меньше и средний рост на 6 % ниже, по сравнению с новорожденными из группы контроля.

Литература

1. Grunauer, M., Jorge, A.a.L. Genetic short stature/ M. Grunauer, A.a.L. Jorge // Growth Horm IGF Res. – 2018. – 38: 29–33. – doi:<10.1016/j.ghir.2017.12.003>.
2. Chetty, S., Norton, M.E. Obstetric care in women with genetic disorders / S. Chetty, M.E. Norton // Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol. – 2017. – 42: 86–99. – doi:<10.1016/j.bpobgyn.2017.03.006>.
3. Chetty, S.P., Shaffer, B.L., Norton, M.E. Management of pregnancy in women with genetic disorders, Part 1: Disorders of the connective tissue, muscle, vascular, and skeletal systems / S.P. Chetty [et al.] // Obstet Gynecol Surv. – 2011. – 66(11): 699–709. – doi:<10.1097/OGX.0b013e31823cdd50>.
4. 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>.
5. Медведева, Н.Н., Прибушения, О.В. Влияние роста матери на исход беременности / Н.Н. Медведева, О.В. Прибушения // Современные перинатальные медицинские технологии в решении проблем демографической безопасности: сб. науч. тр. / М-во здравоохран. Респ. Беларусь, Респ. науч.-практ. центр «Мать и дитя»; редкол.: Е.А. Улезко [и др.]. – Минск: Медисонт, 2020. – Вып. 13. – С. 449–453.

COMPARATIVE ANALYSIS OF PREGNANCY AND DELIVERY IN WOMEN WITH DWARFISM CAUSED BY GENETIC SYNDROMES

Medvedeva N.¹, Pribushenya O.²

¹ *Clinical Maternity Hospital of Minsk Region,*

² *Republican Scientific and Practical Center «Mother and Child»,
Minsk, Republic of Belarus*

Patients with short stature caused by genetic syndromes had a mean height more than 3 SD below the population mean, and the proportion of inherited short stature was high among them. Primary infertility was common among patients with symmetrical short stature (17 %). Patients from the asymmetrical short stature group were statistically more likely to have a history of spontaneous abortions $OR_{1B-2}=4.6$, 95 % CI (2–11). The study groups had a high proportion of patients with severe somatic pathology (30 % in group 1A and 17 % in group 1B).

Keywords: dwarfism, genetic syndrome, pregnancy, childbirth, hereditary pathology, somatic pathology.

Поступила 30.09.2024

611/.612-056.23:618.2

<https://doi.org/10.63030/2307-4795/2024.17.G.12>

ФИЗИКАЛЬНЫЕ И АНАМНЕСТИЧЕСКИЕ ХАРАКТЕРИСТИКИ БЕРЕМЕННЫХ ЖЕНЩИН В ЗАВИСИМОСТИ ОТ РОСТА

Медведева Н.Н.¹, Прибушения О.В.²

¹ *Учреждение здравоохранения*

«Клинический родильный дом Минской области»,

² *Государственное учреждение*

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

Резюме. Низкорослые беременные чаще страдают избыточным весом и ожирением ($OШ_{1-2}=1,8$, 95 % ДИ (1,1–3) $OШ_{1-3}=2,1$, 95 % ДИ (1–4,1)), характеризуются меньшей прибавкой веса на протяжении беременности (на 18 % меньше, чем у женщин среднего роста, и на 27 % меньше, чем у высоких женщин). Чем выше рост, тем больше размеры таза и окружность живота у беременной женщины накануне родов.

Ключевые слова: рост, беременность, образование, прибавка веса, индекс массы тела, окружность живота, размеры таза, высота дна матки.

Введение. Рост человека является антропометрической величиной, которая формируется под воздействием генетических и эпигенетических факторов.

Генетический вклад в формирование роста взрослого человека оценивается в 60–80 % и более. Сложность в оценке степени наследуемости роста обусловлена тем, что это полигенный признак, который формируется в результате совместного действия

множества различных генов, каждый из которых сам по себе имеет, как правило, небольшой эффект, порядка 1 мм [1].

На формирование роста оказывает влияние множество факторов окружающей среды. Наиболее значимыми факторами внешней среды, влияющими на линейный рост, являются питание и инфекционные болезни. Кроме того, на достижение генетически обусловленного конечного роста влияют социально-экономические условия, экологическая обстановка. Все это объясняет частично не только межпопуляционные, но и внутривнутрипопуляционные различия в росте [2].

Различные этнические группы имеют разный средний рост и этот факт необходимо учитывать при проведении исследований, чтобы избежать ложных выводов [3].

Обнаруженная связь роста беременных женщин с рядом неблагоприятных исходов беременности и родов требует дальнейшего изучения, особенно в связи с имеющимися данными о популяционных различиях [4]. Именно поэтому так важно проводить подобные исследования среди беременных женщин Республики Беларусь. Это позволит использовать полученные данные в практическом здравоохранении и улучшит качество оказания медицинской помощи при беременности и родоразрешении.

Цель исследования: определить физикальные и анамнестические характеристики беременных женщин в Республике Беларусь накануне родов в зависимости от роста.

Материалы и методы. В исследование были включены 3705 женщин, родивших в учреждении здравоохранения «Клинический родильный дом Минской области» в 2020 году. Данные для анализа были получены из истории родов форма №096/у. Значение среднего роста составило $166 \pm 5,9$ см. Для изучения физикальных и анамнестических характеристик беременных женщин в зависимости от роста были сформированы 3 группы:

- группа 1 – низкорослые женщины ниже 154 см ($M-2 SD$) – 65 беременных;
- группа 2 – женщины среднего роста (от $-2 SD$ до $+2 SD$) – 3553 беременных;
- группа 3 – высокие женщины выше 177 см ($M+2SD$) – 87 беременных.

Статистическая обработка проводилась с использованием программного обеспечения Statistica10.

Результаты и обсуждение

Общая характеристика групп сравнения. Выделенные группы женщин статистически значимо не отличались по среднему возрасту, который составил 30 ± 5 лет (таблица 1). Также не было выявлено отличий среди беременных по месту жительства и обращению на внебюджетной основе (таблица 1). Жительницы села составили 59 %, 46,4 % – жительницы Минского района, 1 % составили женщины, не проживающие в Минской области, 14 % – женщины, не относящиеся по территориальному принципу к УЗ «КРДМО» и получившие медицинскую помощь на внебюджетной основе, из них 81 % – проживали в городе Минске.

Статистически значимые отличия между группами были обнаружены при анализе наличия высшего образования у беременных женщин (таблица 1). В группе 1 высшее образование было у 36 % женщин, в группе 2 – у 60 %, в группе 3 – у 65 %. Результаты, полученные при проведении попарного сравнения групп, представлены в таблице 1. С учетом скорректированного уровня значимости при попарных сравнениях можно отметить, что среди женщин с низкорослостью реже встречаются беременные, получившие высшее образование $OШ_{1-2}=0,38$, 95 % ДИ (0,22–0,65), $OШ_{1-3}=0,3$, 95 % ДИ (0,15–0,62).

Таблица 1 – Общая характеристика групп сравнения

Показатель	1 группа	2 группа	3 группа	p, статистические критерий p1-2 p1-3 p2-3
Возраст, M±SD	30±6	30±5	30±5	p=0,8, F=0,2
Жительница села, %	68 %	59 %	60 %	p=0,4, $\chi^2=2$
Оказание помощи на внебюджетной основе, %	11 %	14 %	17 %	p=0,5, $\chi^2=1$
Наличие высшего образования, %	36 % (24–50 %)	60 % (58–62 %)	65 % (53–75 %)	p=0,0008, $\chi^2=14$ p1-2=0,0002, $\chi^2=13$ p1-3=0,001, $\chi^2=11$ p2-3=0,4, $\chi^2=0,8$

Анализ антропометрических данных беременных женщин. Для анализа веса беременных женщин использовался показатель индекса массы тела (ИМТ), рассчитанный на момент постановки на учет. Были выявлены статистически значимые различия между группами по ИМТ (таблица 2). При проведении апостериорных сравнений обнаружено, что у низкорослых женщин чаще выявлялись избыточный вес и ожирение, чем в группах беременных среднего роста и высоких (ОШ₁₋₂=1,8, 95 % ДИ (1,1–3) ОШ₁₋₃=2,1, 95 % ДИ (1–4,1)), а также статистически значимо реже констатировался нормальный вес, чем в группе высокорослых женщин (ОШ₁₋₃=0,44, 95 % ДИ (0,23–0,86), при этом разницы в недостатке веса между группами не было отмечено, вероятно это связано с недостаточным количеством наблюдений в группе 1 – 3 женщины, в группе 3 – 2 женщины.

Таблица 2 – Данные клинического обследования беременных

Показатель	1 группа	2 группа	3 группа	p, χ^2 , df p1-2 p1-3 p2-3
ИМТ Мс (25–75 %)	24(21–29)	22(20–26)	22(20–26)	p=0,028, H=7 p1-2=0,01, Z=3 p1-3=0,017, Z=2 p2-3=0,53, Z=0,6
Недостаточный вес (ИМТ≤18,5), %	4 %	8 %	3 %	p=0,1, $\chi^2=5$
Нормальный вес (ИМТ18,5≤25), %, (95 %ДИ)	48 % (35–60 %)	59 % (57–61 %)	67 % (56–77 %)	p=0,05, $\chi^2=6$ p1-2=0,08, $\chi^2=3$ p1-3=0,01, $\chi^2=6$ p2-3=0,1, $\chi^2=3$ ОШ ₁₋₃ =0,44, 95 % ДИ (0,23–0,86)
Избыточный вес и ожирение (ИМТ≥25), %, (95 %ДИ)	48 % (35–60 %)	33 % (31–35 %)	30 % (21–41 %)	p=0,04, $\chi^2=6$ p1-2=0,016, $\chi^2=6$ p1-3=0,028, $\chi^2=5$ p2-3=0,53, $\chi^2=0,4$ ОШ ₁₋₂ =1,8, 95 % ДИ (1,1–3) ОШ ₁₋₃ =2,1, 95 % ДИ (1–4,1)

Продолжение таблицы 2

Показатель	1 группа	2 группа	3 группа	p, χ^2 , df p1-2 p1-3 p2-3
Прибавка M $\pm$ SD, кг	11 $\pm$ 4,3	13 $\pm$ 4,9	14 $\pm$ 5,6	p=0,04, F=6 p1-2=0,003 p1-3=0,009 p2-3=1
Прибавка при недостаточном весе M $\pm$ SD, кг	17 $\pm$ 3	14 $\pm$ 4	11 $\pm$ 1	p=0,3, F=1
Прибавка при норме веса M $\pm$ SD, кг	12 $\pm$ 4	14 $\pm$ 4	15 $\pm$ 5	p=0,035, F=3 p1-2=0,06 p1-3=0,03 p2-3=0,9
Прибавка при избыточном весе M $\pm$ SD, кг	10 $\pm$ 4	13 $\pm$ 5	13 $\pm$ 7	p=0,05, F=3 p1-2=0,04 p1-3=0,2 p2-3=1
Прибавка при ожирении M $\pm$ SD, кг	9 $\pm$ 5	10 $\pm$ 6	9 $\pm$ 4	p=0,8, F=0,2
D.spinatum, Me(25–75 %)	25 (24–25)	25 (25–26)	26 (25–27)	p=0,00, H=84 p1-2=0,00, Z=-6 p1-3=0,00, Z=-8 p2-3=0,00, Z=-6
D.cristatum, Me(25–75 %)	27 (25–27)	28 (27–28)	29 (28–30)	p=0,00, H=92 p1-2=0,00, Z=-6 p1-3=0,00, Z=-8 p2-3=0,00, Z=-7
D.trochanterica, Me (25–75 %)	30 (29,5–32)	32 (30–34)	34 (32–35)	p=0,00, H=72 p1-2=0,00, Z=-5 p1-3=0,00, Z=-7 p2-3=0,00, Z=-6
C.externa, Me (25–75 %), см	20 (19–20)	20 (20–21)	21 (20–22)	p=0,00, H=46 p1-2=0,00, Z=-4 p1-3=0,00, Z=-6 p2-3=0,00, Z=-5
ОЖ, Me (25–75 %), см	101 (96–107)	104 (98–110)	106 (102–113)	p=0,0004, H=16 p1-2=0,01, Z=-3 p1-3=0,00, Z=-4 p2-3=0,00, Z=-3
ВДМ, Me (25–75 %), см	36 (34–38)	36 (34–38)	36 (34–38)	p=0,86, H=0,3

Мы обнаружили статистически значимые различия между группой низкорослых женщин по сравнению с группами среднего и высокого роста в значении прибавки веса на протяжении беременности (таблица 2). Низкорослые женщины в среднем прибавляли 11 $\pm$ 4,3 кг, женщины среднего роста – 13 $\pm$ 4,9 кг, высокие женщины – 14 $\pm$ 5,6 кг, следовательно, у низкорослых женщин прибавка веса была в среднем на 18 % меньше, чем у женщин среднего роста, и на 27 % меньше, чем у высоких женщин. При анализе прибавки веса в зависимости от исходного ИМТ также были обнаружены различия между группами (таблица 2). Низкорослые женщины с нормальным весом прибавляли за беременность меньше, чем высокие женщины с нормальным весом.

