ISSN 2307-4795

СОВРЕМЕННЫЕ ПЕРИНАТАЛЬНЫЕ МЕДИЦИНСКИЕ ТЕХНОЛОГИИ В РЕШЕНИИ ПРОБЛЕМ ДЕМОГРАФИЧЕСКОЙ БЕЗОПАСНОСТИ



СБОРНИК НАУЧНЫХ ТРУДОВ
выпуск 18

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 18

Минск
2025

УДК [618+616–053.2] (082)

Настоящий сборник научных трудов состоит из публикаций, в которых изложены актуальные вопросы акушерства, гинекологии, педиатрии, неонатологии и медицинской генетики. Сборник включен в перечень научных изданий Республики Беларусь для опубликования результатов диссертационных исследований по медицинской отрасли науки, научные направления – акушерство и гинекология, педиатрия, генетика (https://vak.gov.by/index.php/node/4297). 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.,
Прибушеня О.В., д-р мед. наук, проф.,
Строгий В.В., д-р мед. наук, проф.,
Титова Н.Д., д-р мед. наук, проф.

© ГУ РНПЦ «Мать и дитя», 2025

СОДЕРЖАНИЕ

АКУШЕРСТВО И ГИНЕКОЛОГИЯ 10

ВАРИКОЗНОЕ РАСШИРЕНИЕ ВЕН ТАЗА У ЖЕНЩИН: СОВРЕМЕННЫЙ ВЗГЛЯД НА ПРОБЛЕМУ
Арестова И.М., Прусакова О.И., Слепцова В.А., Артюхова Н.А. 10

СРАВНИТЕЛЬНЫЙ АНАЛИЗ НАИБОЛЕЕ ЧАСТО ВСТРЕЧАЕМЫХ ВОЗБУДИТЕЛЕЙ ВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ ОРГАНОВ МАЛОГО ТАЗА В РЕСПУБЛИКЕ БЕЛАРУСЬ И КИТАЙСКОЙ НАРОДНОЙ РЕСПУБЛИКЕ
Белуга М.В., Курлович И.В., Сталыбко А.С., Блыга З.В., Сяо Ли, Мао Женгвей 14

АНАЛИЗ ФАКТОРОВ, ВЛИЯЮЩИХ НА ТЕЧЕНИЕ И ИСХОД ХИРУРГИЧЕСКОГО ЛЕЧЕНИЯ ОСТРОГО АППЕНДИЦИТА У БЕРЕМЕННЫХ
Бовтюк Н.Я., Дудко А.А., Зновец Т.В., Анисова Н.С., Острожинский Я.А., Желенговская М.Н. 18

ФЕНОТИПИЧЕСКИЕ ПРИЗНАКИ НЕСОСТОЯТЕЛЬНОСТИ ПОСЛЕОПЕРАЦИОННОГО РУБЦА МАТКИ У БЕРЕМЕННЫХ ЖЕНЩИН
Быховцова И.В. 22

ПРОГНОСТИЧЕСКАЯ ЦЕННОСТЬ ДАННЫХ СУТОЧНОГО МОНИТОРИРОВАНИЯ АРТЕРИАЛЬНОГО ДАВЛЕНИЯ В РАЗВИТИИ ПОЗДНЕЙ ПРЕЭКЛАМПСИИ У ЖЕНЩИН С ГИПЕРТЕНЗИВНЫМИ РАССТРОЙСТВАМИ
Васильев С.А., Виктор С.А., Курлович И.В., Ващилина Т.П., Демидова Р.Н., Ковалькова Е.В., Быкова И.В. 27

АКУШЕРСКИЕ И ПЕРИНАТАЛЬНЫЕ ИСХОДЫ ПРИ ПРЕЖДЕВРЕМЕННОМ РАЗРЫВЕ ПЛОДНЫХ ОБОЛОЧЕК В СРОКЕ БЕРЕМЕННОСТИ 154–196 ДНЕЙ
Васильев С.А., Курлович И.В., Семенчук В.Л., Сушкова О.С., Ващилина Т.П., Виктор С.А., Русецкая В.М., Васильева Е.Н., Иодко А.В. 35

ОСОБЕННОСТИ ФУНКЦИОНАЛЬНОГО СОСТОЯНИЯ ТРОМБОЦИТОВ У БЕРЕМЕННЫХ ЖЕНЩИН ПОСЛЕ ЭКСТРАКОРПОРАЛЬНОГО ОПЛОДОТВОРЕНИЯ С УГРОЗОЙ САМОПРОИЗВОЛЬНОГО ВЫКИДЫША В ПЕРВОМ ТРИМЕСТРЕ
Ващилина Т.П., Зубовская Е.Т., Панкратова О.А., Рубахова Н.Н. 43

ЭКТОПИЧЕСКАЯ БЕРЕМЕННОСТЬ: СОВРЕМЕНЫЕ ВОЗМОЖНОСТИ ЛЕЧЕНИЯ
Вербицкая М.С., Шостак В.А., Подрезенко Е.Ф., Савицкая В.М., Савченко Д.А. 49

МОЛЕКУЛЯРНЫЕ МАРКЕРЫ ЭФФЕКТИВНОСТИ ТЕРАПИИ ПРЕЭКЛАМПСИИ: ПЕРСПЕКТИВЫ МЕТАБОЛОМНОГО АНАЛИЗА ПЛАЗМЫ КРОВИ
Ганчар Е.П. 54

АНТЕНАТАЛЬНАЯ ГИБЕЛЬ ОДНОГО ПЛОДА ПРИ ДИХОРИАЛЬНОЙ ДИАМНИОТИЧЕСКОЙ ДВОЙНЕ В 25 НЕДЕЛЬ БЕРЕМЕННОСТИ: ПЕРИНАТАЛЬНЫЕ ИСХОДЫ И МАТЕРИНСКИЕ ОСЛОЖНЕНИЯ (КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ)
Ганчар Е.П., Гутикова Л.В., Зверко В.Л., Кузьмич И.И., Колесникова Т.А., Пашенко Е.Н..... 64

ВАГИНАЛЬНАЯ МИКРОБИОТА У ПАЦИЕНТОК С ВПЧ-АССОЦИИРОВАННЫМ ЦЕРВИЦИТОМ
Гришкевич А.Н., Котова Г.С., Яновская Е.О. ..... .75

РАСЧЕТ ЭКОНОМИЧЕСКОЙ ЭФФЕКТИВНОСТИ МЕТОДА МЕДИЦИНСКОЙ ПРОФИЛАКТИКИ НЕВЫНАШИВАНИЯ БЕРЕМЕННОСТИ У ЖЕНЩИН С СОЧЕТАННОЙ ГИНЕКОЛОГИЧЕСКОЙ ПАТОЛОГИЕЙ: ЭНДОМЕТРИОЗ И МИОМА МАТКИ В РЕПРОДУКТИВНОМ ВОЗРАСТЕ
Гутикова Л.В., Кухарчик Ю.В., Павловская М.А. 81

ХРОНИЧЕСКИЙ ЭНДОМЕТРИТ: ВЗГЛЯД С ПОЗИЦИЙ ДОКАЗАТЕЛЬНОЙ МЕДИЦИНЫ
Жуковская С.В. 88

УРОСЕПСИС ВО ВРЕМЯ БЕРЕМЕННОСТИ
Капора Т.Ч., Курлович И.В., Бурьяк Д.В., Виктор С.А., Зубовская Е.Т., Демидова Р.Н. 97

УЛЬТРАЗВУКОВАЯ ДИАГНОСТИКА СОСТОЯНИЯ ФАСЦИАЛЬНО-МЫШЕЧНЫХ СТРУКТУР В ПОСЛЕРОДОВОМ ПЕРИОДЕ
Корбут И.А., Будюхина О.А. 104

ФУНКЦИОНАЛЬНЫЕ ОГРАНИЧЕНИЯ И КАЧЕСТВО ЖИЗНИ У БЕРЕМЕННЫХ СО СКОЛИОЗОМ
Кручинская А.Н., Небышинец Л.М. 109

ОЦЕНКА СОСТОЯНИЯ ЗДОРОВЬЯ И КАЧЕСТВА ЖИЗНИ ПАЦИЕНТОВ НА ЭТАПЕ ПРЕДОПЕРАЦИОННОЙ ПОДГОТОВКИ К МИОМЭКТОМИИ
Кухарчик Ю.В. 114

ГЕНИТАЛЬНЫЙ ПРОЛАПС У ЖЕНЩИН РЕПРОДУКТИВНОГО ВОЗРАСТА: ФАКТОРЫ РИСКА И АССОЦИИРОВАННЫЕ С НИМИ МЕРЫ ПРОФИЛАКТИКИ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)
Лазута Г.С., Гурин А.Л. 122

КЛИНИЧЕСКАЯ ТОПОГРАФИЯ НИЖНЕГО СЕГМЕНТА
Малевич Ю.К. 126

ЦЕРВИКАЛЬНАЯ ИНТРАЭПИТЕЛИАЛЬНАЯ НЕОПЛАЗИЯ ТЯЖЕЛОЙ СТЕПЕНИ В СОЧЕТАНИИ СО ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫМ ЗАБОЛЕВАНИЕМ У ЖЕНЩИН МОЛОДОГО ВОЗРАСТА: КЛИНИЧЕСКИЕ СЛУЧАИ
Марковская Т.В. 130

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ У ПАЦИЕНТКИ С ИНФАРКТОМ МИОКАРДА ВО ВРЕМЯ БЕРЕМЕННОСТИ
Михалевич С.И., Недень Л.Ч., Рубахова Н.Н., Лемешевская Т.В., Креер С.А. 135

РОДОРАЗРЕШЕНИЯ ЖЕНЩИН С КОРРЕКЦИЕЙ ИСТМИКО-ЦЕРВИКАЛЬНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ МЕТОДОМ ВАГИНАЛЬНОГО СЕРКЛЯЖА ТЕСЬМОЙ
Мицкевич Е.А., Харленок В.И., Вашневская Е.В., Данилович С.С., Пуляров А.Г., Семукова О.С. 139

ФАКТОРЫ РИСКА И ПРИЧИНЫ НЕРАЗВИВАЮЩЕЙСЯ БЕРЕМЕННОСТИ
Можейко Л.Ф., Веремеева О.П. 146

ОСОБЕННОСТИ ПРЕЭКЛАМПСИИ В ПОСТКОВИДНЫЙ ПЕРИОД
Недосейкина М.С. 150

БЕРЕМЕННОСТЬ ПРИ СИНДРОМЕ СВАЙЕРА: КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ
Пересада О.А., Котова Г.С., Гришкевич А.Н., Габдуллина К.И., Барсуков А.Н., Зновец Т.В., Шереметьева Л.З., Дашкевич Ю.И. 156

ДИАГНОСТИЧЕСКАЯ ЦЕННОСТЬ РАСШИРЕННОЙ КОЛЬПОСКОПИИ В ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНОЙ ДИАГНОСТИКЕ ЦЕРВИКАЛЬНЫХ ИНТРАЭПИТЕЛИАЛЬНЫХ ПЛОСКОКЛЕТОЧНЫХ ПОРАЖЕНИЙ
Пинчук Т.В. 164

РЕАЛИЗАЦИЯ РЕПРОДУКТИВНОЙ ФУНКЦИИ У ЖЕНЩИН С СИНДРОМОМ ПОЛИКИСТОЗНЫХ ЯИЧНИКОВ
Савицкая В.М., Коршикова Р.Л., Сидоренко В.Н., Акулич Н.С., Вербицкая М.С. 175

КОМПЛЕКСНЫЙ МЕТОД ОПРЕДЕЛЕНИЯ ГОТОВНОСТИ К РОДАМ
Тесакова М.Л. 181

ОПТИЧЕСКАЯ ПЛОТНОСТЬ ЦЕРВИКАЛЬНОЙ СЛИЗИ КАК МАРКЕР АКТИВНОСТИ ЛОКАЛЬНОГО ПРЕЛИМИНАРНОГО ВОСПАЛЕНИЯ ПЕРЕД ИНДУКЦИЕЙ РОДОВ
Тесакова М.Л. 187

ОЦЕНКА ФАКТОРОВ РИСКА РАЗВИТИЯ РАКА ЭНДОМЕТРИЯ
Тихонович Е.В. 192

ПАХОВЫЙ ЭНДОМЕТРИОЗ: ОСОБЕННОСТИ УЛЬТРАСОНОГРАФИИ И АЛГОРИТМ ДИАГНОСТИКИ
Турок И.В. 196

НЕОНАТОЛОГИЯ И ПЕДИАТРИЯ..... 205

THE CURRENT SITUATION AND FUTURE OF ADOLESCENT HEALTH WORK IN CHINA
Jiao Fuyong 205

РАННЯЯ НЕОНАТАЛЬНАЯ ИНФЕКЦИЯ: ОСОБЕННОСТИ ПСИХОНЕВРОЛОГИЧЕСКОГО РАЗВИТИЯ ДЕТЕЙ
Артамонова О.В., Девялтовская М.Г., Терешкович Н.В. 210

ЭНДОСКОПИЧЕСКАЯ ДИАГНОСТИКА ЦЕЛИАКИИ У ДЕТЕЙ: СОВРЕМЕННЫЕ СТАНДАРТЫ И НОВЫЕ ТЕХНОЛОГИИ
Белявская С.В., Жук С.Н., Жуковская С.Е. 217

СТЕРОИДНАЯ ПРОФИЛАКТИКА РЕСПИРАТОРНОГО ДИСТРЕССА ПЛОДА: ВЛИЯНИЕ НА КЛИНИКО-ЛАБОРАТОРНЫЙ СТАТУС НЕДОНОШЕННЫХ НОВОРОЖДЕННЫХ
Бойдак М.П., Прилуцкая В.А., Васильев С.А., Пристром И.Ю., Король-Захаревская Е.Л. 223

ИНФОРМИРОВАННОСТЬ РОДИТЕЛЕЙ О ТУБЕРКУЛЕЗЕ ПРИ ОБРАЩЕНИИ ДЕТЕЙ ЗА МЕДИЦИНСКОЙ ПОМОЩЬЮ
Глушаков И.А., Тяпкина Д.А., Амирова З.Р. 229

ПОКАЗАТЕЛИ СИСТЕМНОГО ВОСПАЛЕНИЯ У ДЕТЕЙ ПРИ ЭФФЕКТИВНОМ ЛЕЧЕНИИ ТУБЕРКУЛЕЗА ОРГАНОВ ДЫХАНИЯ
Горбач Л.А. 233

ПОКАЗАТЕЛИ СИСТЕМНОГО ВОСПАЛЕНИЯ У ДЕТЕЙ С ПРОГРЕССИРОВАНИЕМ ЛАТЕНТНОЙ ТУБЕРКУЛЕЗНОЙ ИНФЕКЦИИ В АКТИВНЫЙ ТУБЕРКУЛЕЗ
Горбач Л.А., Глушаков И.А. 241

ГЕМОДИНАМИЧЕСКИЕ ПОКАЗАТЕЛИ У ЗДОРОВЫХ НОВОРОЖДЕННЫХ ДЕТЕЙ В РАННЕМ НЕОНАТАЛЬНОМ ПЕРИОДЕ: ОБСЕРВАЦИОННОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ
Дегтярева Е.В., Лемешко Ю.И., Вавринюк Е.О. 246

ВРОЖДЕННЫЕ СИНДРОМЫ В КЛИНИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ ПЕДИАТРА
Долидович Е.Ю., Хамидуллина Ю.М., Паюк И.И., Логинова И.А., Устинович А.А., Альферович Е.Н., Саркисян Н.В., Хотько В.С. 256

ЗАПОРЫ У ДЕТЕЙ С РАССТРОЙСТВАМИ АУТИСТИЧЕСКОГО СПЕКТРА
Дунаева Е.И., Акиншева О.Н. 259

ОПЫТ ПРОВЕДЕНИЯ НЕПРЕРЫВНОЙ ПОЧЕЧНО-ЗАМЕСТИТЕЛЬНОЙ ТЕРАПИИ У НОВОРОЖДЕННОГО РЕБЕНКА ПОСЛЕ ТЯЖЕЛОЙ АСФИКСИИ ПРИ РОЖДЕНИИ, ОСЛОЖНЕННОЙ ОСТРЫМ ПОЧЕЧНЫМ ПОВРЕЖДЕНИЕМ
Замореева А.А., Степаненко Н.П., Крастелёва И.М. 266

ДИАГНОСТИКА ОСЛОЖНЕНИЙ ГНОЙНО-НЕКРОТИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЙ НИЖНИХ ДЫХАТЕЛЬНЫХ ПУТЕЙ У ДЕТЕЙ
Заполянский А.В., Малашенко Н.М., Мараховская П.К. 271

ОСОБЕННОСТИ СИСТЕМЫ ГЕМОСТАЗА В ДЕТСКОМ ВОЗРАСТЕ (ОБЗОР ЛИТЕТАРУРЫ)
Зубовская Е.Т., Устинович Ю.А., Блыга З.В., Пашкевич Л.Н., Бобович А.А., Лебедько А.А. 283

АНОРЕКТАЛЬНЫЕ ПОРОКИ РАЗВИТИЯ: ОПЫТ 10 ЛЕТ
Кандратьева О.В., Заполянский А.В., Коростелев О.Ю. 298

КРИТИЧЕСКИЕ ВРОЖДЕННЫЕ ПОРОКИ СЕРДЦА У НОВОРОЖДЕННЫХ
Крастелёва И.М., Назарова В.Ю., Берестень С.А. 307

АНАЛИЗ КЛИНИЧЕСКИХ СЛУЧАЕВ ПОСТНАТАЛЬНОЙ ГЕНЕРАЛИЗОВАННОЙ ЦМВИ У ДОНОШЕННОГО И НЕДОНОШЕННОГО РЕБЕНКА
Кривенок Д.В. , Артемчик Т.А. , Симаченко О.В. , Романова О.Н. 315

КЛИНИЧЕСКАЯ ЗНАЧИМОСТЬ ТРОМБОЭЛАСТОГРАФИЧЕСКОГО ТЕСТА С ГЕПАРИНАЗОЙ В ИНТЕГРИРОВАННОЙ ОЦЕНКЕ НЕОНАТАЛЬНОГО ГЕМОСТАЗА
Лемешко Ю.И., Сущевский А.Б. 321

ВРОЖДЕННАЯ ПАРВОВИРУСНАЯ ИНФЕКЦИЯ У НЕДОНОШЕННОГО НОВОРОЖДЕННОГО РЕБЕНКА (КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ)
Лемешко Ю.И., Сущевский А.Б., Дегтярева Е.В., Кузьмина А.А., Трофимов А.И. 327

ДИАГНОСТИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ МЕТАБОЛИЧЕСКОГО СИНДРОМА У ДЕТЕЙ
Михно А.Г. 333

ИНТРААБДОМИНАЛЬНАЯ ГИПЕРТЕНЗИЯ В КОНТЕКСТЕ ОПРЕДЕЛЕНИЯ ХИРУРГИЧЕСКОЙ ТАКТИКИ ЛЕЧЕНИЯ ВРОЖДЕННЫХ ПОРОКОВ РАЗВИТИЯ ПЕРЕДНЕЙ БРЮШНОЙ СТЕНКИ
Новосельцева Ю.А., Заполянский А.В 338

ВЛИЯНИЕ ПРИЕМА ПЕРОРАЛЬНОГО ХОЛЕКАЛЬЦИФЕРОЛА НА ОБЕСПЕЧЕННОСТЬ ВИТАМИНОМ D У НЕДОНОШЕННЫХ ДЕТЕЙ
Парамонова Н.С., Синица Л.Н. 348

ХАРАКТЕРИСТИКА ОКСИДАТИВНОГО СТАТУСА У ДЕТЕЙ С ПНЕВМОНИЕЙ
Парфёнова И.В. 354

ОЦЕНКА ФУНКЦИОНАЛЬНОГО СОСТОЯНИЯ ГЕПАТОБИЛИАРНОЙ СИСТЕМЫ И ЭКЗОКРИННОЙ ФУНКЦИИ ПОДЖЕЛУДОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ У ДОНОШЕННЫХ НОВОРОЖДЕННЫХ ОТ МАТЕРЕЙ С РАЗЛИЧНЫМИ ТИПАМИ САХАРНОГО ДИАБЕТА
Пивченко Т.П. 358

ИЗМЕНЕНИЯ СО СТОРОНЫ СЕРДЦА И СОСУДОВ У ДЕТЕЙ С ХРОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ ПОЧЕК (ПО ДАННЫМ ЛАБОРАТОРНЫХ И ИНСТРУМЕНТАЛЬНЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ)
Прохорова И.С., Козыро И.А. 363

РЕТИНОПАТИИ НЕДОНОШЕННЫХ: АНАЛИЗ ЭФФЕКТИВНОСТИ ВСПОМОГАТЕЛЬНЫХ МЕТОДОВ ВЫХАЖИВАНИЯ НА РАЗВИТИЕ И ПРОТЕКАНИЕ ПАТОЛОГИИ
Рубис Л.В., Ключинская Л.В., Гончарова Е.В. 370

ТРАЕКТОРИИ РАЗВИТИЯ НЕДОНОШЕННЫХ ДЕТЕЙ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)
Симченко А.В., Крастелева И.М., Ткаченко В.С. 375

ДИЕТОТЕРАПИЯ ФЕНИЛКЕТОНУРИИ У ДЕТЕЙ: ВЛИЯНИЕ НА РОСТ, СОСТОЯНИЕ ЗДОРОВЬЕ И НЕЙРОКОГНИТИВНОЕ РАЗВИТИЕ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)
Симченко А.В., Крастелева И.М., Судновская К.А. 380

АНТИМИКРОБНАЯ РЕЗИСТЕНТНОСТЬ ВОЗБУДИТЕЛЕЙ ИНФЕКЦИЙ, СВЯЗАННЫХ С ОКАЗАНИЕМ МЕДИЦИНСКОЙ ПОМОЩИ, У ДЕТЕЙ В ОТДЕЛЕНИИ РЕАНИМАЦИИ: РЕЗУЛЬТАТЫ РЕТРОСПЕКТИВНОГО ИССЛЕДОВАНИЯ
Степаненко Н. П., Марковский В. О., Говор В. А., Крастелева И.М. 386

ПСИХОНЕВРОЛОГИЧЕСКОЕ РАЗВИТИЕ ДЕТЕЙ С ГЕМОЛИТИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ ПЛОДА И НОВОРОЖДЕННОГО, ПЕРЕНЕСШИХ ВНУТРИУТРОБНОЕ ВНУТРИСОСУДИСТОЕ ПЕРЕЛИВАНИЕ КРОВИ
Чувак В.В., Девялтовская М.Г. 390

МЕДИЦИНСКАЯ ГЕНЕТИКА 395

УЛЬТРАЗВУКОВАЯ ОЦЕНКА СТРУКТУР ЛИЦА ПЛОДА В 1 ТРИМЕСТРЕ БЕРЕМЕННОСТИ. МАРКЕРЫ ХРОМОСОМНОЙ ПАТОЛОГИИ И ИХ РОЛЬ В ДИАГНОСТИКЕ ЗАБОЛЕВАНИЙ ПЛОДА
Главацкая Е.Н. 395

СИНДРОМ МИКРОЦЕФАЛИИ-КАПИЛЛЯРНЫХ МАЛЬФОРМАЦИЙ, ОБУСЛОВЛЕННЫЙ ПАТОГЕННЫМ ВАРИАНТОМ ГЕНА STAMBP (КРАТКИЙ ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ И СОБСТВЕННЫЙ СЛУЧАЙ)
Голубева С.В., Зобикова О.Л. 404

ИММУНОЛОГИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ СИНДРОМА CHARGE (НА ПРИМЕРЕ ДВУХ КЛИНИЧЕСКИХ НАБЛЮДЕНИЙ)
Зобикова О.Л., Наумчик И.В., Полякова Е.А., Хурс О.М. 409

КЛИНИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА БЕРЕМЕННЫХ ПРИ МНОГОВОДИИ, ОБУСЛОВЛЕННОМ ВРОЖДЕННЫМИ И НАСЛЕДСТВЕННЫМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ ПЛОДА
Карбанович В.О., Прибушеня О.В. 413

ИСХОДЫ БЕРЕМЕННОСТИ ПРИ МНОГОВОДИИ, ОБУСЛОВЛЕННОМ ВРОЖДЕННЫМИ И НАСЛЕДСТВЕННЫМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ ПЛОДА
Карбанович В.О., Прибушеня О.В., Белуга М.В. 421

ОРГАНИЗАЦИОННЫЕ И ПРАВОВЫЕ ОСНОВЫ ФОРМИРОВАНИЯ БИОРЕСУРСНЫХ КОЛЛЕКЦИЙ БИОЛОГИЧЕСКИХ ОБРАЗЦОВ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)
Котова С.А., Субоч К.В., Прибушеня О.В. 432

АНАЛИЗ ПОПУЛЯЦИОННОЙ ЧАСТОТЫ ВРОЖДЕННЫХ ПОРОКОВ РАЗВИТИЯ ЖКТ У НОВОРОЖДЕННЫХ В РЕСПУБЛИКЕ БЕЛАРУСЬ
Лазаревич А.А., Бовтюк Н.Я. 436

СИНДРОМ АКРОЦЕФАЛОСИНДАКТИЛИИ У ПЛОДА II ТРИМЕСТРА С АГЕНЕЗИЕЙ МОЗОЛИСТОГО ТЕЛА, ДИАФРАГМАЛЬНОЙ ГРЫЖЕЙ И АТРЕЗИЕЙ АНУСА
Новикова И.В., Ковалев С.И., Гусина А.А., Пашук С.Н., Крицкая Т.М. 444

МУТАЦИЯ В ГЕНЕ GLI3 КАК ПРИЧИНА СИНДРОМА ГРЕЙГА. ОПИСАНИЕ КЛИНИЧЕСКОГО СЛУЧАЯ
Пашук С.Н., Гусина А.А., Зобикова О.Л. 453

АНАЛИЗ ПОДХОДОВ К ПРЕНАТАЛЬНОЙ ДИАГНОСТИКЕ ХРОМОСОМНЫХ БОЛЕЗНЕЙ В РЕСПУБЛИКЕ БЕЛАРУСЬ И ВЛИЯНИЕ НА МЛАДЕНЧЕСКУЮ СМЕРТНОСТЬ
Прибушеня О.В., Наумчик И.В., Лазаревич А.А., Головатая Е.И., Главацкая К.Н. 458

СПЕКТР МУТАЦИЙ BRCA1 И BRCA2 ГЕНОВ ПРИ ПОЛИНЕОПЛАЗИИ У ЖЕНЩИН С ОВАРИАЛЬНОЙ КАРЦИНОМОЙ
Савоневич Е.Л. 471

ТУБЕРОЗНЫЙ СКЛЕРОЗНЫЙ КОМПЛЕКС: СОВРЕМЕННЫЙ ВЗГЛЯД НА ДИАГНОСТИКУ И ЛЕЧЕНИЕ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)
Субоч К.В. 479

МИТОХОНДРИАЛЬНАЯ ЭНЦЕФАЛОПАТИЯ, ОБУСЛОВЛЕННАЯ ДЕФИЦИТОМ БЕЛКА TANGO2
Шалькевич Л.В., Зобикова О.Л., Богданович И.П., Богданович А.И., Лебедева С.К. 487

ФЕНИЛКЕТОНУРИЯ У ЖЕНЩИН: ГЕНЕТИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ, ПРИВЕРЖЕННОСТЬ ТЕРАПИИ И РЕПРОДУКТИВНЫЕ ИСХОДЫ (РЕТРОСПЕКТИВНЫЙ АНАЛИЗ)
Юркевич Т.Ю., Прибушеня О.В. 491

ПРАВИЛА ДЛЯ АВТОРОВ..... 495

АКУШЕРСТВО И ГИНЕКОЛОГИЯ

УДК 616.15-007.64:616.718.19
https://doi.org/10.63030/2307-4795/2025.18.A.01

ВАРИКОЗНОЕ РАСШИРЕНИЕ ВЕН ТАЗА У ЖЕНЩИН: СОВРЕМЕННЫЙ ВЗГЛЯД НА ПРОБЛЕМУ

Арестова И.М., Прусакова О.И., Слепцова В.А., Артюхова Н.А.

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

Резюме. В статье представлен обзор литературы, посвященный проблеме варикозного расширения вен таза у женщин, современным подходам к диагностике и лечению, а также роли данного состояния в генезе хронической тазовой боли.

Ключевые слова: варикозное расширение вен таза, синдром хронической тазовой боли.

Введение. Согласно определению Европейской ассоциации урологов (European Association of Urology), синдром хронической тазовой боли – это наличие постоянных или повторяющихся эпизодов боли в области таза, длящихся 6 месяцев и более и связанных с симптомами дисфункции нижнего отдела мочевыделительного тракта, нарушением половой функции, кишечной или гинекологической дисфункцией в отсутствии доказательств инфекционного заболевания или какой-либо другой верифицированной патологии [1]. В клинической практике бывает достаточно сложно определить первопричину и патогенез возникновения болевого синдрома у конкретной пациентки, что часто требует привлечения мультидисциплинарной бригады специалистов для дифференциальной диагностики между ноцицептивным, невропатическим и ноципластическим компонентами боли. Для стандартизации ведения пациентов с синдромом хронической тазовой боли была разработана классификация UPOINT, которая группирует описанные жалобы и симптомы по шести категориям: U (урологические), P (психосоциальные), O (органно-специфические), I (инфекционные), N (неврологические), T (опухолевые) [2].

Одним из распространенных и часто плохо диагностируемых этиологических факторов синдрома хронической тазовой боли является варикозная болезнь таза. Частота данной патологии, как причины болевого синдрома, по разным данным достигает от 5 до 80 % и наиболее часто встречается в репродуктивном возрасте [3].

Цель работы – провести обзор и сравнительный анализ существующих методов диагностики и лечения варикозного расширения вен таза, определить место варикозной болезни таза в генезе хронической тазовой боли.

Материалы и методы. В литературный обзор включены статьи по применению различных методов диагностики и коррекции варикозной болезни вен таза у женщин, опубликованные в системах Pubmed, Cochrane, National Library of Medicine, журналах «Российский вестник акушера-гинеколога», «Медицинские аспекты здоровья женщины», «Флебология», «Ангиология и сосудистая хирургия» с января 2009 по сентябрь 2025 года на русском и английском языках.

Результаты и их обсуждение. Варикозная болезнь таза – заболевание, характеризующееся расширением внутритазовых вен (параметральных, маточных, аркуатных, яичниковых/гонадных/овариальных, внутренних срамных, запирательных, нижних ягодичных) с рефлюксом крови по ним. Еще в 1907 году российский ученый и врач В.Ф. Снегирев отмечал роль венозного полнокровия тазовых сплетений в формировании болевого синдрома, называя возникающие боли «плеторическими» [4]. В 1974 году O. Craig и J.T. Hobbs впервые предложили алгоритм диагностики варикозной болезни вен малого таза, включающий лапароскопию и рентгеноконтрастную флебографию, и применили новый термин, получивший широкое распространение в клинической практике, – «pelvic congestion syndrome» (синдром тазового венозного полнокровия) [5]. Несмотря на внедрение широкого спектра лучевых и эндоваскулярных методов визуализации, в настоящее время проблема диагностики варикозной болезни таза все еще остается актуальной из-за неспецифичности ее клинических проявлений.

Основным этиологическим фактором, способствующим развитию данной патологии венозного русла, является беременность, что напрямую связано с изменениями, происходящими в этот период в организме женщины. Большое значение имеют механический фактор (сдавление магистральных вен забрюшинного пространства беременной маткой), а также гормональный (увеличения уровня прогестерона, снижающего тонус сосудистой стенки) [6]. К другим причинам развития варикозного расширения вен малого таза относится дисплазия соединительной ткани, заболевания, приводящие к повышению внутрибрюшного давления (заболевания дыхательной системы, хронические запоры и др.), тяжелый физический труд, гинекологические заболевания (воспалительные заболевания органов малого таза, эндометриоз, пролапс гениталий и др.), способствующие возникновению венозной гипертензии, дилатации сосудов и недостаточности клапанного аппарата.

Важным для клинической практики вопросом остается выбор единого подхода к классификации варикозной болезни таза и системы формулировки диагноза. Наиболее широкое распространение получила классификация Ассоциации флебологов России (АФР), стратифицирующая пациентов на группы в зависимости от клинических проявлений варикозной болезни, от течения заболевания, а также от распространенности поражения тазовых вен. Кроме того, по данным АФР, в отдельную группу выделяются такие состояния, как аорто-мезентериальная компрессия (феномен и синдром щелкунчика), а также компрессионный стеноз левой общей подвздошной вены (синдром Мея-Тернера). В 2021 году Meissner M.H. и соавторы предложили SVP-классификацию заболеваний тазовых вен (The Symptoms-Varices-Pathophysiology classification), включающую в себя три домена – симптомы (Symptoms, S), варикозное расширение (Varices, V) и патофизиологию (Pathophysiology, P) [7].

Наиболее значимыми сведениями в диагностике варикозного расширения вен таза являются сбор анамнеза с целью выявления этиологических факторов, клиническое и инструментальное обследование пациенток. Клинические признаки варикозной болезни таза включают хроническую тазовую боль, усиливающуюся при ортостатических нагрузках, половом акте, нарушения менструального цикла, расстройства мочеиспускания, а также варикозное расширение вен наружных половых органов и нижних конечностей. Скрининговым методом диагностики варикозной болезни малого таза является ультразвуковое ангиосканирование вен малого таза с использованием трансабдоминального (для визуализации яичниковых, подвздошных, нижней полой и почечных вен) и трансвагинального датчиков (для визуализации вен параметрия, гроздевидных сплетений и аркуатных вен) [8].

Также для оценки проходимости вен, определения рефлюкса и выявления коллатерализации кровотока возможно применение рентгеноконтрастной флебографии, являющейся «золотым стандартом» диагностики варикозного расширении вен таза. Кроме того, с целью более точного определения степени стеноза наряду с ней возможно проведение внутрисосудистого ультразвукового исследования. Высокая чувствительность данного метода (до 90 %) позволяет с высокой точностью выявлять нетромботические стенозы подздошных вен, однако неточности диагностики могут быть связаны

с акустическим затенением от кальцинированной стенки близлежащей артерии, искажениями, возникающими в извитых сосудах [9].

Наиболее перспективными методами диагностики в настоящее время являются магнитно-резонансная томография и мультиспиральная компьютерная ангиография вследствие возможности получения детализированных изображений и высококачественных срезов, а также улучшенной визуализации мелких сосудов. Следует отметить, что критерием поражения вен малого таза является не только их патологическое увеличение, но и наличие рефлюкса крови.

Что касается вопросов терапии варикозной болезни таза, важно отметить, что основными задачами лечения являются купирование клинических проявлений, устранение факторов риска, нормализация гемодинамики в венозных бассейнах малого таза, купирование воспалительных реакций, а также улучшение качества жизни пациенток. Рекомендации по изменению образа жизни должны быть связаны, в первую очередь, с нормализацией индекса массы тела, разъяснением необходимости отказа от курения и приема гормональных контрацептивов, увеличением количества пищевых волокон в суточном рационе, а также со снижением ортостатических нагрузок.

В современной медицинской литературе отсутствуют четко сформулированные показания к консервативному лечению варикозной болезни таза, а также алгоритм дальнейшего ведения пациенток, у которых данная терапия не имела успеха. Консервативная терапия является первичным этапом лечения пациенток с расширением и рефлюксом крови по тазовым и гонадным венам после выявления данного состояния с применением ультразвуковых и рентгеноконтрастных исследований. Однако Гаврилов С.Г. и Турищева О.О. в своем исследовании отмечают, что пациентам с клапанной недостаточностью целесообразно вместо медикаментозной коррекции выполнять хирургическое вмешательство на яичниковых венах, так как другие способы лечения либо незначительно улучшают самочувствие пациенток, либо вообще не оказывают никакого влияния на течение заболевания [10]. Тем не менее в современную клиническую практику прочно вошли лекарственные препараты, обладающие венотонизирующей, противовоспалительной и аналгезирующей активностью, что обусловливает их широкое применение у пациентов с варикозным расширением вен таза. Гаврилов С.Г. и соавторы в своем исследовании доказали высокую эффективность микронизированной фракции диосмина в купировании клинических симптомов варикозной болезни таза и значительном снижении выраженности хронической тазовой боли через 2–4 недели от начала флеботропного лечения [10]. M. Simsek и соавторы также отмечают достоверное снижение симптомов тазового полнокровия у пациенток на фоне приема диосмина (с 9,3±1,1 до 4,2±1,4) [11]. В многочисленных работах, посвященных купированию хронической тазовой боли, указывается на возможность применения нестероидных противовоспалительных средств, однако с целью исключения побочных эффектов необходимо ограничить длительность использования данных препаратов 5–7 днями. Стоит также отметить, что в исследовании Shokeir T. упоминается об уменьшении клинических симптомов у пациентов с варикозным расширением вен таза при подкожном использовании гормонального контрацептива импланона в течение 12 месяцев [12], однако при назначении гормональной терапии данной категории пациентов важно учитывать их выраженное влияние на тромбогенный потенциал крови.

Значимость компрессионного лечения при венозной патологии часто упоминается в медицинской литературе, однако отсутствуют многоцентровые рандомизированные клинические испытания, которые бы доказали взаимосвязь между ношением компрессионного трикотажа на нижних конечностях и улучшением венозного оттока из органов малого таза.

При неэффективности фармакотерапии в купировании клинических симптомов варикозной болезни таза рекомендуется рассмотреть вариант хирургического лечения. Благодаря широкому распространению малоинвазивных технологий, некоторые интервенции могут быть выполнены уже на этапе диагностики варикозного расширения вен таза (склеротерапия, эндоваскулярная эмболизация гонадных вен). Для эндоваскулярной эмболизации гонадных вен рекомендовано применение металлических

микроспиралей, жидких и пенных форм флебосклерозирующих препаратов и цианакрилатного клея [6].

В качестве варианта хирургического лечения активно применяется резекция гонадных вен за счет эффективного устранения рефлюкса в данных сосудах и минимизации развития рецидивов заболевания. Транспозицию левой почечной вены используют для лечения пациенток с синдромом щелкунчика, почечной симптоматикой (болевой синдром, гематурия, протеинурия) и/или левосторонней почечной гипертензией (РКГ >3 мм рт. ст.). Гонадно-илиакальное шунтирование применяется в качестве альтернативы транспозиции левой почечной вены у пациенток с изолированно встречающимся феноменом щелкунчика [6, 13].

Заключение. Таким образом, из представленного обзора литературы становится ясно, что, несмотря на установленную корреляцию между варикозным расширением тазовых вен и возникновением синдрома хронической тазовой боли у пациенток, множество вопросов, касающихся данной патологии, остаются нерешенными. Отсутствует единый алгоритм обследования пациенток с симптомами тазового венозного полнокровия, несмотря на доступность современных инструментальных методов обследования, сохраняется высокая частота диагностических ошибок и выбора неправильной тактики при ведении пациенток с варикозной болезнью таза. Актуальным остается вопрос изучения данной нозологической формы и разработки персонифицированного подхода для купирования клинических симптомов у пациенток на основании воздействия на патогенетические звенья возникновения варикозного расширения тазовых вен.

Литература

1. EAU guidelines on chronic pelvic pain [Electronic resourse] // European Association of Urology. – Mode of access: https://d56bochluxqnz.cloudfront.net/documents/full-guideline/EAU-Guidelines-on-Chronic-Pelvic-Pain-2025.pdf – Date of access: 14.09.2025.

2. Magri, V. Multimodal therapy for category III chronic prostatitis/ chronic pelvic pain syndrome in UPOINTS phenotyped patients / V. Magri [et al.] // Exp Ther Med. – 2015. – P. 658–666.

3. Perry, C.P. Clinical Anatomy of Pelvic Pain in Women / C.P. Perry // Clin. Anatome. – 2018. – P. 41–52.

4. Исламова, А.О. Хроническая тазовая боль у женщин с тазовым варикозом в практике врача-гинеколога / А.О. Исламова // Медицинские аспекты здоровья женщины. – 2012. – С. 47–49.

5. Craig, O. Valvular phlebography in the pelvic congestion syndrome / O. Craig, J.T. Hobbs. – Clin. Radiol. – 1974. – P. 517–525.

6. Гаврилов, С.Г. Варикозное расширение вен таза и вульвы у женщин. Рекомендации Российских экспертов / С.Г. Гаврилов [и др.] // Флебология. – 2025. – С. 63–132.

7. Meissner, M.H. The Symptoms-Varices-Pathophysiology classification of pelvic venous disorders / M.H. Meissner [и др.] // A Report of the American Vein & Lymphatic Society International Working Group on Pelvic Venous Disorders. – 2021. – P. 568–584.

8. Бредихин, Р.А. Диагностика и лечение варикозной болезни вен малого таза / Р.А. Бредихин [и др.] // Ангиология и сосудистая хирургия. – 2022. – С. 63–69.

9. Gagne, P.J. Analysis of threshold stenosis by multiplanar venogram and intravascular ultrasound examination for predicting clinical improvement after iliofemoral vein stenting in the VIDIO trial / P.J. Gagne [и др.] // J Vasc Surg Venous Lymphat Disord. – 2018. – P. 48–56.

10. Гаврилов, С.Г. Консервативное лечение варикозной болезни таза: показания и возможности терапии / С.Г. Гаврилов, О.О. Турищева // Ангиология и сосудистая хирургия. – 2016. – С. 1–7.

11. Simsek, M. Effects of micronized purified flavonoid fraction on pelvic pain in women with laparoscopically diagnosed pelvic congestion syndrome: a randomized crossover trial / M. Simsek, F. Burak, O. Taskin // Clin. Exp. Obstet. Gynecol. – 2017. – P. 96–98.

12. Shokeir, T. The efficacy of Implanon for the treatment of chronic pelvic pain associated with pelvic congestion: 1-year randomized controlled pilot study / T. Shokeir, M. Amr, M. Abdelshaheed // Arch. Gynecol. Obstet. – 2009. – P. 437–443.

13. Almeida, J.I. Atlas of Endovascular Venous Surgery / J.I. Almeida. – Philadelphia, PA: Elsevier, 2019.

VARICOSE VEINS OF THE PELVIS IN WOMEN: A MODERN VIEW OF THE PROBLEM

Arestova I.M., Prusakova O.I., Sleptsova V.A., Artuhova N.A.

Vitebsk State Order of People's Friendship Medical University,
Vitebsk, Republic of Belarus

The article presents a literature review devoted to the problem of pelvic varicose veins in women, modern approaches to its diagnosis and treatment, as well as the role of this condition in the genesis of chronic pelvic pain.

Keywords: pelvic varicose veins, chronic pelvic pain syndrome.

Поступила 18.09.2025

УДК 618.1(476+510)
https://doi.org/10.63030/2307-4795/2025.18.A.02

СРАВНИТЕЛЬНЫЙ АНАЛИЗ НАИБОЛЕЕ ЧАСТО ВСТРЕЧАЕМЫХ ВОЗБУДИТЕЛЕЙ ВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ ОРГАНОВ МАЛОГО ТАЗА В РЕСПУБЛИКЕ БЕЛАРУСЬ И КИТАЙСКОЙ НАРОДНОЙ РЕСПУБЛИКЕ

Белуга М.В.[1], Курлович И.В.[1], Сталыбко А.С.[1], Блыга З.В.[1], Сяо Ли[2], Мао Женгвей[2]

[1] Государственное учреждение
«Республиканский научно-практический центр «Мать и дитя»,
г. Минск, Республика Беларусь,
[2] Женская больница Школы медицины Чжэцзянского университета,
г. Ханчжоу, Китайская Народная Республика

Резюме. Проведен ретроспективный анализ 405 медицинских карт стационарного пациента гинекологического отделения РНПЦ «Мать и дитя» за период 2020–2023 годы. Установлены основные возбудители и их лекарственная устойчивость при воспалительных заболеваниях органов малого таза у женщин в Республике Беларусь и анализ таковых результатов у женщин университетской клиники Чжэцзянского университета Китайской Народной Республики.

Ключевые слова: возбудители воспалительных заболеваний органов малого таза, сальпингит, оофорит

Цель работы – провести сравнительный анализ наиболее часто встречаемых возбудителей воспалительных заболеваний органов малого таза в Республике Беларусь и Китайской Народной Республике.

Введение. Воспалительные заболевания органов малого таза (далее – ВЗОМТ) является серьезной проблемой гинекологии из-за высокого риска осложнений, включая бесплодие, внематочную беременность и хроническую тазовую боль [1]. В последнее время научные исследования значительно углубили понимание этиологии, патогенеза, диагностики и лечения этого состояния, сместив акценты в сторону микробиома, индивидуальных подходов и долгосрочных последствий.

ВЗОМТ представляют собой обобщенное понятие, включающее различные нозологические формы: воспаление яичников (оофорит), воспаление маточных труб (сальпингит), воспаление слизистой оболочки матки (эндометрит), тубоовариальный абсцесс (гнойное воспаление с вовлечением яичника и маточной трубы), воспаление параметрия (параметрит) и воспаление брюшины (пельвиоперитонит).

Традиционно основными возбудителями ВЗОМТ считаются Neisseria gonorrhoea и Chlamydas trachomatis. Однако современные исследования, использующие метод ПЦР, подтверждают вклад аэробных и анаэробных бактерий, а также вирусов и микоплазмы в этиологию данной группы заболеваний.

Проникновение микробов в верхние отделы женских половых органов происходит в результате нарушения возбудителями нормальных защитных барьеров нижних отделов репродуктивной системы. Первичная инфекция шейки матки распространяется на эндоцервикальный канал и разрушает слизистую пробку. После первичного инфицирования часто развивается полимикробная инфекция, вызванная транспозицией вагинальных факультативных микроорганизмов, включая тех, которые связаны с бактериальным вагинозом, а также респираторных и желудочно-кишечных микроорганизмов, колонизирующих нижние отделы половых путей [2].

ВЗОМТ часто недооценивают из-за большого разнообразия и тяжести симптомов. К основным симптомам ВЗОМТ относят внезапное начало боли внизу живота или в области таза. Симптомы могут быть едва выраженными и включать легкую двустороннюю боль внизу живота, которая усиливается при половом акте, аномальные маточные кровотечения, учащенное мочеиспускание, дизурию или аномальные выделения из влагалища [3]. У некоторых пациентов симптоматика и вовсе может отсутствовать [1, 4].

Лечение в основном проводится антибактериальными препаратами, а некоторые требуют хирургического вмешательства. ВЗОМТ встречается в основном у женщин детородного возраста. Из-за низкой точности клинической диагностики это часто приводит к чрезмерному применению антибиотиков, а в последствии – к антибиотико-резистентности. Устойчивость к антибиотикам остается серьезным препятствием в лечении воспалительных заболеваний органов малого таза. Меняющийся ландшафт восприимчивости бактерий требует постоянных исследований и адаптации протоколов лечения для обеспечения эффективного ухода за пациентами. Постоянное наблюдение и разработка новых противомикробных препаратов имеют решающее значение для борьбы с этой проблемой общественного здравоохранения.