При избыточном весе низкорослые женщины прибавляли на протяжении беременности меньше, чем беременные среднего роста. При недостаточном весе и при ожирении статистически значимых различий между группами выявлено не было. Следует также отметить, что у беременных среднего и высокого роста с избыточным весом, а также у женщин среднего роста с ожирением средняя прибавка веса за время беременности была больше, чем предписывается существующими международными рекомендациями [7].

При анализе наружных размеров таза были выявлены статистически значимые различия между всеми тремя группами беременных (таблица 2). При переходе к группе женщин с более высоким ростом увеличивались все наружные размеры таза (рисунок 1), в зависимости от параметра эта разница составляла 4–7 % между группами 1 и 2, 4–13 % между группами 1 и 3. При дальнейшем анализе обнаружена слабая положительная корреляция между ростом женщины и наружными размерами таза, умеренная положительная корреляция между ростом женщин с нормальным весом и *D.spinatum*, *D.cristarum*, *D.trochanterica* и слабая положительная корреляция между ростом женщин с нормальным весом и *C.externa* (таблица 3).

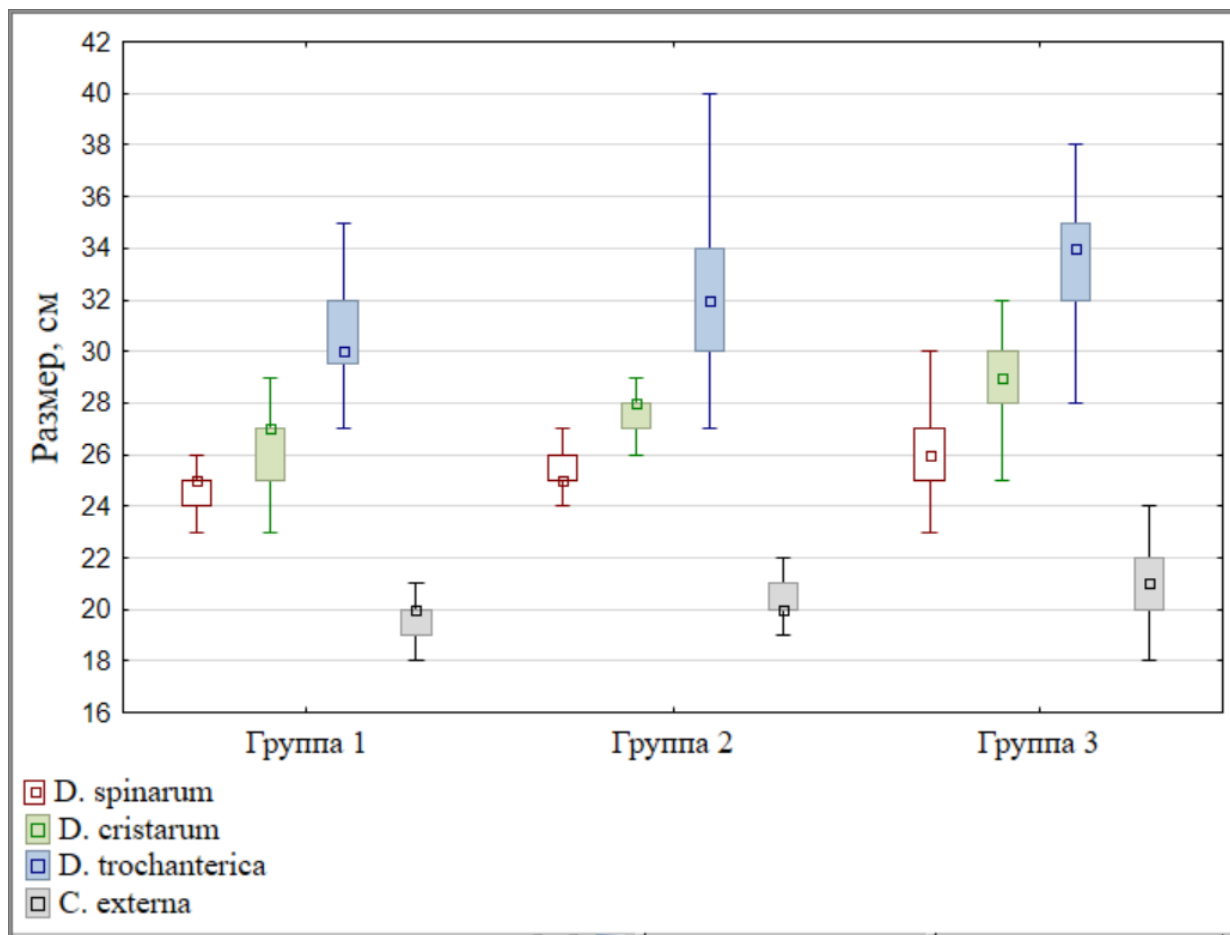


Рисунок 1 – Наружные размеры таза

Статистически значимые отличия между тремя группами были обнаружены в значении окружности живота (ОЖ). В группе 1 $Me = 101$ см, в группе 2 – 104 см, в группе 3 – 106 см (таблица 2), разница между группами 1 и 2 составила 3 %, между группами 1 и 3 – 5 %. Таким образом мы видим, что с увеличением роста женщины происходит увеличение медианного значения окружности живота. При проведении корреляционного анализа обнаружена слабая положительная корреляция между ростом

женщины и окружностью живота, причем для беременных с нормальным весом получено большее значение коэффициента корреляции (таблица 3).

В показателе высоты дна матки (ВДМ) статистически значимых различий между группами выявлено не было (таблица 2), вероятно это связано с тем, этот показатель имеет тесную связь со сроком гестации [8]. В нашем исследовании обнаружена слабая положительная корреляция ($r=0,19$) между ВДМ и сроком гестации, причем корреляция увеличивается до средней силы ($r=0,58$), если анализировать связь между ВДМ и сроком гестации беременных с преждевременными родами (таблица 3).

Таблица 3 – Корреляция роста беременных женщин и наружных размеров таза

Исследуемые переменные	Коэффициент ранговой корреляции Спирмена (г)	Доверительный интервал для г	Уровень статистической значимости (р)
Рост– D.spinarum	0,27	0,24–0,30	p=0,0000
Рост– D.cristarum	0,28	0,25–0,31	p=0,0000
Рост– D.trochanterica	0,25	0,22–0,28	p=0,0000
Рост– C.externa	0,19	0,16–0,22	p=0,0000
Рост (нормальный вес)– D.spinarum	0,35	0,31–0,39	p=0,0000
Рост (нормальный вес)– D.cristarum	0,37	0,33–0,41	p=0,0000
Рост (нормальный вес)– D.trochanterica	0,37	0,33–0,41	p=0,0000
Рост (нормальный вес)– C.externa	0,25	0,21–0,29	p=0,0000
Рост– ОЖ	0,13	0,1–0,16	p=0,0000
Рост (нормальный вес)– ОЖ	0,24	0,2–0,28	p=0,0000
ВДМ – срок гестации	0,19	0,16–0,22	p=0,0000
ВДМ – срок гестации (преждевременные роды)	0,58	0,46–0,67	p=0,0000

Заключение

1. Низкорослость у женщин репродуктивного возраста сочетается с более низким уровнем образования. Среди женщин с низкорослостью реже встречаются беременные, получившие высшее образование. $ОШ_{1-2}=0,38$, 95 % ДИ (0,22–0,65), $ОШ_{1-3}=0,3$, 95 % ДИ (0,15–0,62).

2. У низкорослых женщин чаще выявлялись избыточный вес и ожирение, чем в группах беременных среднего роста и высоких ($ОШ_{1-2}=1,8$, 95 % ДИ (1,1–3) $ОШ_{1-3}=2,1$, 95 % ДИ (1–4,1)), а также статистически значимо реже констатировался нормальный вес, чем в группе высокорослых женщин ($ОШ_{1-3}=0,44$, 95 % ДИ (0,23–0,86).

3. Рост и исходный ИМТ оказывали влияние на прибавку веса во время беременности. Низкорослые женщины в среднем прибавляли $11\pm4,3$ кг, женщины среднего роста – $13\pm4,9$ кг, высокие женщины – $14\pm5,6$ кг. Низкорослые женщины с нормальным весом прибавляли за беременность меньше, чем высокие женщины с нормальным весом. При избыточном весе низкорослые женщины прибавляли на протяжении беременности меньше, чем беременные среднего роста.

4. Рост женщины влиял на наружные размеры таза и ОЖ во время беременности. Чем выше рост, тем больше размеры таза и ОЖ накануне родов. Была обнаружена умеренная положительная корреляция между ростом женщин с нормальным весом и *D. spinarum* ($r=0,35$), *D. cristarum* ($r=0,37$), *D. trochanterica* ($r=0,37$), а также слабая положительная корреляция между ростом женщин с нормальным весом и *S. externa* ($r=0,25$), ОЖ ($r=0,24$). У беременных с нормальным весом данные параметры могут использоваться для предварительной оценки соответствия размеров таза матери и плода накануне родов.

Литература

1. Perkins, J.M., Subramanian, S.V., Davey Smith, G. Adult height, nutrition, and population health / J.M. Perkins [et al.] // *Nutr Rev.* – 2016. – 74(3): 149–165. – doi:<10.1093/nutrit/nuv105>.
2. Jelenkovic, A., Sund, R., Hur, Y.M. Genetic and environmental influences on height from infancy to early adulthood: An individual-based pooled analysis of 45 twin cohorts / A. Jelenkovic [et al.] // *Sci Rep.* – 2016. – 6: 28496. – doi:<10.1038/srep28496>.
3. Jain, M., Saber, A.Y. Dwarfism. In *StatPearls*. Treasure Island (FL). – 2021.
4. Ismail, K.I., Burke, N., Burke, G. The prediction of morbidity related to vaginal delivery in nulliparous women – A secondary analysis from the genesis multicenter trial / K.I. Ismail [et al.] // *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* – 2021. – 264: 276–280. – doi:<10.1016/j.ejogrb.2021.07.026>.
5. Collaboration N.C.D.R.F. Height and body-mass index trajectories of school-aged children and adolescents from 1985 to 2019 in 200 countries and territories: a pooled analysis of 2181 population-based studies with 65 million participants // *Lancet.* – 2020. – 396(10261): 1511–1524. – doi:<10.1016/S0140-6736(20)31859-6>.
6. Воз Е.Р.Б. STEPS: Распространенность факторов риска неинфекционных заболеваний в Республике Беларусь, 2020. – Копенгаген; 2022.
7. Medicine, I.O. Weight gain during pregnancy: reexamining the guidelines / I.O. Medicine. – Washington, D.C: The National Academies Press; 2009.
8. Pugh, S.J., Ortega-Villa, A.M., Grobman, W. Estimating gestational age at birth from fundal height and additional anthropometrics: a prospective cohort study / S.J. Pugh [et al.] // *BJOG.* – 2018. – 125(11): 1397–1404. – doi:<10.1111/1471-0528.15179>.

PHYSICAL AND ANAMNESTIC CHARACTERISTICS OF PREGNANT WOMEN DEPENDING ON HEIGHT

Medvedeva N.¹, Pribushenya O.²

¹ *Clinical Maternity Hospital of Minsk Region,*

² *Republican Scientific and Practical Center «Mother and Child»,
Minsk, Republic of Belarus*

Short pregnant women are more likely to be overweight and obese (OR_{1–2}=1.8, 95 % CI (1.1–3), OR_{1–3}=2.1, 95 % CI (1–4.1)), and are characterized by lower weight gain during pregnancy (18 % less than in women of average height and 27 % less than in tall women). The taller the height, the larger the size of the pelvis and the abdominal circumference of a pregnant woman on the eve of childbirth.

Keywords: height, pregnancy, education, weight gain, body mass index, abdominal circumference, pelvic dimensions, uterine fundal height.

Поступила 30.09.2024

СОЧЕТАНИЕ ОРОФАЦИАЛЬНЫХ РАСЩЕЛИН И ВРОЖДЕННЫХ ПОРОКОВ СЕРДЦА В КОМПЛЕКСАХ ВРОЖДЕННЫХ ПОРОКОВ РАЗВИТИЯ

Наумчик И.В., Лазаревич А.А.

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

Резюме. Представлены результаты анализа сочетания орофациальных расщелин и врожденных пороков сердца в комплексах врожденных пороков развития. Среди 91 новорожденного с множественными врожденными пороками развития, включавшими орофациальные расщелины, пороки сердца имели 45 % детей, наиболее частыми были дефекты сердечных перегородок. Среди 77 плодов, абортированных в связи с выявлением неклассифицированных комплексов пороков развития с орофациальными расщелинами, пороки сердца установлены в 37,7 % случаев, наиболее частыми были комбинированные пороки сердца. Также проанализирована частота пороков развития других систем, входивших в комплексы врожденных пороков развития с орофациальными расщелинами и пороками сердца.

Ключевые слова: расщелина губы, расщелина неба, расщелина губы и неба, врожденный порок сердца, множественные врожденные пороки развития, мониторинг врожденных пороков развития.

Введение. Орофациальные расщелины (ОФР) и врожденные пороки сердца (ВПС) являются наиболее частыми врожденными пороками развития (ВПР). Также они часто входят в состав множественных врожденных пороков развития (МВПР) различной этиологии. Наличие у ребенка нескольких ВПР утяжеляет клиническую картину заболевания, требует дополнительных мероприятий по диагностике, лечению, реабилитации. При наличии в комплексе порока сердца хирургическое лечение ОФР может быть отложено из-за необходимости стабилизации состояния сердечно-сосудистой системы. Знание о наиболее частых ассоциациях ВПР является также важным для пренатальной диагностики.

Цель работы: оценить частоту сочетания орофациальных расщелин и врожденных пороков сердца в составе множественных врожденных пороков развития.

Материалы и методы исследования. Для исследования сформированы две группы. По данным мониторинга врожденных пороков развития и хромосомных болезней сформирована 1 группа исследования – новорожденные с множественными врожденными пороками развития, в состав которых входили ОФР и ВПС, родившиеся в 2016–2020 гг. По данным архива РНПЦ «Мать и дитя» за этот же период сформирована 2 группа исследования – плоды, абортированные в связи с выявлением МВПР, включавших ОФР и пороки сердца.

Результаты и обсуждение. Орофациальные расщелины, которые включают расщелину губы с или без расщелины неба (РГ/РГН) и расщелину неба (РН), – частая врожденная патология в различных популяциях. В большинстве случаев ОФР являются изолированными аномалиями преимущественно мультифакториальной этиологии. В то же время ОФР входят в многие комплексы ВПР как синдромальные, так и неклассифицированные [1, 2]. Среди ВПР, сочетающихся с ОФР наиболее частыми являются ВПС, хотя в разных исследованиях частота их сочетаний существенно

варьирует от 8 % до 39 % [3, 4]. Частично такие различия могут быть связаны с особенностями отбора групп исследования.

Нами проведен анализ частоты сочетания ОФР и ВПС в комплексах ВПР у новорожденных (группа 1) и у плодов, абортированных в связи с выявлением пороков развития (группа 2).

Группа 1. В базе данных мониторинга ВПР и хромосомных болезней за период 2016–2020 гг. зарегистрирован 91 новорожденный с МВПР, включавшими ОФР. В этой группе ВПС имел 41 ребенок, 45 %. У трех детей установлены синдромальные диагнозы – в 2 случаях хромосомная болезнь и 1 случай CHARGE синдром, в дальнейшем анализе они не учитывались.

Остальные 88 комплексов оценены как неклассифицированные (несиндромальные). Среди них ВПС отмечены в 38 случаях – 43,2 %. Для дальнейшего анализа использованы случаи неклассифицированных комплексов ВПР (НК ВПР), в состав которых входили ОФР и ВПС – 38 новорожденных. Комплексы с РГ/РГН имели 14 детей, с РН – 24 ребенка, т.е. соотношение МВПР с РГ/РГН и РН составило 37 % и 63 % соответственно. Преобладание комплексов с РН отмечено в ряде исследований. Анализ детей с ОФР, по данным техасского регистра, показал наличие МВПР у 23 % новорожденных с РН и у 21 % с РГ/РГН [2]. Более высокая частота комплексов с РН отмечена также в исследовании ОФР в популяции Нижней Саксонии [1].

Среди ВПС, сочетавшихся с ОФР, преобладали дефекты сердечных перегородок, ДМПП составили 34,2 %, ДМЖП 31,6 %, а также комбинированные пороки сердца – 18,4 %. Структура ВПС представлена в таблице 1.

Таблица 1 – Структура врожденных пороков сердца у новорожденных с МВПР, включающими ОФР

Тип ВПС	МВПР с РН n (%)	МВПР с РГ/РГН n (%)	Всего МВПР с ОФР n (%)
ДМПП	4 (16,7)	9 (64,3)	13 (34,2)
ДМЖП	10 (41,7)	2 (14,3)	12 (31,6)
ДМПП+ДМЖП	1		1
АВК	1		1
ТФ	1		1
Стеноз/гипоплазия Ао	1		1
Стеноз/гипоплазия ЛА	1		1
Комбинированный ВПС	4 (16,7)	3 (21,4)	7 (18,4)
Прочие ВПС	1		1
Всего детей с МВПР	24	14	38

Примечание: ДМПП – дефект межпредсердной перегородки, ДМЖП – дефект межжелудочковой перегородки, АВК – атриовентрикулярная коммуникация, ТФ – тетрада Фалло, Ао – аорта, ЛА – легочная артерия.

Преобладание среди ВПС, сочетающихся с ОФР, дефектов сердечных перегородок отмечено во многих исследованиях. По данным техасского регистра, ДМПП и ДМЖП имели 8,6 % детей с РН и 7,6 % с РГ/РГН относительно всех случаев соответствующих расщелин, частота других ВПР в этом исследовании не превышала 2,5 % [2]. Высокая частота ВПС в несиндромальных комплексах с ОФР – 19 % – с преобладанием дефектов сердечных перегородок отмечена в исследовании AlHammad (2021) [5].

Проанализировано также количество пороков развития, входивших в комплексы МВПР. По количеству пороков развития преобладали комплексы из 2 ВПР – 71 % и из

3 пороков – 21 %. Распределение комплексов ВПР по числу пороков представлено в таблице 2. Среди МВПР из двух пороков сочетание РГ/РГН с ДМПП зарегистрировано у 8 детей, сочетание РН с ДМЖП – у 8 новорожденных, РН с ДМПП – у 2.

Таблица 2 – Количество ВПР в составе МВПР, включающими ОФР, у новорожденных

Количество ВПР	МВПР с РН n (%)	МВПР с РГ/РГН n (%)	Всего МВПР с ОФР n (%)
2	18 (75)	9 (64,3)	27 (71)
3	4 (16,7)	4 (28,6)	8 (21)
4 и более	2 (8,3)	1	3 (8)

Среди ВПР других систем, входивших в комплексы с ОФР и ВПС, наиболее поражаемой системой была опорно-двигательная – 5 случаев, пороки центральной нервной системы и глаз установлены по 2 раза, пороки мочевыделительной, половой систем, желудочно-кишечного тракта, глаз, органа слуха по 1 разу.

В группу 2 по данным РНПЦ «Мать и дитя» отобрана информация о 130 плодах, абортированных в связи с МВПР, включавшими ОФР. Хромосомную этиологию имели 53 комплекса пороков развития, 77 плодов имели неклассифицированные комплексы ВПР, что составило 40,8 % и 59,2 % соответственно. Такое соотношение обусловлено тяжестью комплексов хромосомной этиологии, выявляемых пренатально. Хромосомные синдромы включали трисомию 13, 18, триплоидию, т.е. некурабельные летальные комплексы, при выявлении которых семьи принимают решение о прерывании беременности.

Дальнейший анализ проведен в группе плодов с НКВПР. Среди 77 комплексов с ОФР пороки сердца имели 29, т.е. 37,7 %. Соотношение комплексов с РН и с РГ/РГН было в 17 и 12 случаев или 58,6 % и 41,4 % соответственно. Такое соотношение согласуется с данными литературы о более частом сочетании РН с ВПР других систем [1].

Наиболее часто в состав НКВПР с ОФР входили атриовентрикулярная коммуникация (АВК) и комбинированные ВПС, они установлены у 20,7 % и 48,3 % плодов соответственно. Более высокая частота комбинированных пороков сердца и АВК обусловлена особенностями исследованной группы. Решение о прерывании беременности семья чаще принимает при выявлении тяжелых пороков развития с плохим прогнозом лечения. Структура ВПС в составе НКВПР с ОФР представлена в таблице 3.

Таблица 3 – Структура ВПС в составе МВПР с ОФР у абортированных плодов 1 и 2 триместров

Тип ВПС	МВПР с РН n (%)	МВПР с РГ/РГН n (%)	Всего МВПР с ОФР n (%)
ДМЖП	–	2 (16,7)	2 (6,9)
АВК	5 (29)	1	6 (20,7)
ОАС	–	1	1
ТФ	1	–	1
Гипоплазия/стеноз Ао	2 (11,8)	–	2 (6,9)
Гипоплазия/стеноз ЛС	1	–	1
Аномалии клапанов	2 (11,8)	–	2 (6,9)
Комбинированный ВПС	6 (35)	8 (66,7)	14 (48,3)

Примечание: ДМЖП – дефект межжелудочковой перегородки, АВК – атриовентрикулярная коммуникация, ОАС – общий артериальный ствол, ТФ – тетрада Фалло, Ао – аорта, ЛС – легочный ствол.

Проведен анализ количества пороков, входящих в комплексы, включающие ОФР и ВПС, оно составило от 2 до 7, большинство комплексов с ОФР и ВПС имели от 2 до 4 пороков развития, данные представлены в таблице 4.

Таблица 4 – Количество пороков развития в составе МВПР у абортированных плодов 1 и 2 триместров

Количество ВПР в комплексе	МВПР с РН п (%)	МВПР с РГ/РГН п (%)	Всего МВПР с ОФР п (%)
2	3 (17,6)	4 (33,3)	7 (24)
3	5 (29,4)	6 (50)	11 (38)
4	6 (35,3)	1	7 (24)
5 и более	3 (17,6)	1	4 (14)

В структуре пороков других систем, входивших в состав комплексов с ОФР и ВПС, преобладали пороки мочевыделительной системы – 20 %, центральной нервной системы – 17 %, опорно-двигательного аппарата – 17 %, желудочно-кишечного тракта – 14,3 %. Полученные нами результаты согласуются с данными литературы о наиболее распространенных сочетаниях ОФР с пороками опорно-двигательного аппарата и центральной нервной системы [2].

Заключение. Проведен анализ данных о 91 новорожденном и 130 абортированных плодах с МВПР, включавшими ОФР. Оценена частота ВПС в этих комплексах. Среди новорожденных с НКВПР сочетание ОФР и ВПС установлено в 43,2 %. Наиболее частыми ВПС были дефекты сердечных перегородок, ДМПП установлены в 34,2 % случаев, ДМЖП в 31,6 %. Следующими по частоте были комбинированные пороки сердца – 18,4 %.