Материалы и методы. Проведен ретроспективный анализ 405 медицинских карт стационарного пациента гинекологического отделения РНПЦ «Мать и дитя» за период 2020–2023 годы. Критерием включения в анализ был заключительный диагноз острый сальпингит и оофорит (N70.0), хронический сальпингит и оофорит (N70.1), сальпингит и оофорит неуточненные (N70.9). Средний возраст пациентов составил 32,3±5,6 лет. По поводу первичного бесплодия лечение проходили 87 пациентов (21,5 %), из них в 14,9 % – к сочетанным причинам относился мужской фактор, по поводу вторичного бесплодия – 45 женщин (11,1 %).

Хирургическое лечение проводилось в 287 случаях (70,9 %): пластика маточных труб выполнена у 31 женщины (10,8 %), сальпинголизис – 47 (16,4 %), сальпингоэктомия – 209 (72,8 %), из них по поводу гидросальпинкса и пельвиоперитонита – 17 (8,1 %), плановое хирургическое вмешательство в программе подготовки к ЭКО – 100 (47,8 %).

Бактериологическое исследование отделяемого из влагалища выполнено 275 женщинам (67,9 %). Патологическая флора на момент исследования выявлена у 63 пациенток (22,9 %), в остальных случаях – 212 (77,1 %) – патогенная или условно патогенная флора не выявлена.

Результаты и их обсуждение. Видовой состав возбудителей ВЗОМТ включал следующие микроорганизмы: Enterococcus spp. – 30,2 %, E. coli – 22,2 %, E. faecalis – 3,2 %, St. aureus – 1,6 %, St. haemolyticus – 3,2 %, Str. agalacticae – 6,3 %, Staphylococcus spp. – 11,1 %, Chlamydia trachomatis – 1,6 %, Candida albicans – 14,2 %, другие – 6,4 %.

Этиология ВЗОМТ показала значительную роль грамоположительных микроорганизмов – 77,8 %, тогда как на грамотрицательную микрофлору приходилось 22,2 % культур. Энтеробактерии составляли 55,6 %. У пациентов с ВЗОМТ часто отмечались инфекционные осложнения мочевыводящих путей, основным возбудителем которых была E. coli.

Антибиотикограмма штаммов E. coli показала сохранение чувствительности к цефалоспоринам III–IV поколений, фторхинолонам и аминогликозидам. Максимальную

активность проявляли цефотаксим, цефуроксим – чувствительными были 42,9 %, 64,3 % штаммов соответственно. Чувствительность к гентамицину и амикацину проявляли по 42,9 % штаммов соответственно. Ципрофлоксацин эффективен в 64,3 % штаммов. Резистентность к ампициллину и амклаву отмечалась у 57,1 % и 28,6 % штаммов E. coli соответственно.

Другие энтерококки (E. faecalis и E.spp.) проявляли наибольшую чувствительность к ампицилину, гентамицину, левофлоксацину и моксифлоксацину в 63,2 %, 31,6 % и 21,1 % соответственно. Наибольшая устойчивость штаммов энтерококков отмечена к макролидам (азитромицин (31,6 %), кларитромицин (36,8 %), а также к цефотаксиму (57,9 %).

Несмотря на высокую чувствительность возбудителей стрептококковой инфекции к цефтриаксону (57,1 %), 14,3 % штаммов были резистентны к данному лекарственному средству. Некоторые штаммы Streptococcus spp. были нечувствительны к макролидам (кларитромицин) в 28,6 % случаев и линкозамидам (клиндамицин) в 28,6 % случаев.

Основным компонентом лечения ВЗОМТ являются антибиотики. Вопрос адекватности и своевременности антибактериальной терапии является критически важным. Антимикробные препараты (цефалоспорины, полусинтетические пенициллины), обладающие высокой активностью против β-лактамазообразующих штаммов, использовались у 58,7 % пациенток, а препараты группы нитроимидазолов – у 50,2 %.

Сравнительный анализ различных комбинаций антимикробных препаратов показал, что наиболее распространенные сочетания антибиотиков, воздействующих на β-лактамазообразующие микроорганизмы (цефалоспорины, полусинтетические пенициллины), а также аминогликозидов с производными нитроимидазола и ингибиторозащищенными пенициллинами, были назначены 52 пациенткам (82,5 %) с ВЗОМТ. При назначении антимикробной терапии, сочетающей антибиотики, активные в отношении β-лактамазообразующих штаммов, с производными нитроимидазола и аминогликозиды с производными нитроимидазола, было получено воздействие на внеклеточных микробных агентов (аэробы, анаэробы), но не был затронут спектр внутриклеточных возбудителей (Ch. trachomatis, и т. д.). В нашем исследовании схемами, воздействующими на основной спектр микробных возбудителей, были следующие: цефалоспорины + производные нитроимидазола (17,3 %) и фторхинолоны + производные нитроимидазола (57,7 %), полусинтетические пенициллины + производные нитроимидазола (9,6 %).

Рецидивы заболевания у женщин и необходимость повторной госпитализации наблюдались в 19,0 % случаев.

Антимикробная терапия в гинекологическом отделении РНПЦ «Мать и дитя» часто назначается эмпирически, так как определение чувствительности микробных возбудителей занимает много времени. Рациональной такая терапия была в 47 случаях (74,6 %). В остальных 25,4 % случаев, несмотря на клиническое улучшение, антимикробная терапия не была активна против основных возбудителей ВЗОМТ. Это приводит к хронизации воспалительного процесса и последующим осложнениям.

Эффективность антибиотиков против Ch. trachomatis является обязательным условием терапии, даже при отрицательных результатах бактериоскопического и бактериологического исследований, а также ПЦР-анализа материала из цервикального канала, так как эти микроорганизмы могут присутствовать в верхних отделах женских половых органов.

Дополнительные методы лечения ВЗОМТ включают адекватное обезболивание, противовоспалительную терапию, дезинтоксикацию, своевременное хирургическое вмешательство и физиотерапию.

Таким образом, лечение и реабилитация пациенток с ВЗОМТ остаются актуальными, так как рецидивы и хронизация воспалительных процессов ухудшают прогноз в отношении репродуктивной функции, что является важной социальной и экономической проблемой.

Китайской стороной предоставлена информация о наиболее часто встречаемых возбудителях инфекции, встречающейся не только при ВЗОМТ в университетской клинике Чжэцзянского Университета. Видовой состав включал следующие микроорганизмы:

Str. agalacticae – 61,5 %, E. coli – 10,3 %, Gardnerella vaginalis – 9,3 %, E. faecalis – 5,1 %, Klebsiella pneumoniae – 1,0 %, St. aureus – 0,6 %, другие – 12,2 %.

Лекарственная устойчивость штаммов E. coli отмечена к цефтриаксону в 41,9 % случаев, цефуроксиму – 43,1 %, цефазолину – 49,7 %, левофлоксацину – 44,7 %. Резистентными к макролидам и пенициллинам были 46,3 % и 82,9 % штаммов St. aureus соответственно. Высокая чувствительность (90–100 %) E. faecalis у женщин отмечена практически ко всем антибактериальным лекарственным средствам широкого спектра действия. Однако 62,2 % штаммов были устойчивы к эритромицину, по 40,0 % – к гентамицину и ципрофлоксацину, 50,0 % – левофлоксацину, 92,0 % – к тетрациклину.

Таким образом, в Республике Беларусь основными возбудителями ВЗОМТ у женщин являются Enterococcus spp. и E. coli, тогда как у женщин Китайской Народной Республики доминирует Str. agalacticae. Лекарственная устойчивость также различается: более высокими показателями устойчивости к различным антибиотикам у пациенток Китайской Народной Республики по сравнению с пациентками Республики Беларусь.

Заключение. Наиболее распространенными формами ВЗОМТ являются сальпингит и оофорит (50,12 %), эндометрит (15,37 %) и осложненные формы с пельвиоперитонитом (13,45 %).

Основные возбудители ВЗОМТ в Республике Беларусь более разнообразны, с преобладанием Enterococcus spp. и E. colii, тогда как у женщин Китайской Народной Республики доминирует Str. agalacticae. Различия в видовом составе возбудителей могут быть связаны с региональными особенностями экологии, национальными гастрономическими предпочтениями, санитарными условиями и уровнем медицинского обслуживания.

В Республике Беларусь наиболее эффективные препараты при ВЗОМТ включают цефотаксим, цефоперазон и цефуроксим, что указывает на необходимость широкого использования цефалоспоринов. В Китайской Народной Республике необходимо учитывать высокую устойчивость к макролидам и пенициллинам, а также к тетрациклинам, что требует тщательного мониторинга и коррекции лечебных протоколов.

Работы выполнена при финансовой поддержке Белорусского республиканского фонда фундаментальных исследований.

Литература

1. Brunham, R.C. Pelvic inflammatory disease / R.C. Brunham, S.L. Gottlieb, J. Paavonen // New England Journal of Medicine. – 2015. – Vol. 372. – № 21. – P. 2039–2048. – https://doi.org/10.1056/NEJMra1411426.

2. Hunt, S. Pelvic inflammatory disease and infertility / S. Hunt, B. Volkenhoven // Australian Journal of General Practice. – 2023. – Vol. 52. – № 4. – P. 215-218. – https://doi.org/10.31128/AJGP-09-22-6576.

3. Curry, A. Pelvic inflammatory disease: diagnosis, management, and prevention / A. Curry, T. Williams, M. Penny // American Family Physician. – 2019. – Vol. 100. – № 6. – P. 357–364.

4. Wiesenfeld, H.C. Subclinical pelvic inflammatory disease and infertility / H.C. Wiesenfeld, S.L. Hillier., L.A. Meyn, A.J. Amortegui, R.L. Sweet // Obstetrics & Gynecology. – 2012. – Vol. 120. – № 1. – P. 37–43. – https://doi.org/10.1097/AOG.0b013e318256487c.

A COMPARATIVE ANALYSIS OF THE MOST COMMON POSSIBILITIES OF INFLAMMATORY PELVIC DISEASES IN THE REPUBLIC OF BELARUS AND REPUBLIC OF CHINA

Beluga M.V.[1], Kurlovich I.V.[1], Stalybka A.S.[1], Blyga Z.V.[1], Xiao Li[2], Mao Zhengwei[2]

[1] State institution «The Republican Scientific and Practical Center «Mother and Child», Minsk, Republic of Belarus,
[2] Women's Hospital, School of Medicine, Zhejiang University, Hangzhou, China

A retrospective analysis of 405 inpatient medical records from the gynecology department of the Republican Scientific and Practical Center "Mother and Child" was conducted for the

period 2020–2023. The pathogens and their drug resistance in Inflammatory diseases of the pelvic organs in the Republic of Belarus and Republic of China were identified.

Keywords: pelvic inflammatory disease pathogens, salpingitis, oophoritis.

Поступила 30.09.2025

УДК 616.346.2-002.1-089.87:618.2
https://doi.org/10.63030/2307-4795/2025.18.A.03

АНАЛИЗ ФАКТОРОВ, ВЛИЯЮЩИХ НА ТЕЧЕНИЕ И ИСХОД ХИРУРГИЧЕСКОГО ЛЕЧЕНИЯ ОСТРОГО АППЕНДИЦИТА У БЕРЕМЕННЫХ

Бовтюк Н.Я.[1], Дудко А.А.[2], Зновец Т.В.[2], Анисова Н.С.[1], Острожинский Я.А.[1], Желенговская М.Н.[1]

[1] Учреждение образования
«Белорусский государственный медицинский университет»,
[2] Учреждение здравоохранения
«3-я городская клиническая больница имени Е.В. Клумова»,
г. Минск, Республика Беларусь

Резюме. В статье представлен анализ хирургического лечения острого аппендицита у беременных, в зависимости от возраста пациенток, времени обращения за медицинской помощью, сроков гестации, патоморфологической формы. Установлено, что время от появления симптомов до госпитализации влияет на частоту деструктивных форм. Преобладали флегмонозные формы, однако при увеличении времени с момента появления симптомов до обращения в стационар увеличивается доля гангренозных случаев, что способствует развитию осложнений со стороны матери и плода. Чаще применялась лапароскопическая аппендэктомия, позволяющая в I и II триместрах уменьшить травматичность операции и сократить сроки лечения. Своевременное обращение и диагностика улучшают результаты лечения беременных.

Ключевые слова: беременность, острый аппендицит, лапароскопическая аппендэктомия.

Введение. Острый аппендицит (ОА) – одна из ведущих причин госпитализаций по поводу ургентных заболеваний органов брюшной полости в общей популяции, включая беременных женщин. В связи с этим операция по поводу удаления червеобразного отростка является одним из наиболее часто выполняемых оперативных вмешательств в общехирургических стационарах. Трудности диагностики острого аппендицита во время беременности могут приводить либо к напрасно выполненной операции, либо к поздней диагностике данного заболевания, что способствует развитию осложнений. Следствием является повышение риска преждевременных родов и материнской смертности [1, 2]. Анализ социально значимых демографических показателей имеет приоритетное значение в Республике Беларусь и других странах, сталкивающихся с проблемой снижения рождаемости.

ОА является наиболее распространенным хирургическим заболеванием у беременных женщин. На его долю приходится 65,6 % случаев нетравматических хирургических неотложных состояний в период беременности. Данное патологическое состояние может развиваться на любом сроке гестации, однако наиболее часто регистрируется во втором триместре.

Диагностика ОА у беременных представляет собой сложную клиническую задачу, обусловленную тем, что его классическая симптоматика не всегда проявляется в полном объеме; общие признаки заболевания являются неспецифическими и зачастую могут интерпретироваться как проявления физиологических изменений, связанных с беременностью [3]. В связи с этим для своевременного проведения экстренной

аппендэктомии необходим высокий уровень диагностической бдительности и клинической настороженности [4].

За последние годы наблюдаются изменения в подходах к лечению ОА, включая развитие минимально инвазивных методов – лапароскопической аппендэктомии, что способствует снижению послеоперационных осложнений и сокращению сроков восстановления [5–7]. Однако эффективность и безопасность различных способов лечения в разные периоды заболевания и сроки гестации требуют систематического анализа и сравнения.

Цель работы – изучить факторы, влияющие на течение и исход хирургического лечения острого аппендицита у беременных.

Задачи:

1. Проанализировать возрастной состав беременных с ОА в двух временных периодах (2017–2020 и 2021–2024 гг.).
2. Сравнить продолжительность стационарного лечения беременных с различными формами ОА в двух исследуемых периодах и выявить изменения этого показателя с учетом манифестации COVID-19 к 2020 г. и в связи с уменьшением количества заболевших данной инфекцией с 2021 г.
3. Определить частоту встречаемости ОА у беременных в зависимости от триместра и оценить возможное влияние гестационного срока на клиническую картину и тактику ведения.
4. Проанализировать частоту выполнения аппендэктомий из открытого или лапароскопического доступов в разные периоды гестации, а также оценить частоту конверсий и дренирования.
5. Сравнить частоту встречаемости различных патоморфологических форм ОА у беременных в двух временных группах.
6. Оценить взаимосвязь между временем от начала проявления симптомов заболевания до поступления в стационар и формой ОА.
7. Исследовать временные параметры: интервал от момента поступления в стационар до начала операции, а также его влияние на развитие деструктивных форм заболевания и результаты хирургического вмешательства.

Материалы и методы. Проведен ретроспективный анализ медицинских карт пациенток с подозрением на неотложную хирургическую патологию, находившихся на лечении в городском центре для беременных на базе УЗ «3-я городская клиническая больница имени Е.В. Клумова» с 2017 по 2020 гг. – 657 женщин (первая группа), а также в период времени с 2021 по 2024 гг. – 513 пациенток с учетом протекания на фоне инфекции COVID-19 (вторая группа).

Для анализа были взяты следующие критерии: возраст, продолжительность стационарного лечения, срок гестации, способ выполнения аппендэктомии, патоморфологические формы острого аппендицита, время от начала заболевания до поступления в стационар, а также время от момента поступления в стационар до начала выполнения оперативного вмешательства.

1. Средний возраст беременных с ОА составил 29,0 лет, продолжительность стационарного лечения – 4,0 койко-дня, гестационный срок – 140 дней. Большинство исследуемых находилось во II триместре беременности – 22 (62,9 %), в III триместре – 7 (20,0 %), в I триместре – 6 (17,1 %) пациенток.

2. Средний возраст данной когорты составил 28,9 года. Средняя длительность госпитализации увеличилась до 6,2 койко-дней. В структуре гестационного возраста преобладали беременные во II триместре – 42 (53,2 %), в I триместре соответственно 22 (27,8 %), в III триместре – 15 (19,0 %) пациенток.

Обработка данных осуществлялась с помощью Microsoft Excel 2020.

Результаты и их обсуждение. Для выполнения сравнительного анализа все исследуемые медицинские карты были разделены на две группы.

В первой группе пациенток, поступивших на лечение в 2017–2020 гг., у 35 (5,5 %) выполнена аппендэктомия.

Лапароскопическое удаление аппендикса выполнено в 25 (71,4 %) случаях, традиционным способом – в 10 (28,6 %) случаях. К дренированию брюшной полости прибегли в 40 % случаев, что свидетельствует о настороженности в тактике ведения такой группы пациенток.

При патоморфологическом исследовании выявлено 11 (31,4 %) катаральных случаев ОА, 23 (65,7 %) флегмонозных и один гангренозный случай (2,9 %).

У пациенток с катаральными формами ОА средняя длительность пребывания в стационаре составила 4,0 койко-дня, Мо = 4; Ме = 4 дня, с флегмонозными – 5,2 койко-дней, Мо = 4; Ме = 4 дня, с гангренозным – 6,6 койко-дней, Мо = 6; Ме = 5 дней.

В первые 6 часов поступило 7 (20,0 %) пациенток, в диапазоне 7–24 часа – 25 (71,4 %) беременных, позднее 24-х часов – 3 (8,6 %) женщины. Время от момента поступления в отделение до начала операции составило от 1 часа до 24-х часов, среднее время – 7,0 часа, Мо = 3; Ме = 5 часов.

Во второй группе беременных женщин, поступивших на лечение в 2021–2024 гг., у 79 (15,4 %) выполнена аппендэктомия.

Лапароскопическое удаление аппендикса выполнялось в 57 (72,2 %) случаях, с конверсией из лапароскопического доступа в 2 (2,5 %) случаях, традиционным способом – в 20 (25,3 %) случаях. К дренированию брюшной полости прибегли в 46 (58,2 %) случаях.

При патоморфологическом исследовании было выявлено 15 (19,0 %) катаральных случаев ОА, 58 (73,4 %) флегмонозных, 6 (7,6 %) гангренозных. Среди деструктивных форм 5 (7,8 %) случаев сопровождались перфорацией червеобразного отростка.

У пациенток с катаральными формами ОА средняя длительность пребывания в стационаре составила 5,6 койко-дней, Мо = 6; Ме = 5 дней, флегмонозными – 6,5 к/д, Мо = 5; Ме = 5 дней, гангренозными – 7,9 койко-дней, Мо = 9; Ме = 8 дней.

В первые 6 часов поступило 19 (24,1 %) пациенток, в диапазоне 7–24 часа – 50 (63,3 %) беременных, позднее 24-х часов – 10 (12,6 %) женщин. Время от момента поступления в отделение до начала операции составило от 1 часа до 24-х часов, среднее время – 7,7 часа, Мо = 3; Ме = 5 часов.

Заключение. В период с 2017 по 2020 год (начало пандемии COVID-19 в 2020 г.) наблюдалась тенденция к сокращению продолжительности стационарного лечения беременных с ОА, что свидетельствует о повышении эффективности диагностических и лечебных мероприятий. За период 2021–2024 гг. (манифестация пандемии COVID-19 в 2021 году, уменьшение и завершение пандемии COVID-19 к 2024 году) средняя длительность пребывания в стационаре увеличилась, что может быть связано с более поздним обращением за медицинской помощью и развитием деструктивных форм заболевания.

Распределение по триместрам беременности показывает преобладание случаев ОА во II триместре в обеих группах, что соответствует статистическим данным о пиковых периодах риска развития осложнений при аппендиците у беременных. Гестационный срок оказывает влияние на клиническую картину заболевания и тактику ведения пациенток: в первых триместрах беременности трудности в диагностике могут приводить к более позднему хирургическому лечению и развитию осложнений.

Лапароскопический и открытый доступы широко применялись в обеих временных группах, однако лапароскопический обладает рядом известных преимуществ и сокращает сроки госпитализации. Конверсия выполнялась в 2,3 % случаев, что подтверждает высокую техническую эффективность минимально инвазивных методов при высокой квалификации хирургов и хорошем оснащении лапароскопическим оборудованием.

Патоморфологический анализ выявил преобладание флегмонозных форм ОА (74,5 %) и увеличение количества гангренозных случаев (7,6 %) во второй группе. Риск развития гангренозных форм аппендицита увеличивается при увеличении времени от начала проявления симптомов до поступления в стационар.

Более позднее обращение приводит к развитию большего количества деструктивных форм (флегмонозных и гангренозных).

Время от поступления в стационар до начала операции варьировало от одного часа до 24 часов. Чем длительнее был данный промежуток времени, тем чаще наблюдались деструктивные формы аппендицита с развитием осложнений. Оптимизация этого времени может способствовать снижению частоты осложнений.

Длительность госпитализации зависит от формы ОА: гангренозные формы требуют более длительного пребывания (до 8 койко-дней). Однако необходим индивидуальный подход к ведению каждого пациента.

На основании проведенного исследования можно сделать выводы, что своевременное обращение беременных за медицинской помощью, ранняя диагностика заболевания с учетом срока беременности и использование современных минимально инвазивных методов хирургического вмешательства являются ключевыми факторами для улучшения результатов лечения ОА у данной категории пациенток.

Литература

1. Амельченя, О.А. Лапароскопическая диагностика и лечение острого аппендицита у беременных / О.А. Амельченя, Г. П. Рычагов, О.А. Пересада [и др.] // Здравоохранение. – 2011. – № 4. – С. 49–52.

2. Молчанова, Ю.Р. Диагностические, тактические и деонтологические аспекты проблемы острой хирургической патологии органов брюшной полости у беременных / Ю.Р. Молчанова, Р.Д. Мустафин // Астраханский медицинский журнал. – 2022. – №4.

3. Дундаров, З.А. Лечение осложненного острого аппендицита у взрослых пациентов [Электронный ресурс] / З. А. Дундаров [и др.] // Интраабдоминальная инфекция. Вопросы диагностики и лечения: сб. материалов респ. науч.-практ. видеоконф. с междунар. участием, Минск, 20 нояб. 2020 г. / под ред. Г.Г. Кондратенко. – Минск, 2020. – С. 53–55.

4. Клинический протокол «Диагностика и лечение пациентов (взрослое население) с острым аппендицитом в стационарных условиях»: Постановление Министерства здравоохранения Республики Беларусь от 30.11.2023 № 182. – Минск: Беларусь, 2022. – 88 с.

5. Ункай, А.А. Особенности течения острого аппендицита у беременных / А.А. Ункай, А.К. Кусманова, Д.С. Рысымбет, М. Канра, Д.Х. Юлдашева, И.Я. Камалов, А.Г. Абдразаков, А.К. Абикулова // Вестник КазНМУ. – 2020. – №1.

6. Панютин, К.С. Острый аппендицит и беременность / К.С. Панютин, Г.Г. Агапов, В.В. Козлов, П.А. Гнилосыр, М.Б. Хмара // БМИК. – 2017. – №6.

7. Турбин, М.В. Лапароскопия при острой хирургической патологии у беременных / М.В. Турбин, М.Ф. Черкасов, Д.М. Черкасов, В.Ю. Лесовая, В.А. Бондаренко, С.Г. Меликова, В.Г. Ануфриева // Вестник ВолГМУ. – 2021. – №3 (79).

COMPARATIVE CHARACTERISTICS OF MORPHOLOGICAL FORMS AND METHODS OF TREATMENT OF ACUTE APPENDICITIS IN PREGNANT WOMEN

Bovtyuk N.Y.[1], Dudko A.A.[2], Znovets T.V.[2], Anisova N.S.[1], Astrazhynski Y.A.[1], Zhelengovskaya M.N.[1]

[1] Belarusian State Medical University,
[2] 3rd City Clinical Hospital named after E.V. Klumov,
Minsk, Republic of Belarus

The article presents an analysis of the diagnosis and surgical treatment of acute appendicitis in pregnant women, depending on the age of the patients, the time of seeking medical help, the duration of gestation, and the pathomorphological form. It has been established that the time from the onset of symptoms to hospitalization affects the frequency of destructive forms. Phlegmonous forms prevailed, however, as the time from the onset of symptoms to hospital treatment increases, the proportion of gangrenous cases increases, which contributes to the development of maternal and fetal complications. Laparoscopic appendectomy was more often used, which made it possible in the first and second trimesters to reduce the traumatic nature of the operation and shorten the duration of treatment. Timely treatment and diagnosis improve the results of treatment for pregnant women.

Keywords: pregnancy, acute appendicitis, laparoscopic appendectomy.

Поступила 05.09.2025

УДК 618.14-089.85-036.864:618.3-06
https://doi.org/10.63030/2307-4795/2025.18.A.04

ФЕНОТИПИЧЕСКИЕ ПРИЗНАКИ НЕСОСТОЯТЕЛЬНОСТИ ПОСЛЕОПЕРАЦИОННОГО РУБЦА МАТКИ У БЕРЕМЕННЫХ ЖЕНЩИН

Быховцова И.В.

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

Резюме. У беременных женщин с многофакторными нарушениями соединительной ткани (далее – МНСТ) фенотипические признаки, такие как аномально расположенные хорды в сердце (p=0,009), хроническая гипотензия (p=0,030), келоидные рубцы (p<0,001), долихостеномелия (p<0,001), неправильный рост зубов (p=0,031), вывихи/подвывихи суставов (p=0,031) и плоскостопие (p=0,031), ассоциируются с высоким риском несостоятельности послеоперационного рубца матки.

«Ломкость костей» (М84 – Нарушения целостности кости) вне беременности и артралгии являются фенотипическими признаками высокого риска формирования несостоятельного рубца матки, независимо от наличия или отсутствия многофакторных нарушений соединительной ткани у женщины (p<0,05).

Ключевые слова: кесарево сечение, послеоперационный рубец матки, беременность, несостоятельность рубца матки, фенотипические маркеры, соединительная ткань.

Введение. В Республике Беларусь отмечается устойчивая тенденция к росту частоты операций кесарева сечения, что приводит к увеличению удельного веса женщин с послеоперационным рубцом матки, и даже одно кесарево сечение увеличивает риск формирования несостоятельности рубца при попытке естественных родов (в 2,7 раза, согласно исследованиям В.П. Румянцевой, 2023).

Генетические и фенотипические особенности соединительной ткани определяют процессы формирования состоятельного послеоперационного рубца: известна высокая распространенность дисплазии соединительной ткани в популяции (от 13 % до 65 %), при этом отдельные фенотипические признаки встречаются у 85,4 % молодых людей, причем наибольший удельный вес составляют женщины [1]. Несмотря на значительную распространенность, диагностика МНСТ затруднена: определяются лишь в 20–25 % случаев, а наибольшую клиническую значимость приобретают скрытые, субклинические и висцеральные формы нарушений, которые часто приводят к серьезным акушерским осложнениям [2].

В акушерской практике МНСТ ассоциируются с повышенным риском неблагоприятных исходов беременности и родов как для матери, так и для плода [3–5]. Системные изменения соединительной ткани, такие как «ломкость костей» (МКБ-10: М84), обусловлены структурными нарушениями матрикса – дефектами и аномалиями коллагена, что приводит к снижению прочности, нарушенной регенерации и эластичности не только костей, но и других органов, включая матку.

Коллаген является ключевым белком, который формирует каркас всех видов соединительной ткани – в том числе костей и миометрия. Благодаря сочетанию коллагеновых и эластических волокон соединительная ткань приобретает необходимую прочность и эластичность, что обеспечивает ее устойчивость к нагрузкам и способность к восстановлению [6]. Нарушение синтеза или структуры коллагена ведет к снижению общего количества и качества этих волокон: это повышает риски переломов из-за потери прочности, а также снижает гибкость тканей. Такая же закономерность распространяется на матку: недостаток и низкое качество коллагена в миометрии ухудшает процессы заживления и уменьшает эластичность послеоперационного рубца, что, в свою очередь, повышает риск осложнений при беременности и родах [7, 8].

У женщин с МНСТ даже при нормальной толщине миометрия в области послеоперационного рубца (3 мм и более) по данным ультразвукового исследования выше риск угрозы разрыва матки во время беременности и родов из-за дефекта соединительной ткани и потери эластичности [9].

Таким образом, изучение влияния отдельных фенотипических признаков нарушений соединительной ткани на формирование рубца матки позволит оценить риск осложнений, связанных с его несостоятельностью и снизить частоту необоснованных повторных кесаревых сечений у женщин с одним послеоперационным рубцом матки.

Цель работы – выявить фенотипические признаки несостоятельности послеоперационного рубца матки у беременных женщин групп исследования.

Материалы и методы исследования. Изучена распространенность отдельных фенотипических признаков нарушений соединительной ткани у 90 беременных женщин с послеоперационным рубцом матки. При выявлении 6 и более признаков диагностировали МНСТ [10]. В зависимости от наличия или отсутствия МНСТ и интраоперационного состояния рубца матки были сформированы 3 группы:

– группа 1 – беременные с несостоятельным послеоперационным рубцом матки и МНСТ, родоразрешенные повторным КС, n=30;

– группа 2 – беременные с несостоятельным рубцом матки и без МНСТ, родоразрешенные повторным КС, n=30;

– группа 3 – беременные с состоятельным рубцом матки и без МНСТ, родоразрешенные повторным КС, n=30.

Обработка данных исследования была выполнена с использованием статистической программы «STATISTICA10.0», база данных составлена в среде Excel пакета Microsoft Office 2007. Количественные показатели представлены в виде медианы (Me) и интерквартильный размах (Q_1–Q_3). Для сравнения независимых выборок с количественными показателями использовали непараметрический критерий Манна – Уитни (U). Для сравнения качественных показателей (долей) в группах использовали критерий Хи-квадрат (χ^2), критерий Хи-квадрат с поправкой Йетса на непрерывность или критерий Фишера. При статистически значимых различиях проводился расчет отношения рисков (OR) с 95 % доверительным интервалом (95 % ДИ). Для изучения связи бинарного признака с количественными показателями проводили ROC-анализ с построением характеристических кривых. Разделяющее значение количественного признака в точке cut-off определялось по наивысшему значению индекса Юдена (J=Se+Sp–1). Данные представляли в виде AUC (площадь под ROC-кривой), ее 95 % ДИ, чувствительности (Se, %) и специфичности (Sp, %). Качество модели оценивали по величине AUC: 0,9–1,0 – отличное; 0,8–0,9 – очень хорошее; 0,7–0,8 – хорошее; 0,6–0,7 – среднее; 0,5–0,6 – неудовлетворительное.

Результаты исследования и обсуждения. При оценке висцеральных проявлений нарушений соединительной ткани у беременных женщин, включенных в исследование, было установлено, что миопия разной степени тяжести, синдром артериальной гипертензии, а также малые аномалии сердца, в частности пролапс митрального клапана (далее – ПМК), аневризма межпредсердной перегородки (далее – аневризма МПП) и функционирующее овальное окно (далее – ФОО), в исследуемых группах встречались с одинаковой частотой (p>0,05). При этом множественные аномально расположенные хорды по данным эхокардиографии (43,3 %, p=0,009; ОР 1,9; 95 % ДИ 1,2–3,1) и хроническая гипотензия в анамнезе (26,7 %; p=0,030; ОР 2,1; 95 % ДИ 1,4–3,1) значимо чаще диагностировались в группе 1 по сравнению с группой 3. К морфологическим проявлениям нарушений соединительной ткани относятся не только изменения со стороны сердечно-сосудистой системы, но и поражения венозного русла, что подтверждается более частой встречаемостью варикозной болезни у женщин с многофакторными нарушениями соединительной ткани (МНСТ) – 10 %.

У беременных женщин с несостоятельным послеоперационным рубцом матки чаще диагностировались заболевания органов дыхания, брюшной полости и мочевыделительной системы, а также пищеварительная система (гастроэзофагальный рефлюкс) по сравнению с беременными, у которых рубец матки был состоятельный, однако в группах

исследования не было выявлено статистически значимых различий (p>0,05). Данные представлены в таблице 1.

Таблица 1 – Висцеральные фенотипические признаки нарушений соединительной ткани в исследуемых группах, абс. число (%)

Фенотипический признак	Группа 1 n=30	Группа 2 n=30	Группа 3 n=30	Статистическая значимость результатов
Миопия	23 (76,6)	16 (53,3)	17 (56,6)	χ^2_{1-3}=2,70; p=0,100 χ^2_{2-3}=0,07; p=0,795 χ^2_{1-2}=3,59; p=0,058
ПМК	6 (20,0)	9 (30,0)	5 (16,7)	χ^2_{1-3}=0,11; p=0,738 χ^2_{2-3}=1,49; p=0,222 χ^2_{1-2}=0,80; p=0,371
Аневризма МПП	2 (6,7)	1 (3,3)	0	p_{1-3}=0,491 p_{2-3}=1,000 p_{1-2}=1,000
ФОО	5 (16,7)	3 (10,0)	2 (6,7)	χ^2_{1-3}=0,65; p=0,421 χ^2_{2-3}=0,00; p=1,000 χ^2_{1-2}=0,14; p=0,704
Множественные аномально расположенные хорды	13 (43,3)*	7 (23,3)	4 (13,3)	χ^2_{1-3}=6,65; p=0,009 χ^2_{2-3}=1,00; p=0,316 χ^2_{1-2}=2,70; p=0,100
Хроническая гипотензия	8 (26,7)*	5 (16,7)	1 (3,3)	χ^2_{1-3}=4,71; p=0,030 χ^2_{2-3}=1,67; p=0,196 χ^2_{1-2}=0,88; p=0,347
Синдром артериальной гипертензии	3 (10,0)	2 (6,7)	0	p_{1-3}=0,237 p_{2-3}=0,491 p_{1-2}=0,676
Спонтанный пневмоторакс	1 (3,3)	0	0	p_{1-3}=1,000 p_{1-2}=1,000
Апикальные буллы	1 (3,3)	0	0	p_{1-3}=1,000 p_{1-2}=1,000
Птоз органов брюшной полости и почек	4 (13,3)	2 (6,7)	0	p_{1-3}=0,112 p_{2-3}=0,491 χ^2_{1-2}=0,19; p=0,667
Гастроэзофагальный рефлюкс	1 (3,3)	0	0	p_{1-3}=1,000 p_{1-2}=1,000
Варикозная болезнь вен, развившаяся в юношеском возрасте	3 (10,0)	0	0	p_{1-3}=0,237 p_{1-2}=0,237
Коагулопатии	1 (3,3)	1 (3,3)	0	p_{1-3}=1,000 p_{2-3}=1,000 p_{1-2}=1,000

Примечание: * Статистически значимые различия.

Как представлено в таблице 2, из 13 внешних проявлений системного вовлечения соединительной ткани у беременных женщин с МНСТ значимо чаще встречались пять признаков: келоидный рубец (χ^2_{1-3}=15,00, p<0,001), долихостеномелия – увеличение продольных размеров тела (χ^2_{1-3}=13,30, p<0,001), неправильный рост зубов или неправильный прикус (χ^2_{1-3}=4,63, p=0,031), вывихи, подвывихи, повторяющиеся в одном и более суставах (χ^2_{1-3}=4,63, p=0,031) и плоскостопие (χ^2_{1-3}=4,63, p=0,031), что обусловлено генерализованным характером повреждения соединительной ткани при данной патологии.

«Ломкость костей» у женщины вне беременности (χ^2_{1-3}=11,43, p<0,001; χ^2_{2-3}=5,96, p=0,014) и артралгии (χ^2_{1-3}=20,38, p<0,001; χ^2_{2-3}=5,96, p=0,014) были выявлены как фенотипические признаки, статистически значимо ассоциированные с несостоятельностью рубца матки вне зависимости от наличия или отсутствия МНСТ.

Таблица 2 – Внешние фенотипические признаки нарушений соединительной ткани в группах исследования, абс. число (%)

Фенотипический признак	1 группа n=30	2 группа n=30	3 группа n=30	Статистическая значимость результатов
Тонкая, просвечивающая кожа	6 (20,0)	7 (23,3)	1 (3,3)	χ^2_{1-3}=2,59; p=0,107 χ^2_{2-3}=3,61; p=0,057 χ^2_{1-2}=0,10; p=0,754
Рубец по типу «папиросной бумаги»	1 (3,3)	1 (3,3)	1 (3,3)	p_{1-3}=1,000 p_{2-3}=1,000 p_{1-2}=1,000
Келоидный рубец	12 (40,0)*	3 (10,0)	0	χ^2_{1-3}=15,00; p<0,001 p_{2-3}=0,237 χ^2_{1-2}=7,20; p=0,007
Грыжи и пролапсы органов и/или послеоперационные грыжи	2 (6,7)	0	0	p_{1-3}=0,491 p_{1-2}=0,491
Долихостеномелия	24 (80,0)*	15 (50,0)	10 (33,3)	χ^2_{1-3}=13,30; p<0,001 χ^2_{2-3}=1,71; p=0,190 χ^2_{1-2}=0,17; p=0,675
Арахнодактилия	3 (10,0)	1 (3,3)	0	p_{1-3}=0,237 p_{2-3}=1,000 p_{1-2}=0,612
Искривление носовой перегородки	1 (3,3)	7 (23,3)	2 (6,7)	p_{1-3}=1,000 χ^2_{2-3}=2,09; p=0,148 χ^2_{1-2}=3,61; p=0,057
Неправильный рост зубов или неправильный прикус	6 (20,0)*	1 (3,3)	0	χ^2_{1-3}=4,63; p=0,031 p_{2-3}=1,000 χ^2_{1-2}=2,59; p=0,107
«Ломкость костей» вне беременности	15 (50,0)*	11 (36,7)*	3 (10,0)	χ^2_{1-3}=11,43; p<0,001 χ^2_{2-3}=5,96; p=0,014 χ^2_{1-2}=1,09; p=0,297
Артралгии	20 (66,7)*	11 (36,7)*	3 (10,0)	χ^2_{1-3}=20,38; p<0,001 χ^2_{2-3}=5,96; p=0,014 χ^2_{1-2}=5,41; p=0,020
Вывихи, подвывихи, повторяющиеся в одном и более суставах	6 (20,0)*	5 (16,7)	0	χ^2_{1-3}=4,63; p=0,031 χ^2_{2-3}=3,49; p=0,061 χ^2_{1-2}=0,11; p=0,738
Плоскостопие	6 (20,0)*	3 (10,0)	0	χ^2_{1-3}=4,63; p=0,031 p_{2-3}=0,237 χ^2_{1-2}=0,52; p=0,469
Сколиотическая деформация позвоночника. Кифоз	3 (10,0)	0	0	p_{1-3}=0,237 p_{1-2}=0,237

Примечание: * Статистически значимые различия.

Для определения порогового значения количества фенотипических признаков нарушения соединительной ткани, ассоциированного с несостоятельностью послеоперационного рубца матки, проведен ROC-анализ. В анализ включены беременные

без МНСТ с несостоятельным рубцом (группа 2, n=30) и беременные с состоятельным рубцом (группа 3, n=30). Группа 1 (n=30 с МНСТ и несостоятельным рубцом) исключена из анализа, поскольку все женщины этой группы имели ≥6 признаков МНСТ. Площадь под ROC-кривой (AUC) составила 0,90, что свидетельствует об отличной дискриминирующей способности модели. Оптимальное пороговое значение, определенное по максимальному индексу Юдена (0,724), составило ≥3 фенотипических признака (чувствительность 91 %, специфичность 82 %). Это пороговое значение позволяет с высокой точностью дискриминировать беременных с риском несостоятельности рубца от группы низкого риска.

Заключение. По результатам проведенного проспективного исследования сделаны следующие выводы:

1. У женщин с множественными аномально расположенными хордами в сердце по данным эхокардиографии (43,3 %; p=0,009) и хронической гипотензией в анамнезе (26,7 %; p=0,030) в 2 раза выше риск формирования несостоятельности послеоперационного рубца матки при последующих беременностях.

2. Келоидные рубцы и костно-суставные нарушения соединительной ткани, такие как долихостеномелия (p<0,001), неправильный рост зубов (p=0,031), вывихи/подвывихи суставов (p=0,031), плоскостопие (p=0,031), «ломкость костей» вне беременности (p<0,001) и артралгии (p<0,001), ассоциируются с высоким риском несостоятельности послеоперационного рубца матки и позволяют использовать доступные клинические маркеры для стратификации риска без необходимости расширенного генетического тестирования.

3. У беременных женщин с послеоперационным рубцом матки при выявлении 3-х и более фенотипических признаков нарушения соединительной ткани оптимальным методом родоразрешения является повторная операция кесарева сечения, ввиду высокого риска формирования несостоятельного рубца (чувствительность 91 %, специфичность 82 %; AUC 0,90 (0,82 – 0,98).

Литература

1. Nechaeva, G.I. Klinicheskie rekomendatsii Rossiiskogo nauchnogo meditsinskogo obshchestva terapevtov po diagnostike, lecheniyu i reabilitatsii patsientov s displaziyami soedinitel'noi tkani (pervyi peresmotr) / G.I. Nechaeva, A.I. Martynov // Meditsinskii vestnik Severnogo Kavkaza. – 2018. – Vol. 13. – № 1–2. – P. 137–209.

2 Viktorova, I.A. Displaziya soedinitel'noj tkani: osobennosti ambulatornogo vedeniya pacientov v razlichnyh vozrastnyh periodah / I.A. Viktorova, G.I. Nechaeva, D.S. Kiseleva, I.Yu. Kalinina // Lechashchiy vrach. – 2014. – № 9. – S. 76–81.

3. Mosca, M. The diagnosis and classification of undifferentiated connective tissue diseases / M. Mosca, C. Tani, S. Vagnani, S. Bombardieri // J. Autoimmun. – 2014. – Vol. 48–49. – P. 50–52.

4. Ильина, И.Ю. Особенности течения беременности у пациенток с дисплазией соединительной ткани / И.Ю. Ильина, А.А. Чикишева // РМЖ. Мать и дитя. – 2020. – Т. 3. – № 3. – С. 182–188. – https://doi.org/10.32364/2618-8430-2020-3-3-182-188.

5. Железная, А.А. Значение недифференцированной дисплазии соединительной ткани в акушерско-гинекологической практике / А.А. Железная, В.В. Вустенко, О.К. Межова // Медико-социальные проблемы семьи. – 2015. – Т. 20. – № 3–4. – С. 55–57.

6. Потехина, Ю.П. Структура и функции коллагена / Ю.П. Потехина // Russian Open Journal of Medicine. – С. 94–96.

7. Buyanova, S.N. Myometrial necrosis in the area of uterine suture/scars at different time periods after cesarean section / S.N. Buyanova, M.T. Torobaeva, L.S. Logutova, N.V. Yudina, N.Yu. Zemskova, I.V. Barinova // Russian Bulletin of Obstetrician-Gynecologist. – 2023. – Vol. 23. – № 6. – P. 76–81.

8. Кан, Н.Е. Роль молекулярногенетических факторов в формировании рубца матки после кесарева сечения / Н.Е. Кан, В.Л. Тютюнник, Н.А. Ломова, А.Е. Донников, Н.В. Долгушина // Доктор.Ру. – 2017. – № 3 (132). – С. 16–19.

9. Щукина, Н.А. Причины формирования несостоятельного рубца на матке после кесарева сечения, роль дисплазии соединительной ткани / Н.А. Щукина, С.Н. Буянова, М.А. Чечнева [и др.] // Российский вестник акушера-гинеколога. – 2018. – Т. 18. – № 5. – С. 4–11.

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

PHENOTYPIC SIGNS OF FAILURE OF THE POSTOPERATIVE UTERINE SCAR IN PREGNANT WOMEN

Bykhovtsova I.V.

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

In pregnant women with multifactorial connective tissue disorders, phenotypic features such as abnormally located chordae in the heart (p=0,009), chronic hypotension (p=0,030), keloid scars (p<0,001), dolichostenomelia (p<0,001), abnormal tooth growth (p=0,031), joint dislocations/subluxations (p=0,031) and flat feet (p=0,031) are associated with a high risk of uterine scar failure.

«Bone fragility» outside pregnancy and arthralgia are independent phenotypic signs of a high risk of developing a failed uterine scar, regardless of the presence or absence of multifactorial connective tissue disorders in a woman (p<0,05).

Keywords: cesarean section, postoperative uterine scar, pregnancy, uterine scar failure, phenotypic markers, connective tissue.

Поступила 18.08.2025

УДК 618.3-06:616.12-008.331.1-047.36
https://doi.org/10.63030/2307-4795/2025.18.A.05

ПРОГНОСТИЧЕСКАЯ ЦЕННОСТЬ ДАННЫХ СУТОЧНОГО МОНИТОРИРОВАНИЯ АРТЕРИАЛЬНОГО ДАВЛЕНИЯ В РАЗВИТИИ ПОЗДНЕЙ ПРЕЭКЛАМПСИИ У ЖЕНЩИН С ГИПЕРТЕНЗИВНЫМИ РАССТРОЙСТВАМИ

Васильев С.А., Виктор С.А., Курлович И.В., Ващилина Т.П., Демидова Р.Н., Ковалькова Е.В., Быкова И.В.

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

Резюме. Проведен анализ клинических данных и показателей суточного мониторирования артериального давления у 145 беременных женщин с гипертензией, существовавшей ранее или вызванной беременностью, из них у 23 развилась поздняя преэклампсия. У беременных с гипертензией, существовавшей ранее или вызванной беременностью, осложнившейся поздней преэклампсией, выявлены значимые нарушения по данным суточного мониторирования артериального давления, проявляющиеся в нарушении циркадного ритма по типу «non-dipper» и «night peaker» и повышении индекса двойного произведения как в период сна (≥ 88), так и в период бодрствования (≥ 120). Разработанная многофакторная модель (AUC 0,74 (0,64–0,85) позволяет идентифицировать группу беременных женщин высокого риска по развитию преэклампсии с чувствительностью 73,9 % и специфичностью 65,6 %. Доступность использования представленных в модели факторов делает ее удобным инструментом для интеграции в клиническую практику при анализе данных суточного мониторирования артериального давления у беременных с гипертензивными расстройствами.

Ключевые слова: беременность, гипертензивные расстройства, преэклампсия, степень снижения ночного давления, индекс двойного произведения.

Введение. Преэклампсия остается одним из наиболее грозных акушерских осложнений, являясь ведущей причиной материнской и перинатальной заболеваемости

и смертности во всем мире. Актуальность проблемы подтверждается высокой частотой гипертензивных состояний при беременности, которая достигает 10–20 %, а в Республике Беларусь, по данным государственной статистической отчетности, составила 16,4 % в 2024 году. Особую сложность представляет диагностика преэклампсии у женщин с уже существовавшей хронической артериальной гипертензией (ХАГ) или гипертензией, вызванной беременностью (ГАГ), на этом фоне она часто бывает запоздалой [1–3].

Основным методом диагностики артериальной гипертензии (АГ) во время беременности традиционно являются офисные измерения артериального давления (АД), согласно которым критерием АГ служат значения систолического АД ≥ 140 мм рт. ст. или диастолического АД ≥ 90 мм рт. ст. Однако точность этого метода подвергается сомнению, поскольку он не учитывает суточные колебания АД и может быть искажен феноменом «белого халата» [4–6]. В клинических протоколах в акушерстве и гинекологии (постановление Министерства здравоохранения от 19.02.2018 № 17 «Об утверждении клинического протокола «Медицинское наблюдение и оказание медицинской помощи женщинам в акушерстве и гинекологии») женщинам с гипертензивными расстройствами рекомендован профиль АД, под которым понимают повторные измерения в условиях медицинского учреждения или в домашних условиях. При этом такой высокоинформативный метод, как суточное мониторирование артериального давления (СМАД), не включен в перечень обязательных исследований при ХАГ или ГАГ.