Среди абортированных плодов с МВПР, включавшими ОФР, в 53 случаях установлен хромосомный синдром, 77 плодов имели НКВПР. Среди плодов с неклассифицированными комплексами сочетание ОФР и ВПС отмечено в 37,7 % случаев. В той группе наиболее частыми пороками сердца были комбинированные ВПС и АВК, 48,3 % и 20,7 % соответственно. В составе неклассифицированных комплексов установлены пороки других систем: центральной нервной системы – 17 %, опорно-двигательной – 17 %, мочевыделительной – 20 %. Полученные данные согласуются с результатами исследований сочетания ОФР с другими пороками, проведенных в различных популяциях.

Знание о сочетании ОФР с другими ВПР, в частности пороками сердца, необходимо для планирования тактики обследования новорожденного при подготовке к хирургическому лечению, а также для проведения пренатальной диагностики.

Литература

1. Kaufmann, Ph., Quast, A., Schminke, B., Kolle, J., Wolfer, S., Stepniewski, A., Meyer-Marcotty, Ph., Schliephake, H. Epidemiological and clinical evaluation of patients with a cleft in lower Saxony Germany: a mono-center analysis / Ph. Kaufmann [et al.] // Clinical Oral Investigations. – 2023. – 27:5661–5670.
2. Navarro Sanchez, M.L., Benjamin, R.H., Mitchell, L.E., Langlois, P.H., Canfield, M.A., Swartz, M.D., Scheuerle, A.E., Scott, D.A., Northrup, H., Schaaf, C.P. Birth Defect Co-Occurrence Patterns Among Infants With Cleft Lip and/or Palate / M.L. Navarro Sanchez [et al.] // Cleft Palate Craniofac J. – 2022, April. – 59(4): 417–426.
3. Munabi, N.C., Swanson, J., Auslander, A., Sanchez-Lara, P.A., Davidson, Ward S.L., Magee, W.P. 3rd. The prevalence of congenital heart disease in nonsyndromic cleft lip and/or palate: A systematic review of the literature / N.C. Munabi [et al.] // Ann Plast Surg. – 2017. – 79:214–220.
4. Erinoso, O.A., James, O., Sokunbi, O.J., Adamson, O.O., Adekunle, A.A., Agbogidi, O.F. Congenital heart defects in orofacial cleft: A prospective cohort study / O.A. Erinoso [et al.] // Afr J Paediatr Surg. – 2021. – 18:219–23.

5. AlHammad, Z., Suliman, I., Alotaibi, S., Alnofaie, H., Alsaadi, W., Alhusseini, S., Aldakheel, G., Alsubaie, N. // The prevalence of non-syndromic orofacial clefts and associated congenital heart diseases of a tertiary hospital in Riyadh, Saudi Arabia / Z. AlHammad [et al.] // Saudi Dental Journal. – 2021. – 33, 137–142.

CO-OCCURRENCE OF OROFACIAL CLEFTS AND CONGENITAL HEART DEFECTS IN COMPLEXES OF CONGENITAL MALFORMATIONS

Naumchik I.V., Lazarevich A.A.

*Republican Scientific and Practical Center «Mother and Child»,
Minsk, Republic of Belarus*

The results of an analysis of the combination of orofacial clefts and congenital heart defects in complex congenital malformations are presented. Among 91 newborns with multiple congenital malformations that included orofacial clefts, 45 % had heart defects, the most frequent being cardiac septal defects. Of the 77 fetuses aborted for unclassified complexes of malformations with orofacial clefts, heart defects had 37.7 %, the most common were complex heart defects. The frequency of malformations of other systems included in complexes of congenital malformations with orofacial clefts and heart defects was also analysed.

Keywords: cleft lip, cleft palate, cleft lip and palate, congenital heart defect, multiple congenital malformations, monitoring of congenital malformations

Поступила 12.09.2024

УДК 616-056.7-06-003.829:575.224.22
<https://doi.org/10.63030/2307-4795/2024.17.G.14>

СИНДРОМ НУНАН С МНОЖЕСТВЕННЫМ ЛЕНТИГО, ОБУСЛОВЛЕННЫЙ РАСПРОСТРАНЕННЫМ ВАРИАНТОМ В ГЕНЕ PTPN11 (КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ)

Сталыбко А.С.¹, Колодко И.В.¹, Зобикова О.Л.¹, Николаева Ю.З.², Гусина А.А.¹

¹ Государственное учреждение

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

г. Минск, Республика Беларусь,

² Учреждение здравоохранения

«Гомельский областной диагностический медико-генетический центр

с консультацией «Брак и семья»,

г. Гомель, Республика Беларусь

Резюме. В статье представлен анализ данных литературы, касающихся клинических проявлений и молекулярной диагностики синдрома Нунан с множественным лентиго, а также клинический случай этого заболевания.

Ключевые слова: RASопатии, синдром Нунан с множественным лентиго, LEOPARD, синдром Нунан, ген PTPN11.

Введение. RASопатии – группа наследственных заболеваний, возникающая вследствие нарушения регуляции функции внутриклеточного сигнального пути

Ras/митоген-активируемой протеинкиназы (MAPK). Этот путь важен для регуляции клеточного цикла, в том числе процессов дифференцировки, роста и старения клеток. Мутации в генах *PTPN11*, *KRAS*, *NRAS*, *HRAS*, *SOS1*, *RAF1*, *BRAF*, *MEK1* приводят к активации сигнального пути RAS-MAPK, что ведет к неконтролируемому делению и миграции клеток [1]. Группа RASопатий включает в себя синдром Нунан, нейрофиброматоз 1-го типа, синдром Нунан с множественным лентиго, кранио-фацио-кожный синдром, синдром капиллярной и артериовенозной мальформации, синдром Кастелло, синдром Легиуса [2].

Синдром Нунан с множественным лентиго (LEOPARD, OMIM #151100) – редкий синдром множественных врожденных пороков развития, характеризующийся преимущественно кожными, лицевыми и сердечными аномалиями. LEOPARD – это аббревиатура основных клинических проявлений этого заболевания: множественных лентиго (lentigo), нарушений сердечной проводимости (ECG), глазного гипертелоризма (ocular hypertelorism), стеноза легочной артерии (pulmonic stenosis), аномалий гениталий (abnormalities of genitalia), задержки роста (retardation of growth) и нейросенсорной глухоты (deafness). К типичным лицевым дисморфиям (ЛД), представленным у пациентов с данным синдромом, относят гипертелоризм глаз, птоз век, аномалии ушных раковин. Рост пораженных лиц обычно ниже 25-го перцентиля для соответствующего возраста. Часто встречаются врожденные пороки сердца (ВПС), гипертрофическая кардиомиопатия, как правило, левого желудочка, нарушения сердечного ритма. Лентиго манифестирует к 4–5 годам и усиливается в период полового созревания. Дополнительными признаками являются пятна цвета «кофе с молоком», деформации грудной клетки, крипторхизм, задержка полового созревания, гипотония, легкая задержка развития, нейросенсорная глухота и трудности в обучении. Синдром Нунан с множественным лентиго является аутосомно-доминантным заболеванием с полной пенетрантностью и вариабельной экспрессивностью [3]. У большинства (90 %) пациентов обнаруживают миссенс-варианты в гене *PTPN11*, расположенном на хромосоме 12 в сегменте q24.13 [4]. Другими причинами синдрома Нунан с множественным лентиго являются мутации в генах *RAF1* и *BRAF*. Помимо синдрома LEOPARD мутации в гене *PTPN11* ассоциируются с развитием синдрома Нунан: патогенные варианты *PTPN11* выявляют примерно у 50 % лиц с этим заболеванием [4].

Цель работы: представить описание клинического случая синдрома Нунан с множественным лентиго, обусловленного мутацией в гене *PTPN11*.

Материалы и методы исследования

В качестве материала для молекулярно-генетического исследования была использована ДНК, выделенная из лейкоцитов крови методом солевой экстракции по стандартному протоколу. Амплификацию 3, 7, 8 и 13 экзонов гена *PTPN11* осуществляли на амплификаторе Veriti Thermal Cycler (Applied Biosystems, США) с помощью олигонуклеотидных праймеров, описанных Tartaglia с соавторами [5]. Секвенирование по Сэнгеру продуктов амплификации, проводили на автоматическом анализаторе ABI 3500 (Applied Biosystems, США) с использованием набора для секвенирования BigDye Terminator v1.1 cycle sequencing kit в соответствии с протоколом производителя. Анализ полученных данных выполняли с помощью программного обеспечения Sequencing Analysis Software6 v6.0 и SeqScape Software3 v3.0.

Патогенность выявленного варианта оценивали, используя доступные научные публикации, базы данных Varsome и ClinVar.

Результаты исследования и обсуждение

Пробанд – мальчик, рожденный от 2 беременности, 2 срочных родов. Родители и старший полусибс клинически здоровы. Беременность протекала на фоне маловодия в

3 триместре беременности. С рождения у пробанда на кожных покровах конечностей, передней поверхности грудной клетки, спины определялись пигментные пятна. С возрастом количество пятен на теле увеличилось. Осмотр ребенка врачом-генетиком проведен в возрасте 15 лет. При оценке показателей физического развития рост составил 152 см, что соответствовало 1,5 рс ($Z_{sc}=-2.5$). У мальчика определялись множественные ЛД: широкий лоб, треугольное узкое лицо с заостренным подбородком, диспластичные, крупные ушные раковины. На кожных покровах лица, шеи, спины, верхних конечностей отмечалось наличие множественных лентиго. По результатам эхокардиографии у пациента диагностирована гипертрофическая кардиомиопатия. Слух ориентировочно не нарушен.

При молекулярно-генетическом исследовании у пациента выявлена мутация NM_002834.5:c.836A>G (p.Tyr279Cys, rs121918456) в гетерозиготном состоянии в 7 экзоне гена *PTPN11*. Результаты секвенирования представлены на рисунке 1.

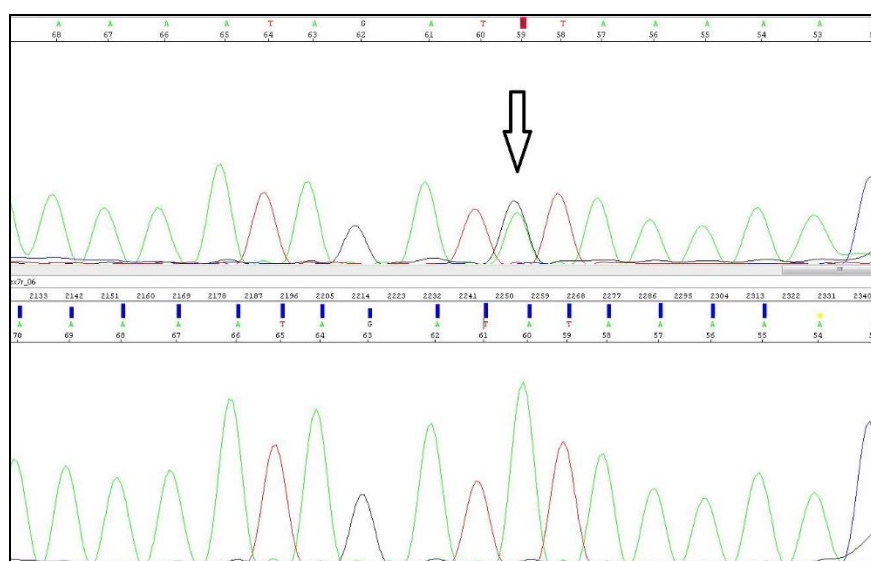


Рисунок 1 – Патогенная миссенс-мутация с.836A>G у пробанда в гетерозиготном состоянии (А), нормальная последовательность 7 экзона гена *PTPN11* (Б)

Ген протеин-тирозинфосфатазы нерецепторного типа 11 (*PTPN11*) расположен на длинном плече 12-й хромосомы и включает 15 кодирующих и один некодирующий экзон. *PTPN11* кодирует синтез тирозиновой фосфатазы (SHP2). В структуре этого белка выделяют два tandemно расположенных домена SH2 (N-SH2 и C-SH2) на N-конце, центральный домен протеин-тирозинфосфатазы (PTP) и C-концевой гидрофильный хвост, что показано на рисунке 2 [6].