Согласно рекомендациям Европейского общества по артериальной гипертензии (ESH, 2024 г.), амбулаторное СМАД обладает рядом преимуществ перед домашним мониторированием, что представлено в таблице 1.

Таблица 1 – Сравнение методов измерения АД: домашнего (измеренное пациентом в домашних условиях) и амбулаторного (суточное (24-часовое) мониторирование АД) мониторинга АД согласно данным ESH, 2024 год [2]

Домашнее измерение АД	Амбулаторное или суточное (24-часовое) мониторирование АД
Преимущества	
Позволяет диагностировать гипертензию «белого халата» и скрытую гипертензию	
Дешево и доступно	Более надежные прогностические данные
Измерение АД в домашних условиях, более удобных, чем в кабинете врача	Измерение в реальных условиях и во время обычной деятельности
Легко воспроизводимо	Измерения АД в ночное время
Возможно использование в течение длительного периода времени для оценки ежедневной вариабельности АД	Большой объем информации, полученный в ходе одного исследования, включая краткосрочную суточную вариабельность АД
Недостатки	
Измеряется только статическое АД в состоянии покоя	Дороже
Возможна ошибка измерения из-за неправильной методики или непроверенного, плохо откалиброванного устройства	Ограниченная доступность
Ночные измерения невозможны	Может вызывать дискомфорт и влиять на сон

Как видно из таблицы, СМАД не только позволяет диагностировать скрытую гипертензию и гипертензию «белого халата», но и предоставляет более надежные прогностические данные за счет измерения АД в реальных условиях, в том числе в ночное время, а также оценки краткосрочной вариабельности АД. Кроме того, СМАД позволяет рассчитать интегральные показатели, такие как степень снижения ночного давления и индекс двойного произведения, отражающий нагрузку на миокард, что может иметь важное прогностическое значение.

Цель работы – определить прогностические маркеры развития преэклампсии у женщин с гипертензией, существовавшей ранее или вызванной беременностью, по данным СМАД.

Материалы и методы. В проспективное исследование было включено 145 беременных женщины с гипертензивными расстройствами (ГР), получавших медицинскую помощь в отделениях государственного учреждения «Республиканский научно-практический центр «Мать и дитя». Были сформированы 2 группы в зависимости от развития поздней преэклампсии (после 34 недель беременности) у женщин с гипертензией, существовавшей ранее или вызванной беременностью:

– группа ГР без ПЭ – беременные женщины с гипертензией, существовавшей ранее или вызванной беременностью, без преэклампсии (n=122);

– группа ГР с ПЭ – беременные женщины с преэклампсией на фоне ГАГ или ХАГ (n=23).

В рамках исследования проведен комплексный анализ состояния беременных женщин и их новорожденных детей. Характеристика беременных женщин групп исследования и их новорожденных детей представлена в таблице 2.

Таблица 2 – Характеристика беременных женщин групп исследования и их новорожденных детей, Me (Q_1–Q_3) или абс. число (%)

Показатель	Группа ГР без ПЭ (n=122)	Группа ГР с ПЭ (n=23)	p
Возраст, лет	34 (30–38)	32 (27–36)	0,275
Рост, см	166 (162–170)	164 (160–170)	0,300
Масса тела до беременности, кг	81 (67–103)	76 (62–87)	0,166
Индекс массы тела (ИМТ) до беременности, кг/м^2	29,5 (24,4–36,1)	28,7 (23,1–31,2)	0,218
Избыток массы тела до беременности	25 (20,5)	8 (34,9)	0,219
Ожирение до беременности	59 (48,4)	8 (34,8)	0,332
Гестационная прибавка массы тела (ГПМТ), кг	11 (7–15)	15 (10–17)	0,014
Срок родоразрешения, дней	271 (265–278)	262 (255–272)	0,002
Масса тела новорожденного, г	3265 (3020–3590)	3090 (2710–3280)	0,085
Длина тела новорожденного, см	52 (50–53)	51 (50–53)	0,402
Окружность головы новорожденного, см	35 (33–36)	34 (34–35)	0,789
Окружность груди новорожденного, см	33 (32–34)	33 (32–34)	0,492

Беременные групп исследования были сопоставимы по возрасту и антропометрическим показателям до беременности (p>0,05). Однако для беременных женщин с преэклампсией были характерны более высокие значения ГПМТ (p=0,014), чем в группе ГР без ПЭ. При развитии поздней преэклампсии беременные родоразрешались статистически значимо раньше (в сроке беременности 262 (255–272) дня в группе ГР с ПЭ по сравнению со сроком 271 (265–278) день в группе ГР без ПЭ, p=0,002). Масса тела новорожденных от матерей с преэклампсией была несколько ниже, однако статистически значимых различий получено не было.

В группах исследования проведена оценка показателей СМАД с оценкой показателей, представленных в таблице 3.

Таблица 3 – Показатели СМАД

Сокращенное название показателя	Расшифровка и формула для расчета
САД	систолическое артериальное давление
ДАД	диастолическое артериальное давление
СрАД	среднее артериальное давление (2×ДАД+САД)/3
ПАД	пульсовое артериальное давление САД-ДАД
ЧП	частота пульса
ИДП	индекс двойного произведения (ЧП×САД)/100
СНС САД или СНС ДАД	степень ночного снижения САД или ДАД (АДдн – АДн)/АДдн×100 %, где АДдн – среднее АД в период бодрствования, АДн – среднее АД в период сна При значении СНС 10–20 % – нормальная степень ночного снижения АД («dipper»), менее 10 % – недостаточная степень ночного снижения АД («non-dipper»), менее 0 % – устойчивое повышение ночного АД («night peaker»), более 20 % – повышенная степень ночного снижения АД («over-dipper»)

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 размаха (Q_1–Q_3). Для сравнения групп использовали непараметрический критерий Манна – Уитни (U). Качественные показатели представлены в виде абсолютного значения и доли (абс. число (%); для сравнения качественных показателей в группах использовали критерий χ^2 Пирсона, при количестве ожидаемых наблюдений менее 10 рассчитывали критерий χ^2 с поправкой Йетса. Для определения диагностического порога выполнили ROC-анализ, данные представляли в виде AUC (площадь под кривой), 95 % ДИ с расчетом чувствительности (Se) и специфичности (Sp) результатов теста. Статистически значимыми принимали различия при $p<0,05$ [7, 8].

Результаты исследования. В таблице 4 представлены данные СМАД у беременных женщин в группах исследования.

Таблица 4 – Данные СМАД у беременных женщин в группах исследования, Me (Q_1–Q_3)

Показатель	Группа ГР без ПЭ (n=122)	Группа ГР с ПЭ (n=23)	p
За весь период СМАД			
САД, мм рт. ст.	120 (114–129)	124 (117–135)	0,227
ДАД, мм рт. ст.	70 (66–78)	74 (70–81)	0,061
СрАД, мм рт. ст.	91 (86–96)	94 (88–107)	0,104
ПАД, мм рт. ст.	49 (46–53)	49 (45–52)	0,702
ЧП, уд/мин	85 (78–91)	87 (85–95)	0,047
ИДП	100 (94–111)	113 (104–119)	0,006
САДмакс, мм рт. ст.	143 (137–153)	151 (141–162)	0,060

Продолжение таблицы 4

Показатель	Группа ГР без ПЭ (n=122)	Группа ГР с ПЭ (n=23)	p
ДАДмакс, мм рт. ст.	98 (91–106)	101 (91–110)	0,503
СрАДмакс, мм рт. ст.	115 (109–124)	119 (112–128)	0,351
ПАДмакс, мм рт. ст.	66 (61–76)	65 (58–85)	0,924
ЧПмакс, уд/мин	128 (114–142)	130 (114–134)	0,687
САДмин, мм рт. ст.	96 (89–104)	98 (93–107)	0,116
ДАДмин, мм рт. ст.	49 (45–53)	52 (44–58)	0,434
СрАДмин, мм рт. ст.	69 (66–77)	69 (64–80)	0,876
ПАДмин, мм рт. ст.	29 (23–35)	28 (19–35)	0,592
ЧПмин, уд/мин	60 (57–65)	67 (60–76)	0,018
За период бодрствования			
САД, мм рт. ст.	124 (117–131)	125 (120–135)	0,542
ДАД, мм рт. ст.	73 (69–82)	78 (70–82)	0,260
СрАД, мм рт. ст.	95 (88–100)	98 (89–108)	0,253
ПАД, мм рт. ст.	49 (44–54)	48 (44–55)	0,986
ЧП, уд/мин	88 (83–96)	92 (89–100)	0,028
ИДП	111 (100–119)	121 (111–125)	0,014
САДмакс, мм рт. ст.	143 (137–152)	151 (141–162)	0,026
ДАДмакс, мм рт. ст.	97 (90–106)	99 (91–108)	0,605
СрАДмакс, мм рт. ст.	114 (109–123)	119 (111–127)	0,189
ПАДмакс, мм рт. ст.	65 (60–73)	63 (56–85)	0,960
ЧПмакс, уд/мин	124 (111–137)	124 (110–133)	0,993
САДмин, мм рт. ст.	101 (93–109)	100 (95–114)	0,509
ДАДмин, мм рт. ст.	53 (48–59)	56 (45–61)	0,872
СрАДмин, мм рт. ст.	74 (68–81)	70 (66–83)	0,748
ПАДмин, мм рт. ст.	30 (24–36)	30 (21–37)	0,501
ЧПмин, уд/мин	62 (59–72)	76 (68–80)	0,004
За период сна			
САД, мм рт. ст.	116 (107–127)	120 (113–130)	0,079
ДАД, мм рт. ст.	64 (59–73)	70 (64–78)	0,027
СрАД, мм рт. ст.	85 (79–92)	92 (84–99)	0,038
ПАД, мм рт. ст.	50 (47–54)	50 (45–56)	0,911
ЧП, уд/мин	77 (71–83)	81 (77–89)	0,023
ИДП	87 (79–97)	99 (91–111)	0,002
САДмакс, мм рт. ст.	127 (120–142)	138 (129–150)	0,026
ДАДмакс, мм рт. ст.	80 (70–91)	88 (84–102)	0,039
СрАДмакс, мм рт. ст.	101 (91–112)	107 (100–122)	0,091
ПАДмакс, мм рт. ст.	58 (54–64)	63 (52–70)	0,254
ЧПмакс, уд/мин	93 (84–112)	99 (89–111)	0,294
САДмин, мм рт. ст.	99 (93–109)	107 (98–124)	0,018
ДАДмин, мм рт. ст.	51 (47–57)	58 (51–70)	0,021
СрАДмин, мм рт. ст.	73 (67–78)	82 (68–94)	0,046
ПАДмин, мм рт. ст.	40 (32–46)	39 (31–44)	0,757
ЧПмин, уд/мин	65 (60–74)	68 (61–78)	0,091

Анализ данных СМАД, представленных в таблице 4, выявил следующие статистически значимые различия между группами. Хотя средние уровни САД и ДАД за весь период мониторирования существенно не различались, у пациенток группы ГР с ПЭ была статистически значимо выше частота пульса в период бодрствования – 92 (89–100) уд/мин против 88 (83–96) уд/мин, p=0,028, и в период сна – 81 (77–89) уд/мин против 77 (71–83) уд/мин, p=0,023.

Наиболее значимые различия были зафиксированы в отношении ИДП, также известного как «индекс напряжения миокарда» (Rate-Pressure Product, RPP). Это простой, но информативный кардиологический показатель, который отражает миокардиальную нагрузку и косвенно свидетельствует о потребности миокарда в кислороде во время нагрузочных тестов. В акушерской практике этот показатель используется реже, чем в кардиологии, однако он может быть информативным при оценке гемодинамики у беременных женщин, в том числе при преэклампсии [9]. Значения ИДП за весь период (сутки), а также отдельно в периоды бодрствования (ИДПдн) и сна (ИДПн) были статистически значимо выше в группе ГР с ПЭ (p=0,006, p=0,014 и p=0,002 соответственно). Учитывая статистически значимые различия по значению ИДП между исследуемыми группами определены его пороговые значения в период бодрствования (ИДПдн) и в период сна ИДПн (таблица 5) для прогнозирования развития преэклампсии.

Таблица 5 – Значимость ИДП при прогнозировании преэклампсии у женщин с гипертензией, существовавшей ранее или вызванной беременностью

Показатель	Пороговое значение	AUC	Чувствительность/ специфичность	ОШ (95 % ДИ)
ИДПдн	120 и более	0,68 (0,54–0,82)	57,9 % / 76,4 %	4,44 (1,62–12,21)
ИДПн	88 и более	0,73 (0,62–0,85)	89,5 % / 49,5 %	8,35 (1,84–37,85)

Установлено, что порог ИДПн ≥88 обладает высокой чувствительностью (89,5 %), а ИДПдн ≥120 – более высокой специфичностью (76,4 %) для прогнозирования ПЭ. Оба показателя статистически значимо ассоциированы с риском развития преэклампсии с ОШ 8,35 (95 % ДИ 1,84–37,85) и ОШ 4,44 (95 % ДИ 1,62–12,21) соответственно.

Еще одним важным прогностическим параметром, доступных для расчета при СМАД, является степень ночного снижения АД. Недостаточная СНС АД (менее 10 % по сравнению с дневными показателями) и в особенности ночной подъем АД ассоциированы с повышенной нагрузкой на сердечно-сосудистую систему, риском поражения органов-мишеней (включая плаценту) и является независимым предиктором неблагоприятных акушерских исходов. На рисунке 1 представлены средние значения СНС АД в группах исследования.

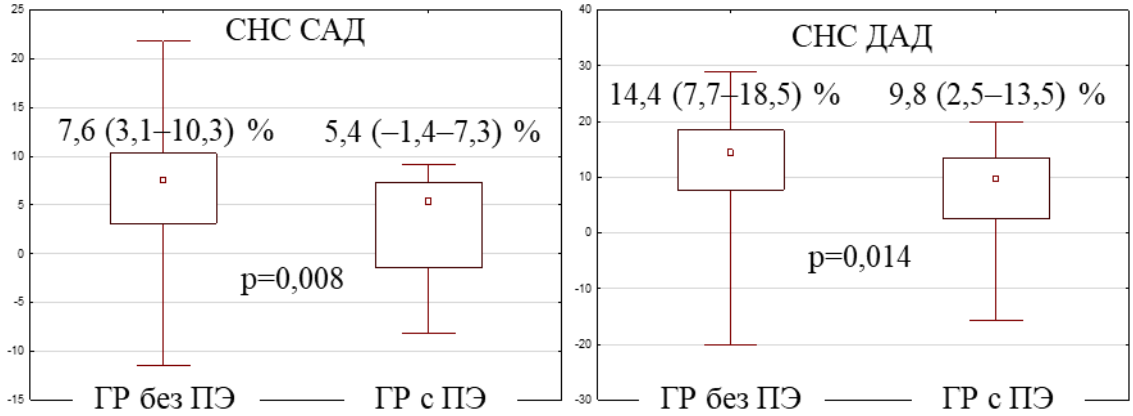


Рисунок 1 – Средние значения СНС АД в группах исследования

У беременных женщин в группе ГР с ПЭ наблюдались более значимые нарушения СНС как САД (5,4 % (-1,4–7,3) против 7,6 % (3,1–10,3), p=0,008), так и ДАД (9,8 % (2,5–13,5) против 14,4 % (7,7–18,5), p=0,014).

В группе ГР с ПЭ у всех беременных женщин наблюдалось недостаточное СНС САД (73,9 %) или ночной подъем САД (26,1 %), при этом не было зарегистрировано ни одного случая нормального ночного снижения САД («dipper»), в то время как в группе ГР без ПЭ таких было 27,9 % (рисунок 2).

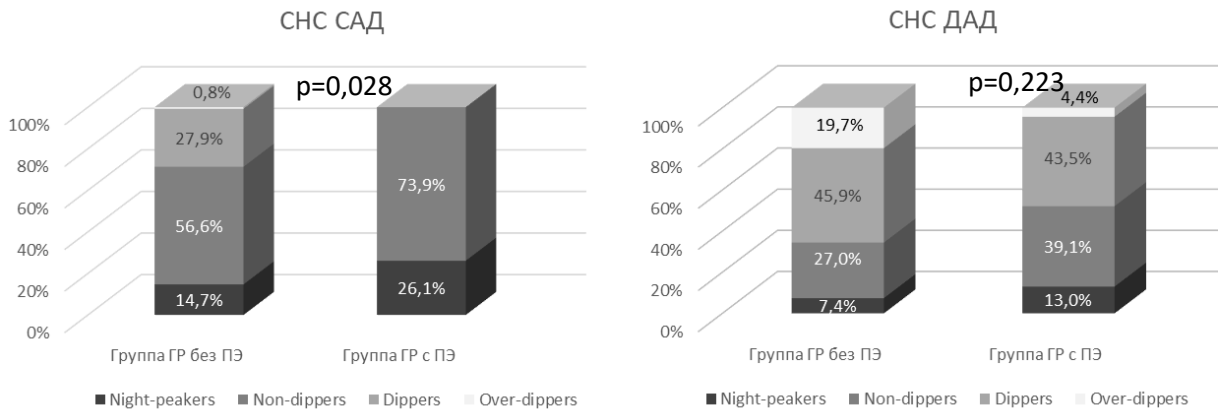


Рисунок 2 – Распределение беременных женщин групп исследования по СНС АД

Учитывая выявленные статистически значимые факторы, ассоциированные с развитием преэклампсии, была разработана многофакторная модель прогнозирования преэклампсии у женщин с гипертензией, существовавшей ранее или вызванной беременностью, представленная в таблице 6.

Таблица 6 – Многофакторная модель прогнозирования преэклампсии у женщин с гипертензией, существовавшей ранее или вызванной беременностью

Факторы		Прогностический коэффициент
Прибавка массы тела за беременность в зависимости от ИМТ до беременности	менее рекомендуемых норм	-3
	соответствует рекомендуемым нормам	-1
	более рекомендуемых норм	+2
Недостаточная степень ночного снижения САД или устойчивое повышение ночного САД		+9
ИДПдн 120 и более		+6
ИДПн 88 и более		+9
СПК-1		сумма баллов

Использование разработанной многофакторной модели позволяет прогнозировать развитие преэклампсии у женщин с гипертензией, существовавшей ранее или вызванной беременностью при значении суммарного прогностического коэффициента 16 баллов и более – AUC 0,74 (0,64–0,85) – с чувствительностью 73,9 % и специфичностью 65,6 %.

Заключение. На основе проведенного исследования можно сделать следующие выводы:

1. У беременных с гипертензией, существовавшей ранее или вызванной беременностью, осложнившейся поздней преэклампсией, выявлены значимые нарушения по данным СМАД, проявляющиеся в нарушении циркадного ритма артериального давления по типу «non-dipper» и «night peaker».

2. Индекс двойного произведения, отражающий потребность миокарда в кислороде, является высокоинформативным маркером напряжения сердечно-сосудистой системы

у беременных с гипертензивными расстройствами, а его пороговые значения в период сна (ИДПн ≥88) и в период бодрствования (ИДПдн ≥120) являются статистически значимыми прогностическими маркерами развития преэклампсии.

3. Разработанная многофакторная модель (AUC 0,74 (0,64–0,85)) позволяет идентифицировать группу беременных женщин высокого риска по развитию преэклампсии с чувствительностью 73,9 % и специфичностью 65,6 %. Доступность использования представленных в модели факторов делает ее удобным инструментом для интеграции в клиническую практику при анализе данных СМАД у беременных с гипертензивными расстройствами.

Литература

1. Garovic, V.D. Hypertension in pregnancy: diagnosis, blood pressure goals, and pharmacotherapy: a scientific statement from the american heart association / V.D. Garovic [et al.], American Heart Association Council on Hypertension; Council on the Kidney in Cardiovascular Disease, Kidney in Heart Disease Science Committee; Council on Arteriosclerosis, Thrombosis and Vascular Biology; Council on Lifestyle and Cardiometabolic Health; Council on Peripheral Vascular Disease; and Stroke Council // Hypertension. – 2022 Feb;79(2): e21-e41. – https://doi.org/10.1161/HYP.0000000000000208.

2. 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] // J Hypertens. – 2023;41(12):1874–2071. – https://doi.org/10.1097/HJH.0000000000003480.

3. Fox, R. Preeclampsia: Risk Factors, Diagnosis, Management, and the Cardiovascular Impact on the Offspring / R. Fox, J. Kitt, P. Leeson, C.Y.L. Aye, A.J. Lewandowski //J Clin Med. – 2019 Oct 4;8(10):1625. – https://doi.org/10.3390/jcm8101625. PMID: 31590294; PMCID: PMC6832549.

4. Espeche, W.G., Salazar M.R. Ambulatory Blood Pressure Monitoring for Diagnosis and Management of Hypertension in Pregnant Women / W.G. Espeche, M.R. Salazar // Diagnostics (Basel). – 2023 Apr 18;13(8):1457. – https://doi.org/10.3390/diagnostics13081457. PMID: 37189558; PMCID: PMC10137869.

5. Ngene, N.C., Moodley, J. Blood pressure measurement in pregnancy and in hypertensive disorders of pregnancy: devices, techniques and challenges / N.C. Ngene, J. Moodley // Cardiovasc J. Afr. – 2019 Mar/Apr 23;30(2):120–129. – https://doi.org/10.5830/CVJA-2018-067. Epub 2019 Jan 23. PMID: 30720845.

6. Hurrell, A. The assessment of blood pressure in pregnant women: pitfalls and novel approaches / A. Hurrell, L. Webster, L.C. Chappell, A.H. Shennan // Am J. Obstet Gynecol. – 2022 Feb;226(2S:S804–S818. – https://doi.org/10.1016/j.ajog.2020.10.026. Epub 2021 Jan 26. PMID: 33514455.

7. Петри, А. Наглядная медицинская статистика / А. Петри, К. Сэбин. – 3-е изд., перераб. и доп. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2015. – 214 с.

8. Реброва, О.Ю. Статистический анализ медицинских данных: применение пакета прикладных программ STATISTICA / О.Ю. Реброва. – М.: Медиа Сфера, 2006. – 305 с. – Dental science and practice, 2014(1): p. 43–47.

9. Schenone, C.V. Changes in rate-pressure product associated with pregnancy / C.V. Schenone, M. Ashley Cain, A.L. Schenone, T. Smith, A. Tsalatsanis, J.M. Louis, D.R. Crousillat // Am J Obstet Gynecol MFM. – 2024 Apr;6(4):101338. – https://doi.org/10.1016/j.ajogmf.2024.101338. Epub 2024 Mar 5. PMID: 38453019.

PROGNOSTIC VALUE OF 24-HOUR BLOOD PRESSURE MONITORING DATA IN THE DEVELOPMENT OF LATE-ONSET PREECLAMPSIA IN WOMEN WITH HYPERTENSIVE DISORDERS

Vasiliev S.A., Viktor S.A., Kurlovich I.V., Vashchilina T.P., Demidova R.N., Kovalkova E.V., Bykova I.V.