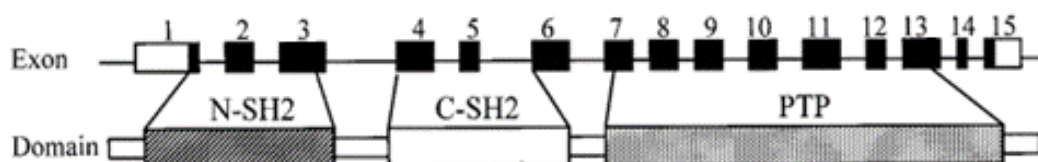


Рисунок 2 – Структура гена *PTPN11*

В базальном состоянии ферментативная активность SHP2 аутоингибирована благодаря внутримолекулярному взаимодействию между доменами N-SH2 и PTP. При стимуляции факторами роста или цитокинами N-SH2 домен связывается с

фосфорилированными последовательностями в рецепторах этих субстанций или каркасных белках, которые локализуют SHP2 вблизи ее субстратов. При этом контакт между доменами N-SH2 и PTP ослабевает и тирозинфосфатаза начинает проявлять каталитическую активность [4].

В открытой базе данных NCBI (ClinVar) в гене *PTPN11* зарегистрировано 847 вариантов, из них 138 являются патогенными. Причиной синдрома Нунан с множественным лентиго, как правило, являются замены оснований, локализованные в 7, 12 и 13 экзонах гена *PTPN11* и приводящие к замещению консервативных остатков аминокислот, которые играют важную роль в осуществлении ферментативной функции домена PTP: p.Tyr279Cys, p.Tyr279Ser, p.Ala461Thr, p.Ala461Ser, p.Gly464Ala, p.Thr468Met, p.Thr468Pro, p.Arg498Leu, p.Arg498Trp, p.Gln506Pro, p.Gln510Glu и p.Gln510Pro. Наиболее частыми миссенс-вариантами, которые встречаются примерно в 65 % случаев заболевания, являются p.Tyr279Cys и p.Thr468Met [3, 7]. В отличие от мутаций при синдроме Нунан с множественным лентиго, которые ограничены доменом PTP, варианты, ассоциированные с развитием синдрома Нунан затрагивают либо N-SH2, либо PTP домен. Большинство мутаций при синдроме Нунан находятся в пределах домена N-SH2, который обеспечивает межмолекулярные взаимодействия с доменом PTP, и нарушают способность SHP2 сохранять неактивную конформацию, т.е. являются аллелями «приобретения функции», определяющими повышенную базальную активность фосфатазы [8]. Все варианты, обнаруженные при синдроме Нунан с множественным лентиго, напротив, вызывают снижение и/или полное отсутствие активности PTP с потерей функции фосфатазы [4, 9]. Клинические признаки синдрома Нунан и синдрома Нунан с множественным лентиго весьма схожи, вследствие чего многие исследователи задавались вопросом, каким образом мутации, влияние которых на функцию фермента совершенно противоположно, могут иметь столь близкие фенотипические проявления. В 2014 г. Yu и соавторы изучили структурные и функциональные изменения SHP2, обусловленные семью миссенс-вариантами, приводящими к развитию синдрома Нунан с множественным лентиго, включая вариант p.Tyr279Cys, обнаруженный у нашего пациента. Было показано, что эти варианты не только снижают каталитическую активность, но и вызывают ослабление внутримолекулярного взаимодействия между доменами N-SH2 и PTP, что облегчает активацию фермента, способствует длительному обороту специфического субстрата и, таким образом, компенсирует уменьшение активности фосфатазы SHP2. Остаточная активность SHP2, обусловленная патогенными вариантами *PTPN11*, ведет к устойчивой активации пути RAS-ERK1/2, этим и объясняется сходство симптомов синдрома Нунан и синдрома Нунан с множественным лентиго [4].

Мутация c.836A>G (p.Tyr279Cys), выявленная у пациента в настоящем наблюдении, была описана Tartaglia и соавторами [5]. Фенотип пациентов, носителей этого варианта, впервые представлен в работе Digilio и соавторов в 2002 году [10]. Авторы обследовали 9 пациентов с синдромом Нунан с множественным лентиго и 2 пациентов с синдромом Нунан, у которых были пятна цвета «кофе с молоком», на наличие мутаций в гене *PTPN11*. Мутация c.836A>G была обнаружена у 3 пробандов женского и мужского пола в возрасте 4,8–9,1 лет. У всех этих лиц были зарегистрированы множественное лентиго и дисморфии, представленные гипертелоризмом, птозом и аномалиями ушных раковин. Пятна «кофе с молоком» были выявлены у одного пациента. Низкий рост (<3-го перцентиля) описан у одного, макроцефалия (>75 перцентиля) – у двух обследованных. У всех пробандов были диагностированы сердечно-сосудистые аномалии: стеноз легочной артерии, гипертрофическая кардиомиопатия или предсердная экстрасистолия. В одном случае была описана деформация грудной клетки, еще в одном – крипторхизм. Глухота и умственная отсталость в этой группе обнаружены не были.

Корреляции генотип-фенотип описаны как при синдроме Нунан, так и при синдроме Нунан с множественным лентиго: патогенные варианты в 7 и 12 экзонах гена *PNPN11* ассоциированы с развитием кардиомиопатии, в 8 экзоне – со стенозом клапана легочной артерии. У пациентов с синдромом Нунан с множественным лентиго, у которых патогенные варианты гена *PTPN11* не обнаружены, нарушения сердечного ритма и гипертрофию левого желудочка описывают чаще. При гипертрофической кардиомиопатии вероятность аритмии и внезапной сердечной смерти у таких лиц выше [11]. Мутации, локализованные в 13 экзоне гена *PTPN11*, часто связаны с кардиальным фенотипом, характеризующимся быстрой прогрессирующей тяжелой бивентрикулярной обструктивной гипертрофической кардиомиопатией, нередко с манифестацией в период внутриутробного развития. Анализ данных пациентов с синдромом Нунан с множественным лентиго показывает, что замена остатка тирозина в положении 279 чаще связана с низкорослостью (47 % против 26 %) и с глухотой (47 % против 26 %) по сравнению с замещением треонина в положении 468 [3].

Заключение

Синдром Нунан с множественным лентиго – редкое заболевание из группы RASопатий, причиной которого в 90 % являются патогенные варианты в гене *PTPN11*. Для этого заболевания характерны определенные корреляции генотип-фенотип, в частности связь патогенных вариантов в 7 экзоне *PTPN11* с гипертрофической кардиомиопатией и распространенной замены p.Tyr279 с низкорослостью, что иллюстрирует представленное клиническое наблюдение.

Литература

1. Tidyman, W.E. The RASopathies: developmental syndromes of Ras/MAPK pathway dysregulation. / W.E. Tidyman, K.A. Rauen // Curr. Opin. Genet. Dev. – 2009. – Vol. 19. – №3. – P. 230–236. – doi: 10.1016/j.gde.2009.04.001
2. Фаассен, М.В. RAS-патии: синдром Нунан и другие родственные заболевания. Обзор литературы / М.В. Фаассен // Проблемы эндокринологии. – 2014. – Vol. 60. – №6. – С. 45–52.
3. Sarkozy, A. Leopard syndrome / A. Sarkozy, M. C. Digilio, B. Dallapiccola // Orphanet J. Rare Dis. – 2008. – Vol. 3. – №13. – doi: 10.1186/1750-1172-3-13
4. Yu, Z.H., Molecular basis of gain-of-function LEOPARD syndrome-associated SHP2 mutations / Z.H. Yu, R.Y. Zhang, C.D. Walls [et al.] // Biochemistry. – 2014. – Vol. 53. – №25. – P. 4136–4151. – doi: 10.1021/bi5002695.
5. Tartaglia, M. PTPN11 Mutations in Noonan syndrome: molecular spectrum, genotype-phenotype correlation, and phenotypic heterogeneity / M. Tartaglia, K. Kalidas, A. Shaw // Am. J. Hum. Genet. – 2002. – Vol. 70. – №6. – P. 1555–1563.
6. Сталыбко, А.С. Исследование «горячих точек» гена *ptpn11* в диагностике Синдрома Нунан в Беларуси / А.С. Сталыбко [и др.] // Современные перинатальные медицинские технологии в решении проблем демографической безопасности : сб. науч. ст. / ГУ РНПЦ «Мать и дитя»; редкол.: Улезко Е.А. (председатель) [и др.]. – Минск: ГУ РНПЦ «Мать и дитя», 2021. – С. 613–621.
7. Keren, B. PTPN11 mutations in patients with LEOPARD syndrome: a French multicentric experience / B. Keren [et al.] // J. Med. Genet. – 2004. – Vol. 41. – №11. – e. 117. – doi: 10.1136/img.2004.021451
8. Keilhack, H. Diverse biochemical properties of Shp2 mutants. Implications for disease phenotypes / H. Keilhack [et al.] // J. Biol. Chem. – 2005. – Vol. 280. – P. 30984–30993.
9. Hanna, N. Reduced phosphatase activity of SHP-2 in LEOPARD syndrome: consequences for PI3K binding on Gab1 / N. Hanna [et al.] // FEBS Lett. – 2006. – Vol. 580. – P. 2477–2482.
10. Digilio, M.C., Grouping of multiple-lentiginos/LEOPARD and Noonan syndromes on the PTPN11 gene / M.C. Digilio, E. Conti, A. Sarkozy [et al.] // Am J Hum Genet. – 2002. – Vol. 71 (2). – P. 389–394. – doi: 10.1086/341528.
11. Limongelli, G. Prevalence and clinical significance of cardiovascular abnormalities in patients with the LEOPARD syndrome / G. Limongelli, G. Pacileo, B. Marino [et al.] // Am J Cardiol. – 2007. – Vol. 100 (4). – P. 736–41. – doi: 10.1016/j.amjcard.2007.03.093.

NOONAN SYNDROME WITH MULTIPLE LENTIGINES CAUSED BY COMMON VARIANT IN THE PTPN11 GENE

Stalybka A.S.¹, Kolodko I.V.¹, Zobikova O.L.¹, Nicolayeva J.Z.², Gusina A.A.¹

¹ State Institution «Republican Scientific and Practical Center «Mother and Child»,
Minsk, Republic of Belarus,

² Gomel Regional Diagnostic Medical and Genetic Center with consultation
«Marriage and family»,
Gomel, Republic of Belarus

The article presents an analysis of literature data concerning the clinical manifestations and molecular diagnosis of Noonan syndrome with multiple lentigines, as well as clinical case of this syndrome.

Keywords: RASopathies, LEOPARD syndrome, Noonan syndrome with multiple lentigines, Noonan syndrome, PTPN11 gene.

Поступила 30.09.2024

УДК 576.316.353.7:616-07

<https://doi.org/10.63030/2307-4795/2024.17.G.15>

МАРКЕРНЫЕ ХРОМОСОМЫ В КОНСТИТУЦИОНАЛЬНОМ КАРИОТИПЕ: ПРОБЛЕМЫ ДИАГНОСТИКИ

Требка Е.Г., Головатая Е. И.

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

Резюме. В статье рассмотрены проблемы выявления, диагностики, оценки клинической значимости маркерных хромосом в составе конституционального кариотипа. Обсуждаются приоритетные подходы в цитогенетической диагностике, основанные на современных представлениях о механизмах образования, структуре и основных типах маркерных хромосом, а также необходимость комплексного подхода в диагностике. Представлены собственные данные эффективности применения стандартного кариотипирования и молекулярно-цитогенетических исследований.

Ключевые слова: маркерные хромосомы, sSMC, кариотип, мозаицизм, однократная дисомия.

Введение. Маркерная хромосома (mar) – это хромосомная аномалия, выявление которой проводится методами стандартного кариотипирования (СК). Однако с помощью СК не могут быть установлены происхождение, генетический материал и тип абберрации в силу малого размера и неспецифического бэндинга мар. СК, как правило, является только первичным этапом в перечне генетических исследований мар, которые необходимы для определения клинической значимости выявленной аномалии кариотипа. Особенностью мар, дополнительной к основному набору хромосом – sSMC (small supernumerary marker chromosome, малая сверхчисленная маркерная хромосома) – среди всех хромосомных аномалий, является вариабельность

клинических проявлений от нейтрального до негативного влияния на развитие и репродуктивную функцию организма. Механизмы образования и состав генетического материала *maг* являются основными факторами, определяющими фенотип у носителей, и поэтому должны учитываться в процессе планирования дополнительных генетических исследований с использованием возможностей разрешения каждого метода. Диагностика *maг* выходит за рамки рутинных цитогенетических исследований и требует реализации комплексного подхода, что в свою очередь зависит от технических возможностей генетической лаборатории.

Цель работы: привлечь внимание лабораторных генетиков и клинических генетиков к проблеме диагностики маркерных хромосом.

Материалы и методы исследования. Стандартный хромосомный анализ проводили на препаратах метафазных хромосом пренатальных (культуры клеток амниотической жидкости, ворсин хориона) и постнатальных (культуры лимфоцитов) образцов тканей с помощью дифференциального GTG и CBG окрашивания с уровнем разрешения микроскопирования 400–550 бэндов на гаплоидный геном. FISH выполняли на препаратах метафазных и интерфазных ядер согласно инструкциям фирмы-производителя с модификациями («Abbott Molecular Vysis Inc.», США). Подсчет гибридизационных сигналов проводили на флуоресцентном микроскопе Nikon Eclipse, оснащённом цифровой фотокамерой и программным обеспечением LUCIA (Япония) при 1000-кратном увеличении с использованием соответствующих светофильтров. Хромосомный микроматричный анализ (ХМА) осуществляли с использованием микрочипов Illumina CytoSNP-12 v2.1, Illumina CytoSNP-850K v1.1, системы NextSeq550 (Illumina, США).

Результаты исследования и обсуждение. Носительство *maг* в конституциональном кариотипе относится к редкой генетической патологии (частота у новорожденных 4–5/10 тыс.). Повышенная частота *maг* отмечается среди пациентов с нарушениями умственного развития и у пациентов с бесплодием – соответственно в 6,5 и 3 раза выше, чем у новорожденных [1]. В практике генетической лаборатории «Мать и дитя» все выявленные *maг* были установлены при проведении СК, которое в Беларуси применяется в качестве метода первой линии генетического исследования при подозрении на наличие у пациента хромосомной патологии. За весь период проведения СК всего установлено 198 случаев носительства *maг*: 94 случая в пренатальных исследованиях (преНИ) (период 1990–2023 гг.) и 104 случая в постнатальных исследованиях (период 1997–2023 гг.). Показаниями для проведения СК в преНИ были возрастной риск матери, высокий риск хромосомной патологии по результатам скрининга 1 и 2 триместра беременности, выявление множественных врожденных пороков развития плода, носительство sSMC и t у родителей. Пренатально установленные случаи *maг* требуют срочного решения о необходимости проведении дополнительной диагностики и определения тактики ведения беременности.

Спектр показаний для СК в постнатальном периоде включал врожденные пороки и особенности развития, задержка физического и/или умственного развития, аномалии полового развития, нарушения сперматогенеза у мужчин, спонтанные прерывания беременности у женщин, случайные находки у взрослых пациентов без фенотипических особенностей, когда показанием для СК было выявление *maг* у их плода в преНИ или у ребенка с целью установления типа наследования.

При анализе структуры *maг* при СК, планировании последующей диагностики и установлении клинической значимости необходимо учитывать ряд характерных особенностей *maг*, определение которых является результатом многолетних многочисленных кропотливых исследований [1, 2]:

1) *maг* имеет малые размеры, как правило размер *maг* сравним или меньше, чем хромосома 20 в тех же метафазных ядрах;

2) *mar* может быть образована из любого района любой хромосомы. Более того, пациент может быть носителем нескольких *mar* как одинакового, так и разного хромосомного происхождения, и разного строения, что не всегда очевидно в силу ограничения разрешения микроскопирования при СК;

3) *mar* может иметь нативную центромеру (определение принадлежности центромеры и прицентромерной области в значительной степени способствует идентификации *mar*) или неоцентромеру, которая не может быть установлена методами *cenFISH* с использованием центромер-специфических ДНК-зондов;

4) многие *mar* имеют неспецифический GTG бэндинг (идентификационные признаки принадлежности к определенной хромосоме при СК). Поэтому в большинстве случаев невозможно точно предсказать происхождение и структуру *mar*. Все предположения должны быть подтверждены другими методами;

5) большинство *mar* содержит центромеру и перицентромерные области нормальной исходной хромосомы. Поэтому в настоящее время для каждой хромосомы происходит накопление информации о прицентромерных трипло/тетра(не)чувствительных районах и клинической значимости их CNV (Copy Number Variation) в единой базе данных *mar ChromoOmics* с открытым доступом [1], что имеет принципиальное значение в определении генотип-фенотип ассоциаций. Во многих случаях увеличение числа копий ближайших к центромере локусов не приводит к аномалиям фенотипа (за исключением повышенного риска бесплодия, особенно у мужчин-носителей), с увеличением размера дублированного материала и состава критичных генов отмечаются генотип-фенотип ассоциации и разнообразие аномальных фенотипов;

6) для *mar* хромосом характерна чрезвычайная вариабельность морфологии (*mar*: кольцевые *r*, изохромосомы с симметричной дубликацией хромосомного материала *inv dup*, малые центрические *min*) (рис.1), структуры (*непрерывные mar*, когда в *mar* сохранена исходная для родительской хромосомы ДНК последовательность, *прерывистые mar* состоят из разных районов одной хромосомы, *комплексные mar* включают в себя участки разных хромосом, в подавляющем большинстве случаев *min* и содержат материал акроцентрической хромосомы (AX)), типа хроматина в составе *mar* (эухроматиновые и гетерохроматиновые последовательности, прицентромерные дозо(не)чувствительные районы, повторяющиеся последовательности генома, сателлитные последовательности). Вероятность образования комплексной *mar* подчеркивает важность детального цитогенетического анализа, в том числе у пациентов с идиопатической умственной отсталостью [3]. На основании только информации об эухроматиновом или гетерохроматиновом происхождении *mar* не корректно делать заключение о клинической значимости *mar*, поскольку имеют значение также механизмы образования и сохранения *mar* в кариотипе;

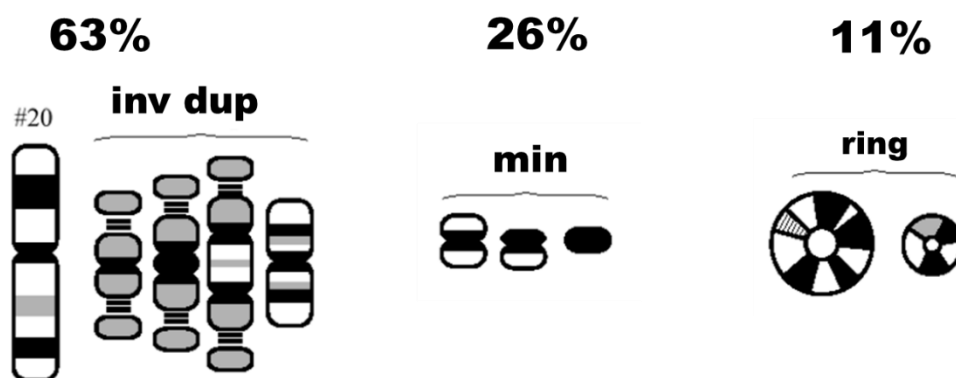


Рисунок 1 – Морфологические типы *mar* [2]

7) установлено несколько механизмов образования *mar*: родительская транслокация (*t*) с образованием дериватной хромосомы (*der*) малого размера с малым числом генов с последующей реализацией сегрегации хромосом типа 3:1 в мейозе, коррекция трисомной или моносомной зиготы до дисомного состояния, посредством хромотрипсиса образование прерывистых и комплексных *mar*, интерстициальная делеция исходной родительской хромосомы с обособлением делетированного материала в *mar* кольцевой формы, когда две образованные *der* хромосомы составляют сбалансированное *r/del* состояние генетического материала по данной хромосоме (механизм МакКлинток) и др.;

8) если *mar* образована из хромосомы, для которой описаны кластеры импринтированных генов, дифференциально экспрессирующихся с отцовского и материнского аллелей, то носительство *sSMC* может ассоциироваться с развитием синдрома однородительской дисомии (ОРД), в 9,5 раз чаще материнского происхождения. ОРД развивается при коррекции моносомной зиготы (изоОРД) и при возникновении ошибки распознавания родительской принадлежности при коррекции трисомной зиготы (гетероОРД). ОРД, как правило, устанавливается в мозаичных кариотипах с носительством *mar de novo* и *sSMC* может содержать исключительно гетерохроматиновый материал. ОРД сопровождается аутосомно рецессивным заболеванием, если на дублированной хромосоме присутствует рецессивная мутация;

9) носительство *mar* ассоциируется с мозаицизмом. Тканевой (включая мозаицизм половых клеток), динамический, низкоуровневый мозаицизм является существенной проблемой для корректной диагностики методами СК и ХМА и определения клинической значимости *mar*. Мозаичный статус в крови не всегда коррелирует с выраженностью клинических проявлений, поскольку кариотип крови не является репрезентативным в отношении всех тканей организма;

10) вследствие разнообразия механизмов образования, происхождения, наличия в составе трипло/тетра(не)чувствительных генов, ОРД, мозаицизма, индивидуального генетического фона клиническое значение *mar* варьирует от выраженных клинических проявлений (у 30 % пациентов), репродуктивных проблем (возникают у мужчин-носителей в 7,5 раз чаще, чем у женщин), добавления дополнительных симптомов к основному диагнозу до нейтрального носительства;

11) *mar* могут быть унаследованы от родителей (30 % описанных *mar*) или образованы *de novo*. Большинство семейных случаев имеют материнское происхождение, предположительно вследствие более жесткого отбора и апоптоза генетически аномальных сперматозоидов. Семейное носительство характерно для *mar*, которые являются *der* от *t* у родителей, *bisat mar* (с двумя спутниками), *r/del mar*. На механизм МакКлинток указывают наряду с *mar* обусловленными также «противоречивые» генотип-фенотип ассоциации в одной семье – врожденные пороки, особенности развития, задержка умственного развития при отсутствии *mar* в кариотипе и, наоборот, у пациентов с *mar* отмечается отсутствие клинических проявлений [4].

Перечисленные характеристики делают диагностику *mar* трудоемкой, требующей технических и временных ресурсов, что особенно актуально для случаев преНИ, детей с пороками развития, пациентов центров вспомогательной репродукции.

В практике генетической лаборатории «Мать и дитя» при планировании последующей после СК диагностики во внимание принимались цитогенетические признаки *mar* и методологические возможности лаборатории. В настоящее время в крупных цитогенетических лабораториях диагностика *mar* проводится с использованием следующих подходов:

1) алгоритмы молекулярно-цитогенетической диагностики FISH, включающие последовательные раунды FISH с учетом комплекса признаков – частоту образования определенного типа *mar*, размер *mar*, является ли *mar* AX. Например, разработка и

активное использование алгоритма асroFISH основано на данных литературы, что 86 % всех выявленных mar образовано из AX, при этом большинство происходит из хромосом 15 (50 % всех AX mar) и 22 [4]. Также используются другие варианты метода FISH с более широким спектром возможностей – многоцветный FISH, многоцветный бэндинг;

2) комплексный подход, основанный на использовании различных комбинаций нескольких методов в разной последовательности (в зависимости от характеристик mar) – СК, FISH, XMA, OGM (Optical Genome Mapping, оптическое картирование генома) [3]. Установление носительства mar может брать начало от обнаружения частичной трисомии при XMA и последующей локализации дополнительного материала на mar с помощью FISH и СК. Комплексный подход является самым эффективным, т.к. позволяет использовать преимущества и учитывать ограничения каждого метода в создании цельной картины структуры mar. Окончательное заключение формируется на основании анализа всех полученных результатов;

3) исследование ОРД, которое показано, если установлено хромосомное происхождение sSMC из 6,7,11,14,15,20 хромосом (описаны патологические синдромы ОРД) и проводится с помощью методов SNParray (вариант XMA), микросателлитного анализа, анализа паттерна метилирования.