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

Clinical data and 24-hour blood pressure monitoring data were analyzed in 145 pregnant women with preexisting or pregnancy-induced hypertension. Twenty-three of these women developed late-onset preeclampsia. In pregnant women with preexisting or pregnancy-induced hypertension complicated by late-onset preeclampsia, significant abnormalities were detected in ABPM data, manifested by «non-dipper» and «night peaker» circadian blood pressure rhythm disturbances and an increased double product both during sleep (DP ≥ 88) and during wakefulness

(DP ≥ 120). The developed multivariate model (AUC 0.74 (0.64–0.85)) enables the identification of a high-risk group of pregnant women for developing preeclampsia with a sensitivity of 73.9 % and a specificity of 65.6 %. The ease of use of the factors presented in the model makes it a convenient tool for integration into clinical practice when analyzing ABPM data in pregnant women with hypertensive disorders.

Keywords pregnancy, hypertensive disorders, preeclampsia, degree of nocturnal pressure reduction, double product index.

Поступила 30.09.2025

УДК 618.414.8
https://doi.org/10.63030/2307-4795/2025.18.A.06

АКУШЕРСКИЕ И ПЕРИНАТАЛЬНЫЕ ИСХОДЫ ПРИ ПРЕЖДЕВРЕМЕННОМ РАЗРЫВЕ ПЛОДНЫХ ОБОЛОЧЕК В СРОКЕ БЕРЕМЕННОСТИ 154–196 ДНЕЙ

Васильев С.А., Курлович И.В., Семенчук В.Л., Сушкова О.С., Ващилина Т.П., Виктор С.А., Русецкая В.М., Васильева Е.Н., Иодко А.В.

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

Резюме. Проведен комплексный анализ акушерских и перинатальных исходов при экстремально ранних преждевременных родах, обусловленных преждевременным разрывом плодных оболочек (ПРПО) в сроке беременности 154–196 дней. Оценены клинические, лабораторные, ультразвуковые показатели, а также гистологическая структура инфекционно-воспалительных поражений последа. Установлено, что длительность латентного периода не оказывает существенного влияния на частоту инфекционно-воспалительных осложнений, однако проведение комплексной терапии (антибиотикотерапия и курс кортикостероидов) способствует снижению риска асфиксии новорожденных и улучшает неонатальные исходы.

Ключевые слова: преждевременный разрыв плодных оболочек, экстремально ранние преждевременные роды, хориоамнионит.

Введение. Преждевременные роды продолжают оставаться одной из ключевых проблем современной перинатологии, обусловленной высоким уровнем неонатальной смертности, заболеваемости и инвалидизации детей [1]. По данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), ежегодно в мире регистрируется около 15 миллионов случаев преждевременных родов, из которых приблизительно 1 миллион приходится на экстремально ранние преждевременные роды (ЭРПР) в сроке 22/0–27/6 недель. Выживаемость таких новорожденных, особенно при гестационном возрасте менее 26 недель, остается крайне низкой.

В Республике Беларусь за период 2014–2024 гг. отмечено увеличение удельного веса преждевременных родов с 3,86 % до 4,53 %. Особенно значимым является рост доли ЭРПР в сроке 22/0–27/6 недель с 0,13 % до 0,24 %, что на фоне снижения рождаемости приобретает выраженное медико-социальное значение.

Одной из ведущих причин преждевременного прерывания беременности выступает ПРПО. Тактика ведения женщин при данной патологии зависит от риска развития хориоамнионита. Клинический хориоамнионит диагностируется по совокупности симптомов (лихорадка, лейкоцитоз, тахикардия у матери и/или плода, болезненность матки), тогда как субклинический/гистологический вариант выявляется лишь при морфологическом исследовании плаценты. По данным Kim C.J. и соавт. (2015), признаки

хориоамнионита обнаруживаются у 94 % пациенток при родоразрешении в сроке 22/0–23/6 недель, что подтверждает ведущую роль инфекционного фактора в патогенезе ЭРПР [2].

Современная акушерская практика предусматривает две основные тактики ведения недоношенной беременности, осложненной ПРПО, – активную и консервативно-выжидательную. По данным российских специалистов Н.Г. Шубитидзе и соавторов [3], пролонгирование беременности на срок 14 дней и более при ПРПО в гестационном периоде 22–34 недели снижает риск неблагоприятных перинатальных исходов. Вместе с тем длительный безводный период увеличивает вероятность гнойно-септических осложнений у матери и плода. Хориоамнионит способствует развитию синдрома воспалительной реакции плода, ассоциированного с повышенной неонатальной заболеваемостью (церебральный паралич, внутричерепное кровоизлияние, сепсис, респираторный дистресс-синдром, некротизирующий энтероколит, нарушение нервного развития) и неонатальной смертностью [4]. Следовательно, ранняя диагностика хориоамнионита имеет решающее значение для улучшения исходов для здоровья матери и новорожденного.

Цель работы – оценить акушерские и перинатальные исходы при преждевременных родах, обусловленных преждевременным разрывом плодных оболочек в сроке беременности 154–196 дней.

Материалы и методы. Проведен проспективный сравнительный анализ 65 (72,2 %) беременных женщин с преждевременным разрывом плодных оболочек в сроке беременности 154–196 дней (группа 1) и 25 (27,8 %) женщин с физиологическим течением беременности, родоразрешенных в сроке 259 дней и более (группа 2, группа сравнения).

Гистологическая оценка инфекционно-воспалительного поражения последа проводилась согласно международной классификации поражений последа (Amsterdam Placenta Workshop Group, 2014) [5] и включала в себя:

– воспалительную реакцию матери (хориоамнионит, субхорионит, хорионит, хориодецидуит, мембранит, децидуит);

– воспалительную реакцию плода (фуникулит, васкулит хориальной пластины, виллузит, интервиллузит, плацентит).

В зависимости от инфекционно-воспалительного поражения последа в основной группе 1 выделено 3 подгруппы. Подгруппа 1-а – 21 (32,3 %) случаев без признаков инфекционно-воспалительного поражения последа, подгруппа 1-б – 22 (33,8 %) случая с признаками воспалительной реакции матери, подгруппа 1-в – 22 (33,8 %) случая с признаками воспалительной реакции и матери, и плода.

Полученные результаты обработаны непараметрическими методами вариационной статистики с применением пакета прикладных программ Microsoft Excel, Statistica 10 (№BXXR207F38350FA-D). Определяли долю (%), медиану (Me) и интерквартильный размах (Q1–Q3). Для сравнения двух независимых выборок с количественными показателями использовали непараметрический критерий Манна – Уитни (U). Для сравнения трех независимых выборок с количественными показателями использовали непараметрический критерий Краскела – Уоллиса (H), при обнаружении статистически значимых различий проводили попарные сравнения средних рангов (z). Для сравнения качественных показателей (долей) в группах и подгруппах использовали критерий Хи-квадрат ($\chi 2$) Пирсона, критерий Хи-квадрат с поправкой Йетса на непрерывность или критерий Фишера. Статистически значимыми принимали различия при $p < 0,05$.

Результаты исследования. В таблице 1 представлена характеристика беременных женщин групп и подгрупп исследования. Женщины групп и подгрупп исследования сопоставимы по возрасту, росту, массе тела до беременности ($p > 0,05$).

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

Показатель	Группа 1 (n=65)			Группа 2 (n=25)	Статистическая значимость различий
	подгруппа 1-а (n=21)	подгруппа 1-б (n=22)	подгруппа 1-в (n=22)		
Возраст, лет	35 (30–37)	28 (27–34)	33 (26–33)	30 (26–36)	H=4,39, p=0,221
Рост, см	166 (160–175)	164 (161–168)	170 (164–173)	167 (165–170)	H=4,92, p=0,177
Масса тела до беременности, кг	56 (52–75)	65 (56–75)	69 (61–91)	64 (60–69)	H=5,89, p=0,116
ИМТ до беременности, кг/м^2	21,9 (18,3–25,2)	24,2 (21,6–26,7)	24,9 (22,1–30,4)	22,4 (21,4–25,0)	H=7,21, p=0,065
Беременность по счету: – первая, – вторая, – третья и более	5 (23,8) 6 (28,6) 10 (47,6)	5 (22,7) 4 (18,2) 13 (59,1)	4 (18,2) 4 (18,2) 14 (63,6 %)	4 (16,0) 7 (28,0) 14 (56,0)	χ^2=1,967, p=0,992
Роды по счету: – первые, – вторые, – третьи и более	6 (28,6) 9 (42,9) 6 (28,6 %)	7 (31,8) 7 (31,8) 8 (36,4)	7 (31,8) 10 (45,5) 5 (22,7)	5 (20,0) 11 (44,0) 9 (36,0)	χ^2=2,364, p=0,883
Отягощенный акушерский анамнез (медицинский аборт, самопроизвольный выкидыш, неразвивающаяся беременность)	10 (47,6)	11 (50,0)	15 (68,2)	10 (40,0)	χ^2=3,914, p=0,270
Привычное невынашивание	3 (14,3)	4 (18,2)	3 (13,6)	0	χ^2=4,326, $p_{1–2}$=0,037

Обращает на себя внимание увеличение индекса массы тела (ИМТ) до беременности в подгруппах исследования, однако статистически значимых различий выявлено не было.

Женщины групп и подгрупп исследования были сопоставимы по количеству беременностей и родов в анамнезе (p>0,05). При ПРПО статистически значимо чаще отмечалось в анамнезе привычное невынашивание, $p_{1–2}$=0,037.

Данные по наличию осложнений беременности в исследуемых группах и подгруппах представлены в таблице 2.

Таблица 2 – Распределение пациенток исследуемых групп и подгрупп по наличию осложнений беременности, абс. число (%)

Показатель	Группа 1 (n=65)			Группа 2 (n=25)	Статистическая значимость различий
	подгруппа 1-а (n=21)	подгруппа 1-б (n=22)	подгруппа 1-в (n=22)		
Анемия во время беременности	3 (14,3)	7 (31,8)	10 (45,5)	9 (36,0)	χ^2=4,594 p=0,203
Угроза прерывания беременности	16 (76,2)	16 (72,7 %)	19 (86,4)	8 (32,0)	χ^2=17,261, $p_{1–2}$<0,001
Истмико-цервикальная недостаточность	6 (27,3)	9 (40,9 %)	6 (28,6)	2 (8,0)	χ^2=5,607, $p_{1–2}$=0,017

Продолжение таблицы 2

Показатель	Группа 1 (n=65)			Группа 2 (n=25)	Статистическая значимость различий
	подгруппа 1-а (n=21)	подгруппа 1-б (n=22)	подгруппа 1-в (n=22)		
Фетоплацентарные нарушения	17 (81,0)	7 (31,8 %)	6 (27,3)	2 (8,0)	χ^2=11,470, p_{1-2}<0,001
Инфекция мочевыводящих путей	3 (14,3)	3 (13,6)	1(4,6)	1 (4,0)	χ^2=2,617, p=0,454
Воспалительные болезни женских тазовых органов во время беременности (кандидозный кольпит, неспецифический кольпит)	9 (42,9)	9 (40,9)	8(36,4)	8 (32,0)	χ^2=0,696, p=0,874
Острая респираторная вирусная инфекция	7 (33,3)	3 (13,6)	9 (40,9)	4 (16,0)	χ^2=6,617, p=0,454

У женщин при ПРПО статистически значимо чаще диагностировалась истмико-цервикальная недостаточность (ИЦН) (p_{1-2}<0,001), угроза прерывания беременности (p_{1-2}<0,001), фетоплацентарные нарушения (p_{1-2}<0,001).

Средний срок беременности при госпитализации в РНПЦ «Мать и дитя» при ПИОВ в подгруппе 1-а составил 185 (176–190) дней, в подгруппе 1-б – 184 (175–193) дней, в подгруппе 1-в – 183 (178–192) дней, однако статистически значимых различий выявлено не было.

При ПИОВ при недоношенной беременности существуют две тактики: активная и консервативно-выжидательная. Активная тактика подразумевает родоразрешение путем кесарева сечения в ближайшие часы после ПИОВ с целью снижения риска развития гнойно-септических осложнений у матери и у плода. Консервативно-выжидательная тактика – это пролонгирование беременности для достижения большей морфофункциональной зрелости плода на фоне адекватной комплексной терапии.

При госпитализации в стационар беременных с ПРПО на принятие решения о выжидательной тактике, назначении токолитической, антибактериальной терапии и профилактике дистресс-синдрома у плода влияет наличие клинических и лабораторных данных хориоамнионита.

При анализе лабораторных показателей у беременных исследуемых подгрупп при госпитализации в первые сутки не было выявлено статистически значимых различий по уровню воспалительных показателей крови, таких как лейкоциты, острофазный белок плазмы крови (СРБ), скорость оседания эритроцитов (СОЭ). Однако имеются статистически значимые различия в подгруппах по уровню гемоглобина в общем анализе крови (ОАК), p=0,040 (таблица 3).

Таблица 3 – Лабораторные показатели беременных женщин исследуемых подгрупп при поступлении, Me (Q_1–Q_3)

Показатель	Подгруппа 1-а (n=21)	Подгруппа 1-б (n=22)	Подгруппа 1-в (n=22)	Статистическая значимость различий
Общий анализ крови				
Эритроциты, $\times10^{12}$/л	3,9 (3,8–4,0)	3,8 (3,7–4,0)	3,9 (3,7–4,2)	H=2,00, p=0,366
Гемоглобин, г/л	123 (118–127)	116 (111–121)	123 (118–129)	H=6,39, p=0,040
Тромбоциты, $\times10^9$/л	251 (227–276)	226 (198–280)	242 (218–266)	H=1,76, p=0,414
Лейкоциты, $\times10^9$/л	11,4 (9,7–13,9)	13,6 (11,8–14,5)	13,4 (11,9–16,3)	H=4,22, p=0,121
СОЭ, мм/ч	35 (24–47)	33 (28–43)	29 (27–48)	H=0,29, p=0,862
Биохимический анализ крови				
СРБ, мг/л	4,5 (2,2–10,6)	6,7 (5,0–24,7)	6,9 (2,1–24,3)	H=2,06, p=0,355

Проведен анализ лабораторных показателей беременных женщин исследуемых подгрупп в день перед родоразрешением. Данные представлены в таблице 4.

Таблица 4 – Лабораторные показатели беременных женщин исследуемых подгрупп перед родоразрешением, Me (Q_1–Q_3)

Показатель	Подгруппа 1-а (n=21)	Подгруппа 1-б (n=22)	Подгруппа 1-в (n=22)	Статистическая значимость различий
Общий анализ крови				
Эритроциты, $\times10^{12}$/л	3,7 (3,3–4,0)	3,5 (3,3–3,7)	3,7 (3,3–3,7)	H=0,74, p=0,688
Гемоглобин, г/л	112 (104–119)	108 (100–113)	111 (106–117)	H=2,87, p=0,238
Тромбоциты, $\times10^9$/л	242 (212–281)	196 (185–260)	212 (183–238)	H=5,64, p=0,059
Лейкоциты, $\times10^9$/л	10,2 (8,4–14,6)	11,7 (10,7–12,9)	13,5 (11,7–15,0)	H=7,52, p=0,023
СОЭ, мм/ч	37 (28–44)	38 (32–44)	35 (25–45)	H=0,17, p=0,917
Биохимический анализ крови				
СРБ, мг/л	4,8 (3,0–7,9)	19,2 (6,3–33,4)	30,4 (10,9–40,9)	H=14,97, p <0,001

Уровень острофазового белка плазмы крови статистически значимо увеличивался с распространением инфекционно-воспалительного поражения последа: при наличии воспалительной реакции матери значение СРБ составило 19,2 (6,3–33,4) мг/л, при наличии воспалительной реакции и матери, и плода концентрация СРБ увеличилась до 30,4 (10,9–40,9) мг/л, p<0,001. Также в исследуемых подгруппах с распространением инфекционно-воспалительного поражения последа статистически значимо увеличивался уровень лейкоцитоза: в подгруппе 1-а составил 10,2 (8,4–14,6) $\times10^9$/л, в подгруппе 1-б – 11,7 (10,7–12,9) $\times10^9$/л, в подгруппе 1-в 13,5 (11,7–15,0) $\times10^9$/л, p=0,023.

Данные ультразвукового исследования матки и плода у беременных женщин исследуемых подгрупп при ПРПО представлены в таблице 5.

Таблица 5 – Данные ультразвукового исследования матки и плода у беременных женщин исследуемых подгрупп при ПИОВ, Me (Q_1–Q_3)

Показатель	Подгруппа 1-а (n=21)	Подгруппа 1-б (n=22)	Подгруппа 1-в (n=22)	Статистическая значимость различий
При поступлении				
Индекс амниотической жидкости (ИАЖ)	31 (68–99)	24 (35–57)	15 (49–66)	H=2,49, p=0,286
Частота сердечных сокращений (ЧСС), уд/мин	140 (145–150)	140 (145–150)	141 (152–155)	H=2,56, p=0,277
Маточная артерия, индекс резистентности (ИР): – правая, – левая	 0,50 (0,530,58) 0,48 (0,54–0,59)	 0,47 (0,49–0,52) 0,46 (0,5–0,54)	 0,47 (0,52–0,58) 0,5 (0,52–0,56)	 H=8,77, p=0,012 H=6,33, p=0,042

Продолжение таблицы 5

Показатель	Подгруппа 1-а (n=21)	Подгруппа 1-б (n=22)	Подгруппа 1-в (n=22)	Статистическая значимость различий
Артерия пуповины: – ИР, – (пиковый индекс) ПИ	0,64 (0,67–0,69) 1,00 (1,09–1,17)	0,66 (0,67–0,71) 1,02 (1,05–1,14)	0,62 (0,68–0,7) 1,02 (1,07–1,14)	H=1,91, p=0,384 H=0,98, p=0,612
Перед родоразрешением				
ИАЖ	20 (30–50)	20 (25–40)	22 (27–50)	H=0,74, p=0,689
ЧСС, уд/мин	139 (145–150)	148 (150–156)	144 (152–156)	H=10,09, p=0,006
Маточная артерия, ИР: – правая, – левая	0,50 (0,52–0,58) 0,49 (0,52–0,55)	0,48 (0,5–0,55) 0,47 (0,52–0,55)	0,49 (0,51–0,56) 0,5 (0,53–0,56)	H=0,83, p=0,659 H=2,48, p=0,288
Артерия пуповины: – ИР, – ПИ	0,57 (0,65–0,68) 0,81 (1,04–1,08)	0,6 (0,66–0,67) 1,03 (0,91–1,11)	0,58 (0,65–0,68) 0,89 (1,04–1,11)	H=0,1, p=0,949 H=0,57, p=0,748

По данным ультразвукового исследования матки и плода, выполненного у беременных женщин исследуемых подгрупп при поступлении в стационар, наблюдалась тенденция к маловодию или ангидрамнион обусловленные ПРПО. Среднее значение ИАЖ в подгруппе 1-а было выше 31 (68–99) мм, чем в подгруппе 1-б – 24 (35–57) мм и подгруппе 1-в – 15 (49–66) мм, однако статистически значимых различий выявлено не было. Статистически значимо регистрировалось нарушение маточно-плацентарно-плодового кровотока (МППК) в подгруппах исследования при поступлении в стационар по индексу резистентности в правой (p=0,012) и левой (p=0,042) маточных артериях. При выполнении ультразвукового исследования матки и плода беременным женщинам подгрупп исследования перед родоразрешением среднее значение ЧСС в подгруппе 1-а составило139 (145–150) уд/мин, в подгруппе 1-б – 148 (150–156) уд/мин и подгруппе 1-в – 144 (152–156) (p=0,006).

На фоне проводимой комплексной терапии средние значения показателей допплерометрии МППК в подгруппах исследования перед родоразрешением статистически значимо не различались (p>0,05). Имеются статистически значимые различия по частоте сердечных сокращений у плода перед родоразрешением, p=0,006.

Латентный период (ЛП) – период от ПРПО до родоразрешения при консервативно-выжидательной тактике. Длительность ЛП в подгруппе 1-а составила 9 (2–23) дней, в подгруппе 1-б – 3 (3–4) дня, в подгруппе 1-в – 4 (3–9) дней. Пролонгирование беременности после ПРПО позволило увеличить срок родоразрешения в подгруппе 1-а до 199 (188–207) дней, а в подгруппе 1-б до 190 (181–194) дней, в подгруппе 1-в до 189 (181–194), p=0,038.

В нашем исследовании длительность ЛП была разделена на 4 промежутка: 0–1 день, 2–3 дня, 4–7 дней, 8 дней и более. Удельный вес беременных женщин с разным ЛП составил: при ЛП 0–1 день – 18,5 % (12 беременных), при ЛП 2–3 дня – 33,8 % (22 беременные), при ЛП 4–7 дней – 16,9 % (11 беременных), при ЛП 8 дней и более – 30,8 % (20 беременных). Средний ЛП составил 3 (2–9) дня.

Показанием к родоразрешению при ПРПО на фоне терапии по пролонгированию беременности были развившаяся спонтанная родовая деятельность, нарушение внутриутробного состояния плода по данным показателей допплерометрии маточно-плацентарно-плодового кровотока и кардиотокографии, явления хориоамнионита по данным лабораторных показателей.

С увеличением ЛП после ПИОВ не наблюдался рост инфекционно-воспалительного поражения последа, что отображено в таблице 6.

Таблица 6 – Распределение женщин исследуемых подгрупп по длительности латентного периода после ПИОВ в зависимости от наличия инфекционно-воспалительного поражения последа, Me (Q1–Q3) или абс. число (%)

Подгруппа	Латентный период				
	ЛП, дни	0–1 день	2–3 дня	4–7 дней	8 и более дней
Не выявлено инфекционно-воспалительного поражения последа (1-а)	9 (2–23)	5 (41,7)	4 (18,2)	0	12 (60,0)
Воспалительная реакция матери (1-б)	3 (3–4)	3 (25,0)	11 (50,0)	6 (54,6)	2 (10,0)
Воспалительная реакция матери и плода (1-в)	4 (3–9)	4 (33,3)	7 (31,8)	5 (45,5)	6 (30,0)
Статистическая значимость различий	H=4,13, p=0,126	p>0,05	χ^2=4,531, p_{1-2}=0,033	χ^2=6,656 p_{1-2}=0,009 χ^2=5,4, p_{1-3}=0,02	χ^2=11,298 p_{1-2}=0,0007 χ^2=5,323 p_{1-3}=0,021

В группе 1-а (без воспалительного поражения последа по данным гистологического исследования) максимальная длительность ЛП (8 и более) статистически значимо выше, чем в группах 1-б и 1-в (с воспалительной реакцией матери и/или матери и плода), p_{1-2}=0,0007, p_{1-3}=0,021. Таким образом, длительность периода пролонгирования беременности после ПРПО не влияет на рост инфекционно-воспалительного поражения последа на фоне проведения комплексной терапии (антибиотикотерапии с курсом кортикостероидов для профилактики респираторного дистресс синдрома новорожденного).

Данные антропометрических показателей новорожденных подгрупп исследования при ПРПО представлены в таблице 7.

Таблица 7 – Срок родоразрешения и антропометрические показатели новорожденных подгрупп исследования, Me (Q_1–Q_3) или абс. число (%)

Показатель	Подгруппа 1-а (n=21)	Подгруппа 1-б (n=22)	Подгруппа 1-в (n=22)	Статистическая значимость различий
Срок родоразрешения, дней	199 (188–207)	190 (181–194)	189 (182–197)	H=6,49, p=0,038
Масса, г	840 (990–1410)	750 (950–1100)	800 (965–1140)	H=2,26, p=0,321
Рост, см	34 (36–38)	33 (36–38)	35 (38–38)	H=1,82, p=0,402
Окружность головы, см	24 (26–28)	22 (25–26)	24 (24–26)	H=3,68, p=0,158
Окружность живота, см	22 (24–26)	22 (22–24)	22 (24–24)	H=1,32, p=0,514

Новорожденные от матерей исследуемых подгрупп с распространением инфекционно воспалительного поражения последа имели статистически значимые различия в подгруппах по сроку родоразрешения: в подгруппе 1-а – 199 (188–207) дней, в подгруппе 1-б – 190 (181–194) дней, в подгруппе 1-в – до 189 (182–197) дней, p=0,038. Проведение комплексной терапии (антибиотикотерапии с курсом кортикостероидов для профилактики респираторного дистресс синдрома новорожденного) статистически значимо увеличивает вероятность рождения детей без асфиксии с 8,3 % (при ЛП 0–1 день) до 45 % (при ЛП 8 дней и более), p=0,043.

В таблице 8 представлено распределение новорожденных подгрупп исследования по степени тяжести асфиксии, однако статистически значимых различий по тяжести асфиксии при рождении с распространением инфекционно-воспалительного поражения последа выявлено не было.

Таблица 8 – Оценка новорожденных подгрупп исследования по шкале Апгар на 1-й минуте, абс. число (%)

Показатель	Подгруппа 1-а (n=21)	Подгруппа 1-б (n=22)	Подгруппа 1-в (n=22)	Статистическая значимость различий
8–10 баллов	7 (33,3)	4 (18,2)	4 (18,2)	χ^2=1,838, p=0,398
7 баллов и менее (асфиксия)	14 (66,7)	18 (81,8)	18 (81,8)	
6–7 баллов (умеренная асфиксия)	12 (57,1)	12 (54,6)	12 (54,6)	χ^2=0,038, p=0,980
4–5 баллов (асфиксия средней степени)	1 (4,8)	5 (22,7)	5 (22,7)	χ^2=3,263, p=0,195
3 балла и менее (тяжелая асфиксия)	1 (4,8)	1 (4,6)	1 (4,6)	χ^2=0,001, p=0,999

Все новорожденные дети от матерей подгрупп исследования с ПРПО после родоразрешения были госпитализированы в отделение интенсивной терапии и реанимации. Длительность ЛП не оказывала влияния на послеродовые осложнения. Низкий удельный вес послеродовых осложнений обусловлен проведением комплексного лечения с назначением адекватной антибактериальной терапии и лекарственных препаратов для профилактики маточного кровотечения. Однако в двух случаях наблюдалось массивное послеродовое кровотечение, в одном случае завершившееся гистерэктомией.

Заключение

1. После родоразрешения женщин с ПРПО по данным гистологического исследования последов установлено: в 32,3 % случаев инфекционно-воспалительного поражения последа не выявлено, в 33,8 % случаев выявлена воспалительная реакция матери, в 33,8 % случаев выявлена воспалительная реакция и матери, и плода.
2. Контроль лабораторных (уровень лейкоцитов, уровень СРБ) и ультразвуковых (ИАЖ, допплерометрия МППК) показателей позволяет прогнозировать длительность латентного периода при преждевременном излитии околоплодных вод.
3. Длительность периода пролонгирования беременности после ПРПО не влияет на рост инфекционно-воспалительного поражения последа на фоне проведения комплексной терапии (антибиотикотерапии с курсом кортикостероидов для профилактики респираторного дистресс синдрома новорожденного).
4. Проведение комплексной терапии при ПРПО позволяет увеличить вероятность рождения детей без асфиксии с 8,3 % (при ЛП 0–1 день) до 45 % (при ЛП 8 дней и более), p=0,043.
5. Длительность латентного периода не оказывала влияния на течение послеродового периода у женщин с ПРПО. Низкий удельный вес послеродовых осложнений обусловлен проведением комплексного лечения с назначением антибактериальной терапии.

Литература

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

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

3. Шубитидзе, Н.Г. Исходы беременности при преждевременном излитии околоплодных вод в зависимости от длительности ее пролонгирования / Н.Г. Шубитидзе и др. // Наука молодых – Eruditio Juvenium. – 2021. – 9 (2). – С. 258–266.

4. Ericson, J.E. Chorioamnionitis: implications for the neonate / J.E. Ericson, M.M. Laughon // Clin Perinatol. – 2015. – 42 (1). – P. 155–165.

5. Raymond, W. Redline Classification of placental lesions / W. Raymond // American Journal of Obstetrics & Gynecology. – 2015. – 213 (suppl 4). – P. 21–28.

OBSTETRIC AND PERINATAL OUTCOMES IN PREMATURE RUPTURE OF MEMBRANES AT 154–196 DAYS OF GESTATION

Vasiliev S.A., Kurlovich I.V., Semenchuk V.L., Vashchylina T.P., Victor S.A., Rusetskaya V.M., Sushkova O.S., Vasilyeva E.N.

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

A comprehensive analysis of obstetric and perinatal outcomes in extremely preterm births due to premature rupture of membranes (PROM) at 154–196 days of gestation was conducted. Clinical, laboratory, and ultrasound parameters, as well as the histological structure of infectious and inflammatory placental lesions, were assessed. It was found that the duration of the latent period does not significantly affect the incidence of infectious and inflammatory complications; however, combination therapy (antibiotic therapy and a course of corticosteroids) reduces the risk of neonatal asphyxia and improves neonatal outcomes.

Keywords: premature rupture of membranes, extremely preterm birth, chorioamnionitis.

Поступила 30.09.2025

УДК 618.177-089.888.11: 616.155.2
https://doi.org/10.63030/2307-4795/2025.18.A.07

ОСОБЕННОСТИ ФУНКЦИОНАЛЬНОГО СОСТОЯНИЯ ТРОМБОЦИТОВ У БЕРЕМЕННЫХ ЖЕНЩИН ПОСЛЕ ЭКСТРАКОРПОРАЛЬНОГО ОПЛОДОТВОРЕНИЯ С УГРОЗОЙ САМОПРОИЗВОЛЬНОГО ВЫКИДЫША В ПЕРВОМ ТРИМЕСТРЕ

Ващилина Т.П., Зубовская Е.Т., Панкратова О.А., Рубахова Н.Н.

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

Резюме: Повышение показателя живорождения при беременности после ЭКО является важной задачей акушерства. Изменение функционального состояния тромбоцитов у беременных женщин после экстракорпорального оплодотворения (ЭКО) в первом триместре является важным маркером формирования осложнений. Были обследованы 134 беременные женщины после ЭКО и 46 женщин с самостоятельно наступившей беременностью. Установлено, что у женщин после ЭКО беременность с угрозой прерывания в первом триместре сопровождается повышенной агрегационной способностью тромбоцитов, что может характеризоваться как наличие тромбоцитопатии и приводить к формированию осложнений. Медиана скорости и степени максимального значения агрегации АДФ с 0,5 мкмоль/л у беременных женщин после ЭКО увеличилась в 2,15 раз, по скорости агрегации с АДФ 1,5 мкмоль/л – в 1,9 раза и степени агрегации – в 1,3 раза в сравнении с таковыми показателями женщин при физиологической беременности. Выявленные нарушения тромбоцитарного гемостаза требуют динамического наблюдения и применения методов медицинской профилактики тромбоэмболических осложнений у женщин после ЭКО.

Ключевые слова: беременность, экстракорпоральное оплодотворение, тромбоцитарный гемостаз, самопроизвольный выкидыш.

Введение. Роль социальных факторов в структуре населения развитых стран приводит к увеличению старших возрастных групп. Решение о деторождении все чаще принимается в позднем возрасте, когда репродуктивные функции обоих родителей

снижены [1]. Это обстоятельство создало медицинскую, социально-демографическую и экономическую проблему бесплодия в большинстве стран мира, для решения которой применяются вспомогательные репродуктивные технологии (ВРТ), включающие в себя экстракорпоральное оплодотворение (ЭКО). Бесплодие и упорное невынашивание беременности являются современной и актуальной проблемой здравоохранения. В течение последних 20 лет происходит удельный рост бесплодных браков. Около 40 % всех бесплодных браков имеют сочетание различных повреждающих факторов, способствующих бесплодию, и у 15 % пар причины бесплодия остаются невыясненными. Частота бесплодия в Российской Федерации в зависимости от региона составляет 17,2–24 % [2].

Влияние повреждающих факторов, нарушающих процессы имплантации и плацентации, приводит к неразвивающейся беременности, самопроизвольному выкидышу, преждевременной отслойке нормально расположенной плаценты, плацентарной задержке внутриутробного роста плода, перинатальным потерям [3, 4]. Поиск причин неудачного репродуктивного потенциала, расширение возможности лабораторных исследований, понимание физиологических и патологических механизмов течения беременности и пути повышения результативности экстракорпорального оплодотворения определяют актуальность данной проблемы [5, 6].

Беременность после ЭКО сопровождается рядом акушерских и перинатальных осложнений и наиболее распространенным осложнением является невынашивание беременности. По мере прогрессирования беременности формируется материнский системный ответ с дисбалансом клеточных элементов периферической крови, повышением острофазных белков, изменением функции органов и систем. В последние годы появились новые данные о тесном взаимодействии тромбоцитов с воспалением, коагуляцией, эндотелиально-клеточной дисфункцией в едином блоке патофизиологических реакций. При индуцированной вспомогательными репродуктивными технологиями (ВРТ) беременности повышается частота встречаемости гестационных осложнений, связанных с проявлениями эндотелиальной дисфункции, приводящей, в частности, к формированию плацентарной недостаточности [2, 7].

На сегодняшний день актуальной проблемой репродуктивной медицины при проведении программ ВРТ являются гемостазиологические нарушения. У женщин с нарушением функции гемостаза в процессе проведения программ ВРТ возможен риск тромбоэмболических осложнений, а также риск негативного влияния на имплантацию эмбриона с последующими репродуктивными потерями [8]. Одним из звеньев механизма патогенеза тромбоза является гиперкоагуляция и снижение фибринолитической активности крови (гипофибринолиз).

Во время беременности система гемостаза вовлекается в патогенетические механизмы и становится мишенью и активным участником событий. При оценке гемокоагуляции у женщин с невынашиванием беременности лабораторные исследования подтверждают наличие изменений в сосудисто-тромбоцитарном звене гемостаза. Имеются сведения о роли тромбоцитов в имплантации, плацентации, васкулогенезе, поддержании плацентарной гемоперфузии, модификации эндометрия при беременности. Изменение функциональной активности тромбоцитов при беременности является показателем оценки наиболее ранних фаз активации гемокоагуляции в ходе реализации программы ВРТ [8–10].

Функциональное состояние тромбоцитов связано не только с их гемостатическим и тромбогенным потенциалом. Тромбоциты участвуют в иммунных и аллергических реакциях, несут рецепторы к иммуноглобулинам (IgG, IgE), C3, C1d-компонентам комплемента, ламинину (CD29, CD41), тромбину (CD42d), фактору Виллебранда (CD42d), фибриногену (CD61, CD41), коллагену (CD29, CD49) и ко многим другим субстанциям [11].

Своевременное обследование женщин с бесплодием и привычным невынашиванием беременности позволит повысить эффективность лечения методами ВРТ и улучшить репродуктивные исходы [12].

Цель работы – определить особенности функционального состояния тромбоцитов у беременных женщин после экстракорпорального оплодотворения с угрозой самопроизвольного выкидыша в первом триместре.

Материал и методы исследования. Функциональная активность тромбоцитов определена у 134 беременных женщин после ЭКО с угрожающим выкидышем первого триместра (до 12 недель) беременности после ЭКО (1-я группа). Группу сравнения составили женщины с физиологически протекающей беременностью первого триместра 46 (2-я группа). Женщины первой группы были разделены на две подгруппы: первая подгруппа 1а, в которую вошли 50 женщин с беременностью 6 недель, и подгруппа 1б – женщины со сроком беременности 7–12 недель.

Средний возраст женщин 1 группы составил 34 (30–37) лет, группы сравнения – 31 (30–36) лет, p=0,14.

Для диагностики вероятных причин нарушений гемокоагуляции во время беременности были использованы различные показатели, к которым относится активация тромбоцитарного звена гемостаза с нарушением процесса адгезии и агрегации тромбоцитов. Тромбоцитарный аппарат один из первых включается в процесс гемокоагуляции, его исследование позволяет оценить течение как физиологической, так и осложненной беременности, выявить группы риска тромбоэмболических осложнений. Агрегационную функцию тромбоцитов у беременных женщин исследовали оптическим методом на приборе АР 2110 ЗАО «СОЛАР» (Беларусь). В качестве индукторов агрегации тромбоцитов использовали наборы реагентов фирмы ООО «Технология-Стандарт» (г. Барнаул, Россия). Применяли раствор аденозиндифосфорной кислоты (АДФ) минимальной и субмаксимальной концентрации, соответственно 0,5 и 1,5 мкмоль/л, раствор адреналина в концентрации 5,0 мкмоль/л и раствор коллагена в концентрации 20 мкмоль/л. Спонтанную агрегацию тромбоцитов определяли без добавления индуктора агрегации.

Подготовка цитратной плазмы венозной крови пациентов, обогащенной и бедной тромбоцитами, проводилась согласно стандартной оперативной процедуре, установленной в клинико-диагностической лаборатории.

Функциональную активность тромбоцитов оценивали по 3 основным показателям: скорость агрегации тромбоцитов (%/мин), степень максимальной агрегация (%), время достижения максимальной агрегации тромбоцитов (мин).

Статистическую анализ полученных данных выполнили с использованием статистической программы «STATISTICA 10». Определяли удельный вес (%), медиану (Me) и интерквартильный размах (Q_{25}–Q_{75}). Для сравнения количественных показателей независимых выборок использовали непараметрический критерий Манна – Уитни (U). Критический уровень значимости при проверке статистических гипотез принимался равным $p<0,05$.

Результаты исследования и обсуждение. Результаты исследования агрегационной функции тромбоцитов у беременных женщин после ЭКО с угрожающим самопроизвольным выкидышем первого триместра (1-я группа) в сравнении с женщинами с физиологической беременностью **(**2-я группа) представлены в таблице 1.

Таблица 1 – Сравнительная характеристика показателей агрегационной функции тромбоцитов у беременных 1 и 2 групп, Me (Q25–Q75).

Показатели (индукторы агрегации)	Группы пациентов		p
	1-я n=134	2-я n=46	
1. Спонтанная агрегация:			
скорость, %/мин	1,0 (0,6–1,6)	0,9 (0,4–1,6)	0,2335
степень, %	2,9 (1,6–4,2)	2,5 (1,8–3,2)	0,2626
время, мин	7,2 (5,2–9,0)	8,1 (6,2–9,36)	0,1373
2. АДФ, 0,5 мкмоль/л:			
скорость, %/мин	43,5 (32,0–55,8)	20,2 (16,8–31)	0,001
степень, %	57,3 (37,4–72,1)	26,6 (20,4–39)	0,001
время, мин	3,23 (1,5–8,05)	1,7 (1,2–2,3)	0,001

Продолжение таблицы 1

Показатели (индукторы агрегации)	Группы пациентов		p
	1-я n=134	2-я n=46	
3. АДФ, 1,5 мкмоль/л:			
скорость, %/мин	54,1 (45,4–68,0)	28,5 (23–41,2)	0,001
степень, %	77,3 (67,3–85,5)	58,0 (49,3–64,8)	0,001
время, мин	7,315 (5,3–8,5)	6,6 (4,36–8,1)	0,1963
4. Адреналин, 5,0 мкмоль/л:			
скорость, %/мин	10,4 (7,6–14,8)	10,7 (8,4–13,6)	0,8401
степень, %	71 (52,0–85,6)	60,8 (46,7–78)	0,1901
время, мин	9,4 (8,44–10,0)	9,2 (8,36–10,1)	0,9856
5. Коллаген, 20 мкмоль/л:			
скорость, %/мин	20,5 (4,3–36,8)	5,3 (3–13,6)	0,001
степень, %	85,2 (77,3–92,5)	80,0 (69,3–85)	0,003
время, мин	8,0 (6,46–9,37)	8,5 (7,1–9,5)	0,1053

По полученным данным установлено, что медиана скорости и степени максимального значения агрегации АДФ с 0,5 мкмоль/л у беременных женщин после ЭКО увеличивается равнозначно в 2,15 раз, по скорости агрегации с АДФ 1,5 мкмоль/л – в 1,9 раза и степени агрегации – в 1,3 раза в сравнении с таковыми показателями женщин при физиологической беременности. Следовательно, беременность женщин после ЭКО и риском потери беременности сопровождается повышенной агрегационной способностью тромбоцитов, что может характеризоваться как наличие тромбоцитопатии. Полученные результаты могут позволить выделить лабораторные маркеры для формирования группы риска по развитию осложнений при беременности после ЭКО. Выраженность агрегации тромбоцитов можно рассматривать как показатель риска угрожающего выкидыша у беременных женщин после ЭКО.

Ряд авторов [7] указывает на низкую информативность исследований с использованием агонистов агрегации тромбоцитов с коллагеном и адреналином, однако в наших наблюдениях медиана скорости агрегации тромбоцитов с коллагеновым индуктором у беременных 1 группы была повышенной в 3,87 раза при относительно невысокой медиане степени агрегации тромбоцитов (в 1,06 раза). Агрегация тромбоцитов с коллагеном может указывать на состояние эндотелиальных и субэндотелиальных структур сосудистой стенки. Высокая максимальная степень агрегации тромбоцитов с коллагеном у женщин группы 1 может свидетельствовать о снижении антитромботической активности эндотелия сосудистой стенки, нарушении синтеза естественных антикоагулянтов (простациклина I_2, оксида азота (NO), тромбомодулина и др.) и формировании мультимерных структур фактора Вилледранда с развитием синдрома «липких тромбоцитов».

Различий в показателях адреналин-индуцированной агрегации тромбоцитов нами между 1-й и 2-й группами не получено.

Для оценки изменения активности тромбоцитов в динамике первого триместра беременности у женщин после ЭКО была проведена сравнительная характеристика показателей активности тромбоцитов между женщинами подгрупп 1а и 1б (таблица 2).

Таблица 2 – Сравнительная характеристика показателей агрегационной функции тромбоцитов у беременных 1а и 1б подгрупп в первом триместре беременности, Me (Q25 – Q75).

Показатели (индукторы агрегации)	Подгруппы пациентов		p
	1а n=50	1б n=84	
1. Спонтанная агрегация:			
скорость, %/мин	0,8 (0,6–1,4)	1,0 (0,6–1,7)	0,0783
степень, %	2,9 (1,7–4,2)	3,1 (1,6–4,6)	0,5887
время, мин	7,6 (5,3–9,0)	7,1 (5,1–8,8)	0,5240
2. АДФ, 05 мкмоль/л:			
скорость, %/мин	46,6 (34,4–68,6)	39,1(29,4–52,1)	0,0127
степень, %	57,7 (44,7–71,4)	56,4 (35,1–73,6)	0,2325
время, мин	4,9 (1,6–8,2)	3,22 (1,4–7,4)	0,3104
3. АДФ, 1,5 мкмоль/л:			
скорость, %/мин	59,4 (48,0–72,3)	28,5 (23–41,2)	0,0357
степень, %	78,4 (69,4–84,9)	58,0 (49,3–64,8)	0,2577
время, мин	7,25 (4,5–9,1)	6,6(4,36–8,1)	0,8648
4. Адреналин, 5,0 мкмоль/л:			
скорость, %/мин	11,1 (8,2–18,2)	10,2 (6,7–12,8)	0,0476
степень, %	73,3 (54,8–86,0)	69,9 (39,3–82,8)	0,3456
время, мин	9,4 (9,1–9,6)	9,3 (8,3–10,0)	0,4021
5. Коллаген, 20 мкмоль/л:			
скорость, %/мин	21,9 (4,2–39,8)	17,7 (3,7–34,9)	0,4423
степень, %	85,4 (78,3–94,0)	83,4 (76,2–91,9)	0,5888
время, мин	7,8 (6,5–9,4)	8,0 (6,6–9,1)	0,5180

Из представленных в таблице 2 результатов агрегационной способности тромбоцитов выявлено, что скорость агрегации тромбоцитов с индукторами АДФ 0,5 и 1,5 мкмоль/л и с адреналином 5,0 мкмоль/л у беременных 1а подгруппы в сравнении с беременными 1б подгруппы были статистически значимо выше.

Выявленные различия между подгруппами характеризуют прогрессирующую активацию тромбоцитов у женщин после ЭКО в динамике первого триместра беременности, что подтверждает данные полученные при сравнении показателей агрегатограммы беременных женщин после ЭКО с таковыми показателями женщин при физиологическом течении беременности (таблица 1).

Обобщая полученные результаты, можем отметить, что у беременных женщин после ЭКО в первом триместре беременности возможно формирование осложнений, которые в последующем приведут к развитию ранних плацентарных нарушений. Работы авторов [8] показывают, что повышение агрегации тромбоцитов с индуктором АДФ малых концентраций сопряжено с нарушением кровообращения по данным допплерометрических показателей кровотока в маточно-плацентарной зоне. Таким образом, беременные женщины после ЭКО нуждаются в дополнительном обследовании и отборе для проведения медицинских профилактических мероприятий при выявлении риска тромбоэмболических осложнений.

Заключение. Статистически значимые различия в показателях активации тромбоцитарного звена гемостаза у женщин групп исследования характеризуют прогрессирующую активацию тромбоцитов у женщин после ЭКО и при самостоятельно наступившей беременности, а также в динамике первого триместра.

Полученные результаты могут позволить выделить лабораторные маркеры для формирования группы риска по развитию осложнений при беременности после ЭКО.

Выраженность агрегации тромбоцитов можно рассматривать как показатель риска угрожающего выкидыша у беременных женщин после ЭКО.

Данные исследования свидетельствуют, что у беременных женщин после ЭКО с ранних сроков беременности имеются нарушения тромбоцитарного гемостаза, требующие динамического наблюдения и применения методов медицинской профилактики тромбоэмболических осложнений у женщин после ЭКО.

Литература

1. Ващилина, Т.П. Предикторы эффективности экстракорпорального оплодотворения / Т.П. Ващилина, В.Л. Семенчук, С.А. Виктор, И.Л. Дусь, С.Г. Крупа // Современные перинатальные медицинские технологии в решении проблем демографической безопасности. Сборник научных трудов. Выпуск 15. – Минск, 2022. – С. 37–23.

2. Батрак, Н.В. Медико-социальные факторы и патогенетические механизмы ранней потери беременности с привычным невынашиванием в анамнезе / Н.В. Батрак, А.И.Малышкина, Н.Ю. Сотникова, Н.В. Крошкина [и др.] // Акушерство и гинекология. – 2020. – № 7. – С. 79–86.

3. Чистякова, Г.Н. Функциональное состояние эндотелия и регуляция ангиогенеза в условиях формирования плацентарной недостаточности при беременности, индуцированной вспомогательными репродуктивными технологиями / Г.Н. Чистякова, И. А. Газиева, И.И. Рамизова, И.В. Данькова // Клиническая лабораторная диагностика. – № 9. – Том 61. – 2016. – С. 610.

4. Васильев, С.А. Особенности состояния здоровья женщин с бесплодием маточного происхождения / С.А. Васильев, Т.П.Ващилина, И.В.Курлович, С.А. Виктор [и др.] // Современные перинатальные медицинские технологии в решении проблем демографической безопасности. Сборник научных трудов. Выпуск 15. – Минск, 2022. – С. 18–23.

5. Погосян, М.Т. Анализ клинико-лабораторных характеристик пациентов с остановкой развития эмбрионов в раннем эмбриональном периоде программ экстракорпорального оплодотворения / М.Т. Погосян, Т.А. Назаренко, Э.А. Гайсин // Акушерство и гинекология. – 2024. – № 2. – С. 89–96.

6. Краснопольская, К.В. Пути повышения результативности программ ЭКО у пациенток с фенотипами А и Д синдрома поликистозных яичников (ivo-1) / К.В. Краснопольская, Н.В. Зароченцева, М.Р. Оразов, Ф.Ф. Бурумкулов [и др.] // Акушерство и гинекология. – 2025. – № 2. – С. 100–109.

7. Селютин, А.В. Роль тромбоцитарно-моноцитарных комплексов периферической крови в репродуктивных процессах и методы их исследования (обзоры) / А.В. Селютин, С.В. Чепанов, О.В.Павлов, Е.А. Корнюшина, С.А. Сельков // Акушерство и гинекология. – 2021. – № 8. – С. 50–58.