Диагностика выявленных mar проводилась согласно алгоритму, представленному на рисунке 2. При СК анализировались цитогенетические признаки, которые в значительной степени могут способствовать идентификации mar и дают основание для последующего прицельного исследования FISH – общее число хромосом в кариотипе, число половых хромосом, GTG бэндинг, мозаицизм, морфология mar (форма, симметричность, присутствие спутников и спутничной нити). FISH позволяет определить происхождение, структуру, тип перестройки. Также в настоящее время FISH является наиболее эффективным инструментом исследования мозаичного кариотипа. Однако согласно текущим знаниям о mar считается, что уровень мозаицизма крови оказывает меньший фенотипический эффект, чем содержание триплочувствительных генов в mar и ОРД [2], что соответственно требует проведения XMA и исследования ОРД.

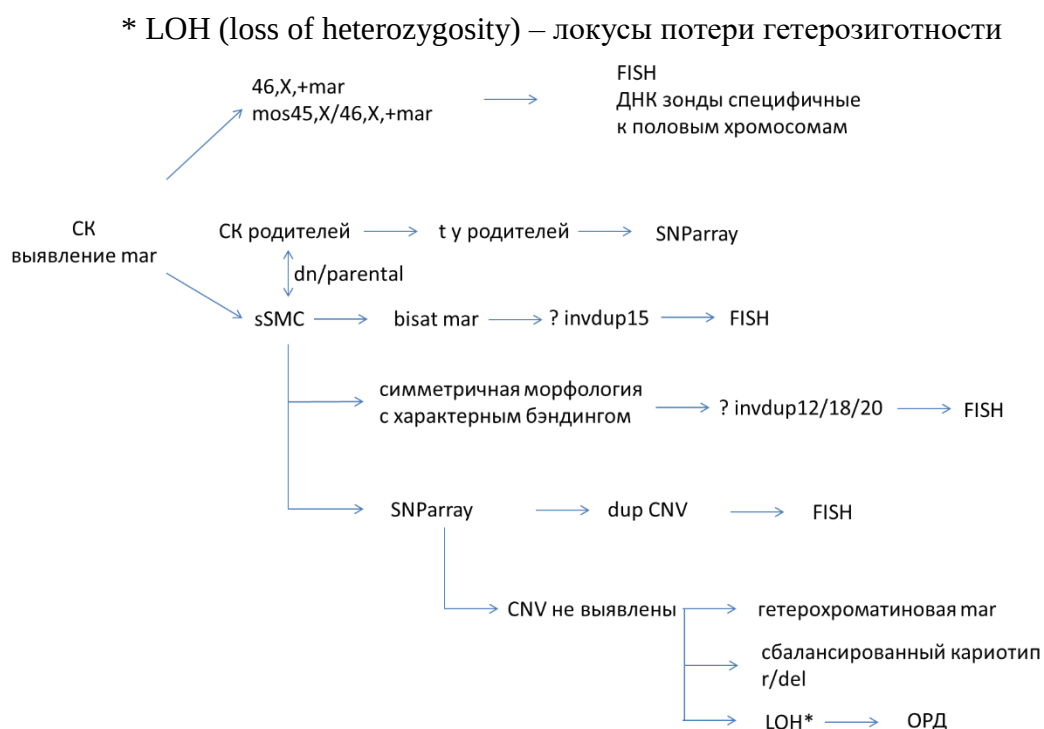


Рисунок 2 – Схема диагностики mar в генетической лаборатории РНПЦ «Мать и дитя»

В общее число установленных 198 *mar* не учитывались кариотипы 46,X,+*mar*, *mos* 45,X/46,X,+*mar* (у детей с нарушением полового развития, пациенток с синдромом Шерешевского-Тернера, мужчин с азооспермией и т.д.) и *mar*, которые были идентифицированы при СК как *der*, образованные в результате родительских *t*. В абсолютном большинстве случаев в кариотипе в составе 46 хромосом при отсутствии очевидной второй половой хромосомы *mar* является аномальной половой хромосомой. В случае мужского фенотипа необходимо провести дифференциальную диагностику между вариантами гетероморфизма Y-хромосомы и структурными аномалиями Y-хромосомы (*reaY*). При подтверждении *reaY* в Беларуси проводится идентификация типа аберрации в соответствии с разработанным алгоритмом [5]. В случае женского фенотипа необходимо проводить дифференциальную диагностику между *reaX* и *reaY*, поскольку у пациенток с женским фенотипом и структурно аномальной Y-хромосомой отмечают повышенный риск развития малигнизации гонад. Кариотипы с носительством *reaX/Y* являются цитогенетическими вариантами синдрома Шерешевского-Тернера у женщин и требуют проведения клинического обследования для выявления генотип-фенотип ассоциаций для корректной постановки генетического диагноза.

Обязательным этапом диагностики sSMC было СК родителей с целью установления семейного наследования и вероятной родительской реципрокной *t*. Если *t* не была подтверждена у родителей в крови, повторные случаи *mar* комплексного типа в потомстве могут свидетельствовать о носительстве перестройки в гонадах у одного из родителей и необходимости проведения пренатальной диагностики при последующей беременности.

Вследствие персистенции в популяции повторяющихся реципрокных *t* *t*(11;22)(q23;q11.2), *t*(8;22)(q24.1; q11.1~11.2), *t*(13;18)(q11;p11.21), *t*(18;21)(p11.21;q11.1) наиболее часто среди семейных случаев сателлитных *min* комплексных sSMC встречаются соответствующие *der*22/13/21. Для данных перестроек характерны горячие точки разрывов на хромосомах, что приводит к повторяющимся случаям *t* у человека. Соответственно, у пациентов наблюдаются синдром Эмануэль и синдромы, ассоциированные с *der*(13 or 21)*t*(13 or 21;18) и трисомией материала 18p в кариотипе [3].

Если происхождение *mar* не было подтверждено вследствие семейного носительства *t*, на следующем этапе диагностики при наличии соответствующих морфологических признаков, специфическом бэндинге *mar* и подозрении на определенное хромосомное происхождение проводилось исследование FISH. Для FISH были использованы центромер- (CEP) и локус- (LSI) ДНК-зонды. Для идентификации CNV эухроматинового материала проводится ХМА. ХМА использовался для определения точек разрывов и точного генного состава *der* sSMC от родительской *t* у новорожденного ребенка. В результате ХМА были определены генотип-фенотип корреляции и прогноз развития клинических особенностей.

В случае направления на предимплантационную диагностику (PGT-SR) в связи с носительством *t* у супругов, необходимо информирование лабораторного генетика о результатах СК, точках разрывов в цитогенетических бэндах, возможных типах сегрегации хромосом и вариантов CNV с целью согласования размеров и локализации перестроенных участков хромосом с разрешением планируемого геномного исследования.

В наших исследованиях *mar* наиболее результативной в контексте планирования и эффективности оказалась диагностика симметричных *mar*. Симметрия морфологии и GTG бэндинга характерна для типа аберрации *inv dup* (тип хромосомной аберрации с осью симметрии и дубликацией хромосомного материала). В случае sSMC *inv dup* в кариотипе присутствует тетрасомия локусов за счет генетического материала 2-х нормальных гомологичных хромосом и добавочных локусов в *inv dup*. В настоящее время выделен ряд клинических синдромов, которые ассоциируются с тетрасомией

соответствующих хромосомных локусов в связи с носительством sSMC – синдромы тетрасомии коротких плеч 5,8,9,12,18,20 хромосом, синдромы проксимальной тетрасомии 15q и 22q (bisat mar), а также особая форма трисомии 18p (der(13 or 21)t(13 or 21; 18)(q11.1;p11.1) – sSMC с одним сателлитом) [2]. В нашей практике inv dup составили наибольший вклад идентифицированных sSMC на основании анализа цитогенетических признаков при СК и последующем подтверждении с помощью FISH (рис. 2, таблица). Высокая частота выявленных вариантов sSMC согласуется с данными электронного ресурса mar ChromosOmics, который включает случаи mar многочисленных коллаборативных исследований (n=7300) [1]. В соответствии с литературными данными наиболее частым типом sSMC является inv dup(15)(q11~13), который при СК представлен bisat. В нашей выборке inv dup(15)(q12~13) были подтверждены в 10 из 25 bisat sSMC. Согласно современным представлениям исследование inv dup(15) с помощью FISH с CEP15 и LSI Prader/Angelman зондами (подтверждение тетрасомии локуса, критичного для синдромов Прадера–Вилли/Ангельмана) достаточно для формирования заключения о типе и клинической значимости хромосомной аномалии [2]. С целью доступности информации для пациентов и клинических врачей о генотип-фенотип ассоциациях, обусловленных носительством inv dup(15), созданы электронные ресурсы rarechromo и ChromosOmics [1,6].

Таблица – Результаты идентификации sSMC с помощью FISH

Патология	Специфический GTG бэндинг	Положительный результат FISH, n	Отрицательный результат FISH, n
Синдромы тетрасомии	inv dup(12)(q10)	6	–
	inv dup(18)(q10)	6	–
	inv dup (9)(q)/der(9)	5	–
	inv dup(15)(q12~13)*	10	15
Трисомия	del(16)	1	–
	der(20)	1	
	mar(15)	1	
Всего		30	15

Неподтвержденные с помощью FISH 15 случаев sSMC (таблица) могут иметь разное происхождение и быть образованы из одной или разных хромосом. Последующая диагностика данных mar, а также акроцентрических sSMC с одним визуализируемым сателлитом не проводилась вследствие ограниченных технических ресурсов лаборатории для диагностики mar.

В силу малых размеров, неспецифического бэндинга, высокой вариабельности происхождения mar для остальных вариантов mar наблюдается очень высокий риск ложного заключения о предположенной при СК не только природе, но даже морфологии mar (t/min/inv dup). Без проведения генетической диагностики более высокого уровня разрешения результаты СК малоинформативны в отношении генетического материала и клинического значения mar. Рассмотрим несколько примеров, иллюстрирующих необходимость комплексного подхода.

Пример 1. При СК bisat mar, как и другие типы mar, не дифференцируются по происхождению. Иными словами на основании СК невозможно различить inv dup(15)(q11~13), inv dup (22)(pter→q11.2::q11.2→pter) (проксимальная Тетрасомия 22q или синдром кошачьего глаза), гетерохроматиновые inv dup и др., а также определить какой материал сохранился между центромерами.

Пример 2. Bisat mar, имеющие происхождение из одной и той же хромосомы, могут иметь разный состав и разную морфологию. В нашей группе у 3 из 10 пациентов

с inv dup(15)(q11~13) отсутствовал локус, критичный для синдромов Прадера–Вилли/Ангельмана, у 7 пациентов установлена трисомия или тетрасомия GABRB3 в геноме. Также у ребенка 5 лет с врожденными особенностями развития и задержкой психоречевого развития при СК была установлена min sSMC в мозаичном варианте с визуализируемым 1 сателлитом. При проведении FISH с ДНК-зондами к 15 хромосоме была подтверждена дицентрическая der 15 хромосома 47,XY,+mar.ish der (15)(p11.2-q13::p11.2)(CEP 15++,GABRB3+), т.е. bisat min(15). В данном случае классический второй спутник со спутничной нитью не был установлен при СК вследствие гетероморфизма р-плеч, характерного для AX. Разная морфология р-плеч позволила предположить образование mar за счет редкого механизма межхромосомного обмена U-типа между 2мя разными (от обоих родителей) 15 хромосомами с разной морфологией р-плеч.

Пример 3. Семейное носительство sSMC у родственников без аномалий фенотипа не равнозначно такому же благоприятному прогнозу для всех потомков носителей. В случае sSMC, образованной по механизму r/del МакКлинток, вероятны 4 варианта кариотипов в потомстве (рис. 3). Из них 2 варианта кариотипа с носительством mar – сбалансированный кариотип и кариотип с трисомией материала mar. Отсутствие sSMC у потомка отмечается в нормальном кариотипе и в кариотипе с моносомией за счет утраты материала mar и наследования родительской хромосомы с del. При размерах del ниже разрешения кариотипирования del и нормальная хромосома не дифференцируются при СК. Поэтому если при семейном носительстве sSMC только у части родственников установлены аномалии фенотипа или отставание умственного развития, то целесообразно проведение XMA у данных членов семьи для поиска CNV и последующего подтверждения установленного генетического материала с помощью FISH в составе mar в данной семье. В таких семьях за счет носительства частичных трисомий и моносомий хромосомного материала наблюдается разнообразие клинических проявлений, поэтому каждый случай выявления sSMC при СК требует анализа родословной и проведения генетической диагностики членов семьи с аномалиями фенотипа [4]

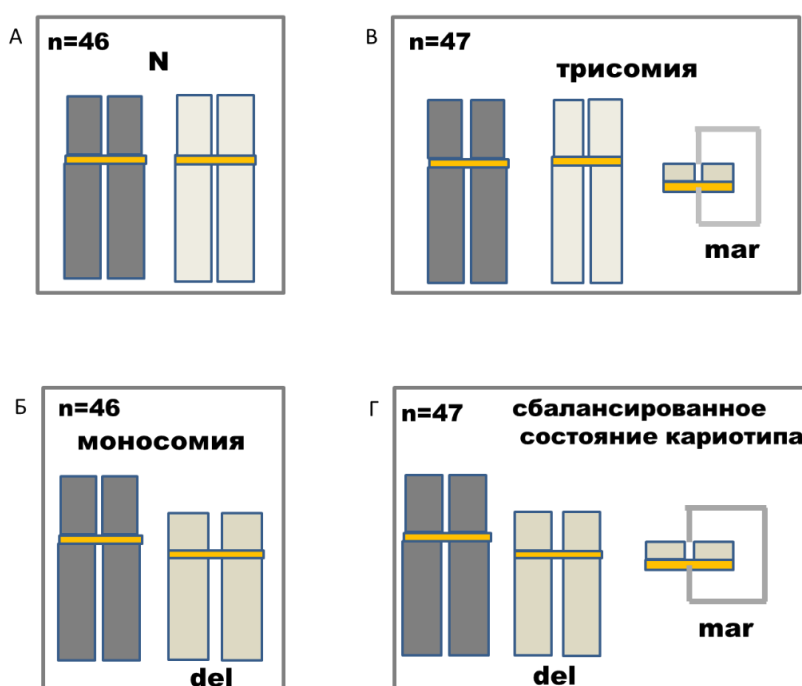


Рисунок 3 – Варианты распределения гомологичных хромосом в потомстве носителя sSMC, образованной по механизму r/del МакКлинток. А, Г – нормальный и сбалансированный (r/del) кариотип (СК), нормальное число CNV (XMA), Б, В – аномальный кариотип (СК), аномальное число CNV (XMA) [2 с модификациями]

При выявлении образования *r/del sSMC de novo*, как и для других хромосомных перестроек, характерны риски повреждения генетического материала. В нашей практике был подтвержден пренатальный случай образования *sSMC de novo* по механизму МакКлинток вследствие интерстициальной *del* хромосомы 7. У пациентки 33 лет в 12 недель беременности, в связи с высоким риском по хромосомной патологии по результатам комбинированного скрининга I триместра (пороки развития обеих кистей у плода, аномальные уровни хорионического гонадотропина и AFP), проведена биопсия ворсин хориона. При СК длительной культуры ворсин хориона установлен кариотип 47,XX,*del*(7)(q11.1q21),+mar. При проведении FISH с LSI ДНК-зондами, специфическими к 7 хромосоме, подтверждено происхождение *sSMC* из материала 7 хромосомы 47,XX,*del*(7)(q11.1q11.23),+mar.ish *del*(7)(q11.1q11.23)(ELN-,D7S486,D7S522+),+rea(7)(::q11.23::)(ELN+). Беременность была прервана в связи с пороками развития плода, которые были впоследствии подтверждены в патоморфологическом заключении.

Таким образом, принимая во внимание крайнюю вариабельность *mar*, при планировании диагностики и при проведении комплексной оценки полученных результатов необходимо учитывать все вероятные варианты строения *mar* и технические особенности используемых методов.

При планировании и анализе результатов FISH необходимо рассматривать следующие вероятные варианты строения *mar*: 1) центромера и последовательность ДНК *mar* имеет общее хромосомное происхождение, 2) в составе *mar* отсутствует классическая центромера, функцию которой выполняет нецентромера (не идентифицируется центромер-специфическими FISH ДНК-зондами), 3) комплексная *mar* – центромера и эухроматиновый клинически значимый материал имеют разное хромосомное происхождение.

Установленный добавочный эухроматиновый материал при проведении ХМА может быть результатом разных хромосомных аномалий: *sSMC*, дупликации, несбалансированной транслокации. Выявление нескольких добавочных CNV при проведении ХМА могут свидетельствовать о носительстве комплексной *mar* или нескольких *mar* хромосомах разного происхождения и структуры в одном кариотипе. Поэтому все установленные случаи CNV требуют локализации в кариотипе с помощью FISH.

При визуализации *mar* при СК, но отсутствии добавочной CNV при проведении ХМА необходимо учитывать разрешение метода ХМА в исследовании *mar*. В ряде исследований 40–84 % *mar* не были идентифицированы с помощью ХМА [1]. Ограничения ХМА заключаются в идентификации аномального сбалансированного состояния эухроматина (включая *r/del sSMC*), уровне мозаицизма (рекомендуется направление на ХМА при уровне мозаицизма более 50 %), особенностях разрешения в определении повторяющихся последовательностей прицентромерных районов, отсутствии идентификации центромерных районов хромосом, районов р-плеч AX, исследование ОРД (кроме SNParray). Исследование сателлитных последовательностей, которые часто входят в состав *mar* и могут составлять практически весь ее генетический материал, проводится с помощью FISH с ДНК-зондами, специфическими к р-плечам AX, или специальных технологий [7]. Необходимо также учитывать вероятность коррекции результатов ХМА уровнем мозаицизма (принципиальное значение в интерпретации три/тетрасомии 18p) и динамическим мозаицизмом (клеточные линии с разной структурой *mar*).

Одним из главных спорных вопросов остается определение влияния установленной *sSMC* непосредственно на нарушения репродуктивной функции у пациентов с бесплодием, которые могут быть вызваны также другими генетическими факторами. По данным литературы, в группах пациентов с бесплодием установлена

повышенная частота носительства sSMC, причем в 72 % случаев sSMC образованы из AX [8]. У мужчин с sSMC отмечаются нарушения сперматогенеза, у женщин аменорея, повторные выкидыши в раннем сроке, нарушение имплантации. Предполагаются несколько механизмов, лежащих в основе развития репродуктивных проблем – негативное влияние частичных трисомий генов за счет sSMC в патогенезе выкидышей раннего срока, межхромосомное влияние tag на процессы нерасхождения хромосом в мейозе, что может приводить к повышенной частоте анеуплоидных гамет; нарушение архитектоники хромосомного материала в ядре и нарушение механики веретена деления с последующим блоком мейоза и др. [8]. У таких пациентов вследствие отсутствия аномалий фенотипа можно рассматривать несколько вариантов генетического состава sSMC: содержит только сателлитную ДНК, трипло/тетранечувствительные гены, материал половых хромосом, эухроматин аутосомы, но критичные гены локализованы вблизи точек разрывов и повреждены в результате образования tag или инактивированы под действием близлежащего гетерохроматина, вариант r/del sSMC. Показано, что у 90 % пациентов с бесплодием sSMC не были выявлены при ХМА вследствие того, что состоят исключительно из гетерохроматинового материала (70 % случаев tag в этой группе пациентов), низкого уровня мозаицизма, варианта sSMC r/del [1, 2]. Поэтому у пациентов с нарушениями репродукции СК должно проводиться в качестве обязательного исследование хромосомной природы бесплодия.

Заключение. Маркерные хромосомы в контексте диагностики и генетического консультирования относятся к самой проблематичной патологии конституционального кариотипа. Маркерные хромосомы – это обобщенное определение структурных хромосомных aberrаций, которые крайне вариабельны по происхождению, генетическому материалу и клинической значимости. Стандартное кариотипирование в силу недостаточного разрешения для идентификации природы tag часто является первичной линией диагностики и выполняет лишь задачу выявления данной хромосомной аномалии. Сам по себе факт установления tag в кариотипе пациента не является подтверждением тех клинических особенностей пациента, в связи с которыми выполнен анализ кариотипа. При выявлении tag всегда требуется проведение дополнительных исследований для определения происхождения генетического материала.

В среднем в генетической лаборатории РНПЦ «Мать и дитя» устанавливается более 6–7 случаев tag в год. Многие случаи tag семейные, что обуславливает необходимость диагностики и оценки прогноза носительства данной хромосомной патологии для потомства. Учитывая проблемы в определении клинической значимости tag, существует востребованность в доступности генетических исследований для данной группы пациентов и информированности о современных подходах и методах диагностики. Каждый случай tag требует индивидуального подхода, как правило, с использованием ресурсов, выходящих за рамки рутинной работы цитогенетической лаборатории. Более того, необходимо учитывать не только результаты лабораторных генетических исследований пациента с tag (цитогенетические признаки tag, определение эухроматиновых и гетерохроматиновых локусов, анализ мозаицизма, исследование однородительской дисомии), но и данные клинического обследования пациента и исследования семейной родословной, исследования кариотипа родителей пациента, кариотипа абортированных или прерванных плодов и sibсов с пороками развития или задержкой умственного развития.

Отсутствие корректной диагностики маркерной хромосомы ставит перед специалистом цитогенетиком и врачом генетиком нерешаемую задачу в определении клинической значимости выявленной при кариотипировании хромосомной аномалии.

Литература

1. ChromosOmics – [Electronic resource] : Database. – Mode of access: <https://cs-tl.de/DB/CA/sSMC/0-Start.html>. – Date of access: 12.04.2024.
2. Лир, Т. Малые сверхчисленные маркерные хромосомы. Основы / Т. Лир. – Берлин: CPI Druckdiensleistungen GmbH, 2024. – 108 с.
3. Complex small supernumerary marker chromosomes – an update / T. Liehr [et al.] // Mol. Cytogenet. – 2013. – Mode of access: <https://doi.10.1186/1755-8166-6-46>. – Date of access: 14.08.2024.
4. 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.
5. 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.
6. Unique – [Electronic resource] : Rare Chromosome Disorder Support Group. – Mode of access: <https://rarechromo.org/>. – Date of access: 12.04.2024.
7. Thakur, J. Sequence, chromatin and evolution of satellite DNA [Electronic resource] / J. Thakur, J. Packiaraj, S. Henikoff // Int. J. Mol. Sci. – 2021. – V. 22 – Mode of access: <https://doi.org/10.3390/ijms22094309>. – Date of access: 24.06.2024.
8. Small Supernumerary Marker Chromosomes in Human Infertility / N. Armanet [et al.] // Cytogenet Genome Res. – 2015. – V. 146. – №1. – Mode of access: <https://doi.org/10.1159/000438718/>. – Date of access: 17.02.2022.

MARKER CHROMOSOMES IN THE CONSTITUTIONAL KARIOTYPE: DIAGNOSTIC PROBLEMS

Trebka E., Golovataya E.

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

The article discusses the problems of identifying, diagnosing, and assessing the clinical significance of marker chromosomes in the constitutional karyotype. Priority approaches in cytogenetic diagnostics are discussed, based on modern ideas about the mechanisms of formation, structure and main types of marker chromosomes, as well as the need for an integrated approach in diagnostics. Our own data on the effectiveness of standard karyotyping and molecular cytogenetic studies are presented.

Key words: marker chromosomes, sSMC, karyotype, mosaicism, uniparental disomy.

Поступила 15.09.2024

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 НН_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; 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 17

В авторской редакции

Ответственный редактор М.Г. Девялтовская
Компьютерная верстка Д.П. Синявский

Подписано в печать 26.12.2024. Формат 60х84/8.
Бумага офсетная. Печать офсетная.
Усл. печ. л. 58,13. Уч.-изд. л. 39,05.

Тираж 115 экз. Заказ 3873.
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