8. Тютрин, И.И. Значимость персонифицированного мониторинга гемостатического потенциала у пациентки в сочетании комбинированной тромбофили и тромбоцитопатии в повышении эффективности экстракорпорального оплодотворения / И.И. Тютрин, В.Ф. Клименкова, А.С. Слизевич, О.Г. Шитикова, Е.А. Борзов // Акушерство и гинекология. – 2020. – № 12. – С. 249–254.

9. Годзоева, А.О. Оценка фибрин-мономеров и Д-димера у пациенток с бесплодием в программах вспомогательных репродуктивных технологий / А.О. Годзоева, И.Е. Зазерская, В.С. Власов, Т.В. Вавилова [и др.] // Акушерство и гинекология. – 2020. – № 9. – С. 73–81.

10. Радзинский, В.Е. Оценка системы гемостаза при физиологической беременности. Алгоритмы обследования в группах риска: Информационное письмо / В.Е. Радзинский, А.П. Момот, М.Г. Николаева [и др.]. – М.: Редакция журнала Status Praesens, 2021. – 21 с.

11. Su X., Platelet aggregation in normal pregnancy / X. Su, W. Zhao // Clin Chim Acta. – 2022. – Nov 1;536:94-97. – https://doi.org/10.1016/j.cca.2022.09.016. Epub 2022 Sep 19. PMID: 36169058.

12. Игитова, М.Б. Беременность после экстракорпорального оплодотворения: акушерские и перинатальные риски / М.Б. Игитова, А.Б. Казанина, Т.М. Черкасова, С.Д. Яворская [и др.] // Акушерство и гинекология. – 2024. – № 7. – С. 58–64.

FEATURES OF THE FUNCTIONAL STATE OF THROMBOCYTES IN PREGNANT WOMEN AFTER IN VITRO FERTILIZATION WITH A SPONTANEOUS ABORTION IN THE FIRST TRIMESTER

Vashchylina T.P., Zubovskaya E.T., Pankratova O.A., Rubachova N.N.

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

Increasing the live birth rate in pregnancies after IVF is an important goal in obstetrics. Changes in platelet function in pregnant women after IVF in the first trimester are an important marker for the development of complications. A total of 134 pregnant women after in vitro fertilization and 46 women with spontaneous pregnancy were examined. It was found that in women after IVF, pregnancy with threatened miscarriage in the first trimester is accompanied by increased platelet aggregation capacity, which may be characterized by the presence of thrombocytopathy and lead to the development of complications. The median rate and degree of maximum ADP aggregation with 0.5 μmol/L in pregnant women after IVF increased by 2.15 times, the rate of aggregation with ADP 1.5 μmol/L – by 1.9 times, and the degree of aggregation – by 1.3 times, compared with similar indicators in women with physiological pregnancy. The identified platelet hemostasis disorders require dynamic monitoring and the use of medical prevention methods for thromboembolic complications in women after in vitro fertilization.

Keywords: Pregnancy, in vitro fertilization, platelet hemostasis, spontaneous abortion.

Поступила 30.09.2025

УДК 618.31:616-08
https://doi.org/10.63030/2307-4795/2025.18.A.08

ЭКТОПИЧЕСКАЯ БЕРЕМЕННОСТЬ: СОВРЕМЕНЫЕ ВОЗМОЖНОСТИ ЛЕЧЕНИЯ

Вербицкая М.С.[1], Шостак В.А.[2], Подрезенко Е.Ф.[2], Савицкая В.М.[1], Савченко Д.А.[1]

[1] Учреждение образования «Белорусский государственный медицинский университет», [2] Учреждение здравоохранения «5-я ГКБ», г. Минск, Республика Беларусь

Резюме: Данная статья посвящена актуальной проблеме современной гинекологии – эктопической беременности, частота которой до 8 % случаев всех гинекологических заболеваний. Частота редких форм эктопической беременности достигает 5–8,3 % из числа всех внематочных беременностей. Частота эктопической беременности увеличивается при использовании вспомогательных репродуктивных технологий. В работе описываются факторы риска данной патологии: операции на трубах, воспалительные заболевания органов малого таза, бесплодие, возраст женщины старше 35 лет. Четко описываются основные методы лечения патологии, из которых хирургическое лечение является основным методом при любой форме внематочной беременности, как нарушенной, так и прогрессирующей. Своевременная диагностика и лечение данной патологии имеют важное значение ввиду потенциальных рисков не только для фертильности, но и для жизни женщины в целом. Проведение органосберегающих операций при эктопической беременности позволяет сохранить репродуктивную функцию пациенток молодого возраста и создает благоприятную почву для поддержания демографической ситуации в стране.

Ключевые слова: эктопическая беременность, внематочная, оперативное лечение, органосохраняющие операции, внутрибрюшное кровотечение.

Введение. Эктопическая беременность продолжает занимать одно из ведущих мест в структуре неотложных гинекологических состояний, уступая второе место по частоте среди острых патологий и являясь основной причиной внутрибрюшных кровотечений в гинекологии [1]. Хирургический метод остается золотым стандартом лечения при любой форме внематочной беременности (ВБ). Выбор объема операции и хирургического доступа определяется индивидуально, в зависимости от клинической картины, стабильности гемодинамики и ресурсов самого медицинского учреждения [1, 2]. Хирургическому лечению подлежат как прервавшиеся, так и прогрессирующие трубные беременности. Актуальность органосохраняющих операций остается высокой, несмотря на совершенствование диагностических методик, поскольку именно они направлены на максимальное сохранение репродуктивной функции [3].

Оперативные вмешательства редких форм эктопической беременности и сложные органосохраняющие оперативные вмешательства должны проводиться в стационарах, оказывающих специализированную, в том числе высокотехнологичную, медицинскую помощь женщинам в период беременности, разрабатывающие новые методы диагностики и лечения акушерской, гинекологической патологии, в связи с высоким риском осложнений оперативного вмешательства, интра- и послеоперационных осложнений [1]. Своевременность диагностики и лечения является определяющим фактором для прогноза как в отношении будущей фертильности, так и для сохранения жизни пациентки. Несмотря на огромные достижения в диагностике и лечении гинекологических заболеваний, эктопическая беременность по прежнему занимает одну из лидирующих позиций среди главных причин развития кровотечений в акушерско-гинекологической практике и материнской смертности [4, 5].

Цель работы – изучение и анализ факторов риска развития, диагностики эктопической беременности, изучение методов органосберегающего лечения данной патологии и анализ их результативности в плане сохранения репродуктивной функции.

Материалы и методы. Проведен ретроспективный анализ 242 медицинских карт стационарного пациента с диагнозом эктопической беременности, которым были проведены органосберегающие операции, оценен анамнез жизни, экстрагенитальные и генитальные заболевания, уровень бета-субъединиц хорионического гонадотропина человека (ХГЧ), результаты ультразвукового исследования органов малого таза (УЗИ), патогистологического исследования материала, частота наступления последующей беременности. Статистический анализ проводился в программах «Microsoft Office Excel 2019» и «Statistica 10.0».

Обсуждение. За период с 2020–2024 гг. с диагнозом эктопическая беременность в гинекологическое отделение для лечения острых состояний УЗ «5-я ГКБ» поступило 1170 женщин (2020 г. – 289, 2021 г. – 323, 2022 г. – 189, 2023 г. – 171, 2024 г. – 198).

Возраст обследованных пациенток варьировал от 18 до 47 лет (средний возраст составил – 32,5±4,95 года). Следует отметить, что наибольшая доля пациенток принадлежала к возрастной группе от 30 до 36 лет – 139 человек, что составляет 57,4 % от общего числа и отражает тенденцию к увеличению риска внематочной беременности у женщин позднего репродуктивного возраста.

Среди значимых факторов риска в анамнезе: воспалительные заболевания органов малого таза (ВЗОМТ) отмечали 16 % пациентов; предыдущие операции на трубах и другие операционные вмешательства на органах малого таза имели 28 % пациентов.

Перенесенная ВБ в анамнезе была у 23 % пациентов. По данным литературы, риск повторной ВБ составляет 10–25 %.

Спектр экстрагенитальной патологии был представлен преимущественно хроническими заболеваниями желудочно-кишечного тракта (10,7 %), эндокринной системы (7 %), мочевыделительной (5 %) и сердечно-сосудистой систем (4,1 %).

Среди гинекологических заболеваний наиболее часто встречалась патология шейки матки (20,2 %), воспалительные процессы придатков (9,1 %), миома матки и аденомиоз (7,4 %), кисты яичников (5,4%) и бесплодие (5,8 %).

Клиническая картина при поступлении зависела от формы внематочной беременности. Таким образом, жалобы пациентов при поступлении в стационар можно разделить: при нарушенной (кровянистые выделения из половых путей – 66,5% – 161 пациент) и прогрессирующей (задержка менструации – 87% – 210 случаев, тянущие боли внизу живота – 70,5 % – 171 пациент) внематочной беременности, так и при отсутствии жалоб (5% – 12 пациентов) (рисунок 1).



Рисунок 1 – Жалобы при поступлении в стационар

Современная диагностика эктопической беременности представляет собой сложную многоуровневую систему, объединяющую:

- лабораторные методы: динамическое определение уровня β-ХГЧ в сыворотке крови. Средний показатель при поступлении составил 2100,69±290,5 МЕ/л.;
- ультразвуковую диагностику: трансвагинальное сканирование, позволяющее визуализировать отсутствие плодного яйца в полости матки;
- клинические алгоритмы дифференциальной диагностики;
- анализ данных с помощью компьютерных программ.

Уровень ХГЧ при поступлении от 1501,23 до 3050,29 МЕ/л. Средний уровень бета-субъединиц ХГЧ в сыворотке крови при поступлении составил 2100,69±290,5 МЕ/л. (рисунок 2).

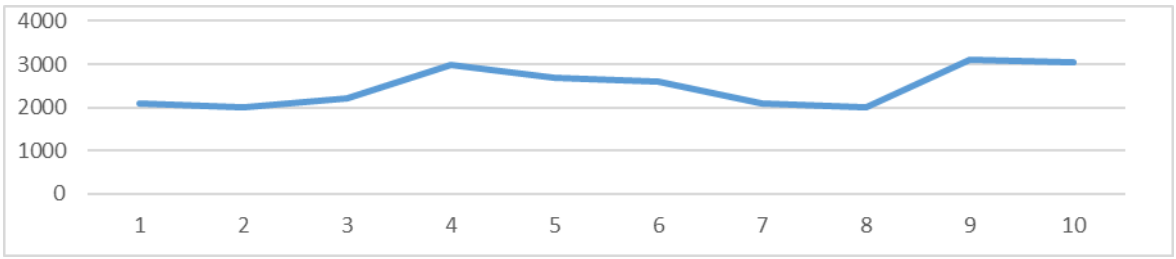


Рисунок 2 – Уровень ХГЧ в сыворотке крови при госпитализации

При проведении трансвагинального УЗИ органов малого таза за основные признаки эктопической беременности принимались: отсутствие плодного яйца в полости матки (при ХГЧ>1500–2000 МЕ/л), патологическое образование в маточной трубе (эмбрион, гематосальпинкс) во время исследования, наличие умеренного количества свободной жидкости в малом тазу (признак кровотечения). Размер диаметра плодного яйца в трубе варьировался в пределах от 10 до 40 мм, в среднем – 10±2,8 мм.

В ходе проведения пункции брюшной полости через задний влагалищный свод у пациенток с жидкостью в брюшной полости (по УЗИ – гипоэхогенные участки в Дугласовом пространстве) было выведено от 50 до 400 мл крови (среднее – 70 мл), что указывает на нарушение целостности маточной трубы при эктопической беременности (у 46,7 % пациенток).

Выбор тактики лечения определялся сроком беременности, состоянием гемодинамики, состоянием рубца (при наличии такого на матке) и структурой стенки матки, а также возрастом пациентки и ее репродуктивными планами.

В течение 2020–2024 гг. в гинекологическом отделении острых заболеваний УЗ «5-я ГКБ» было выполнены 239 органосберегающих операций при различных вариантах эктопической беременности и 3 пациентки проведены с применением

консервативной терапии. Туботомия с последующим удалением плодного яйца выполнялась у 137 пациенток (56,6 %). 98 (40,5 %) женщинам выполнена сложная реконструктивно-пластическая операция с наложением тубо-тубарного анастомоза на стенке с сохранением маточной трубы длиной не менее 7 см, иссечение рубца на матке с элементами плодного яйца – 4 (1,65 %) женщинам. 3 (1,2 %) женщинам успешно использовался метотрексат, без применения хирургических вмешательств (рисунок 3).

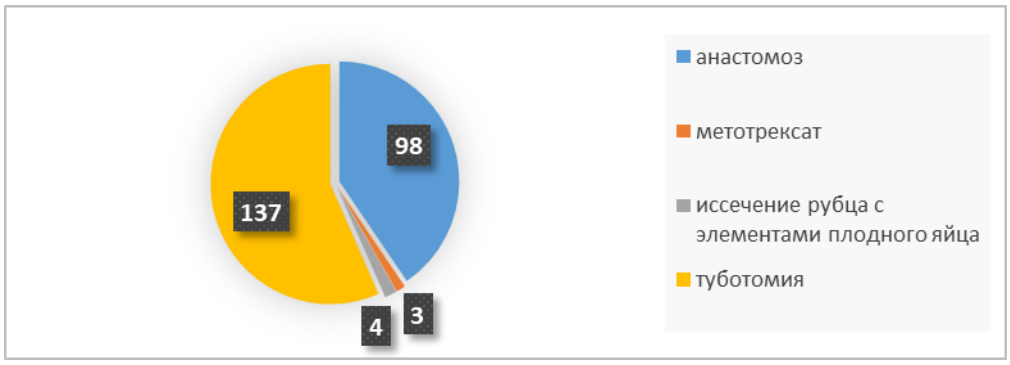


Рисунок 3 – Органосберегающая тактика

Патогистологическое исследование подтвердило наличие элементов трофобласта, ворсин хориона и децидуальной ткани с признаками воспаления (фибринозный экссудат, лейкоцитарная инфильтрация, некроз) в подавляющем большинстве случаев, что соответствует патоморфологической картине при эктопической беременности. По результатам проведенного исследования выявлено: элементы трофобласта и фибринозный экссудат – у 32,6 % (78) пациенток; фрагменты некротизированной децидуальной ткани с лейкоцитарным лизисом, бессосудистыми ворсинами хориона, клетками трофобласта – у 23,8 % (57) пациенток; кровь, ворсины хориона, элементы трофобласта, единичные фрагменты децидуальной ткани с фокусами некроза – у 25,1 % (64) пациентки; лейкоцитарная инфильтрация присутствовала у 16,7 % (40) пациенток. Элементы в образцах, такие как фибринозный экссудат, лейкоцитарная инфильтрация и некроз, указывает на реакцию воспаления в тканях.

Послеоперационный период протекал без осложнений, продолжительность его в стационаре составила от 5 до 7 дней.

Анализируя отсроченные результаты проведенного органосберегающего лечения в УЗ «5-я ГКБ» г. Минска, нами было отмечено рождение доношенных здоровых младенцев у 5,8 % женщин (и это только в стационаре «УЗ 5-я ГКБ»!).

Заключение. Проведенное исследование позволило установить, что ведущими факторами риска развития эктопической беременности являются перенесенные операции на органах малого таза (28 %), воспалительные заболевания гениталий и экстрагенитальная патология (эндокринные нарушения и заболевания ЖКТ).

Ранняя верификация диагноза представляет особую сложность в так называемом «сером периоде» (4–6 недель гестации), когда традиционные методы диагностики могут давать неоднозначные результаты в стадии прогрессирующей эктопической беременности. В этой связи особую важность приобретает комплексный подход, сочетающий клиническую оценку, динамический лабораторный контроль и современные методы визуализации.

Возможность применения органосберегающих вмешательств при лечении эктопической беременности зависит от клинической стадии данной патологии на момент диагностики, и при ранней диагностике эктопической беременности процент органосберегающих операций составляет 98,7 %.

Именно органосохраняющая хирургия является краеугольным камнем в сохранении репродуктивной функции у молодых пациенток и вносит вклад в улучшение демографических показателей. Показателем эффективности применяемой тактики является наступление повторной маточной беременности у 5,8 % женщин в отдаленном периоде.

Подведем итоги:

1. Хирургическое вмешательство остается основным методом лечения эктопической беременности, при этом приоритет отдается органосохраняющим операциям.

2. Эффективность лечения и возможность сохранения маточной трубы напрямую зависят от сроков диагностики, что подчеркивает необходимость раннего обращения и применения высокоточных диагностических алгоритмов.

3. Комплексная оценка факторов риска, данных клиники, динамики ХГЧ и УЗ-картины позволяет установить диагноз на максимально ранней стадии.

4. Проведение органосохраняющих операций в условиях специализированного стационара минимизирует риски интра- и послеоперационных осложнений и обеспечивает благоприятные условия для восстановления репродуктивной функции.

5. Консервативная терапия метотрексатом может быть рассмотрена как альтернатива хирургическому лечению в отдельных, тщательно отобранных случаях неразорвавшейся трубной беременности при стабильной гемодинамике.

Литература

1. Внематочная (эктопическая) беременность: Клинические рекомендации / Утверждены Министерством здравоохранения России от 28.11.2024. – С. 35.

2. Моисеенкова, Е.К. Внематочная беременность глазами молодого специалиста. Редкие формы эктопической беременности / Е.К. Моисеенкова, Т.Д. Каменева, Е.А. Мокринская // Вестник охраны материнства и младенчества. – 2024. – Т. 1. – № 2–1. – С. 41–48.

3. Серов, В.Н. Клинические рекомендации. Акушерство и гинекология / В.Н. Серов, Г.Т. Сухих // Проблемы репродукции. – М: ГЭОТАР-Медиа. – 4-е изд. – 2017.

4. Фетищева, Л.Е. Внематочная беременность: факторы риска, проблемы диагностики, лечения, восстановления фертильности / Л.Е. Фетищева [и др.] // Мать и дитя в Кузбассе. – 2017. – № 1. – С. 16–24.

5. Ortiz, G. Successful management of cervical ectopic pregnancy with embryo reduction: report of three cases / G. Ortiz [et al.] // Journal of Surgical Case Reports. – 2021. – № 5. – P. 216.

ECTOPIC PREGNANCY: MODERN TREATMENT POSSIBILITIES

Verbitskaya M.S.[1], Shostak V.A.[2], Podrezenko E.F.[2], Savickaya V.M.[1], Savchenko D.A.[2]

[1]Belarusian State Medical University,
[2]5th City Clinical Hospital,
Minsk, Republic of Belarus

This article addresses a pressing issue in modern gynecology: ectopic pregnancy, which accounts for up to 8 % of all gynecological diseases. Rare forms of ectopic pregnancy account for 5–8.3 % of all ectopic pregnancies. The incidence of ectopic pregnancy increases with the use of assisted reproductive technologies. The paper describes the risk factors for this condition, including tubal surgery, pelvic inflammatory disease, infertility, and age over 35. The primary treatment methods are clearly described, with surgery being the primary method for any form of ectopic pregnancy, both ruptured and ongoing. Timely diagnosis and treatment of this condition are essential due to the potential risks not only to fertility but also to a woman's overall well-being. Organ-preserving surgery for ectopic pregnancy preserves the reproductive function of young patients and creates favorable conditions for maintaining the country's demographic situation.

Keywords: ectopic pregnancy, surgical treatment, organ-preserving operations, intra-abdominal bleeding.

Поступила 30.09.2025

УДК 618.3-085-074.5:577.1
https://doi.org/10.63030/2307-4795/2025.18.A.09

МОЛЕКУЛЯРНЫЕ МАРКЕРЫ ЭФФЕКТИВНОСТИ ТЕРАПИИ ПРЕЭКЛАМПСИИ: ПЕРСПЕКТИВЫ МЕТАБОЛОМНОГО АНАЛИЗА ПЛАЗМЫ КРОВИ

Ганчар Е.П.

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

Резюме. *Обоснование.* Преэклампсия (ПЭ) – одно из наиболее значимых осложнений беременности, характеризующееся артериальной гипертензией и признаками системной эндотелиальной дисфункции. Несмотря на развитие методов профилактики и диагностики, остается нерешенной задача прогноза эффективности терапии ПЭ, что крайне важно для выбора тактики ведения беременности.

Цель. Разработать и верифицировать способ прогнозирования эффективности терапии ПЭ у беременных на основе анализа аминокислотного профиля плазмы крови.

Методы. Проведено проспективное когортное исследование 40 беременных с ПЭ в сроке 24–37 недель. Пациенты были разделены на две подгруппы в зависимости от эффективности терапии: I – 17 женщин с положительным эффектом, II – 23 женщины с прогрессированием заболевания. Забор венозной крови осуществлялся при поступлении, далее плазма подвергалась аминокислотному анализу методом высокоэффективной жидкостной хроматографии на системе Agilent 1200. Оценивались концентрации 45 аминокислот, их производных и метаболитов. Статистическая обработка включала непараметрические тесты, логистическую регрессию, ROC-анализ и отбор переменных по алгоритму Boruta.

Результаты. Установлены значимые различия в концентрациях пяти аминокислотных метаболитов между подгруппами: аспартата (Asp), глутамата (Glu), таурина (Tau), асимметричного диметиларгинина (ADMA) и оксилизина (HLys). Наиболее прогностически значимыми в модели оказались ADMA, Asp и метионин (Met). Построенная логистическая модель на их основе продемонстрировала высокую прогностическую эффективность: чувствительность – 82,6 %, специфичность – 70,6 %, точность – 77,5 %, площадь под ROC-кривой (AUC) – 0,847.

Заключение. Разработан новый способ прогнозирования эффективности терапии ПЭ, основанный на метаболомном анализе плазмы крови. Метод позволяет персонализировать ведение беременности, повышает безопасность матери и плода. Его внедрение будет способствовать своевременной оптимизации лечебной тактики; снижению экономических затрат за счет сокращения неэффективной терапии. Таким образом, аминокислотный профиль представляет собой перспективное направление в персонализированной медицине, открывающее новые возможности для повышения качества перинатальной помощи.

Ключевые слова: преэклампсия, беременность, аминокислоты, биомаркеры, высокоэффективная жидкостная хроматография.

Введение. Преэклампсия (ПЭ) представляет собой одно из самых тяжелых осложнений гестационного периода. Патогенетически ПЭ определяется как патологическое состояние, манифестирующее после 20-й недели беременности и характеризующееся совокупностью артериальной гипертензии с признаками генерализованной эндотелиальной дисфункции и/или полиорганной недостаточности [1, 2]. Частота встречаемости ПЭ в популяции беременных варьирует от 2 до 5 %, при этом данная патология продолжает занимать лидирующие позиции в структуре материнской и перинатальной заболеваемости и смертности. По статистическим данным, ПЭ является причиной около 70 000 случаев материнской летальности ежегодно, что составляет 10–15 % от общего числа.

Перинатальные потери, ассоциированные с ПЭ, достигают 500 000 случаев в год, что эквивалентно 20–25 % глобальной перинатальной смертности [3].

Фундаментальным аспектом проблемы является превентивный потенциал ПЭ: своевременная стратификация беременных по группам риска с последующим назначением профилактических мер способна снизить частоту развития и тяжесть течения данного осложнения. Однако, несмотря на внедрение скрининговых программ и превентивной терапии (низкие дозы ацетилсалициловой кислоты, препараты кальция), частота ПЭ и ее атипичных форм не демонстрирует устойчивой тенденции к снижению. Существующий дефицит унифицированных и высокоспецифичных предикторов, способных с высокой точностью прогнозировать траекторию развития заболевания, затрудняет процесс определения терапевтической тактики, в особенности при решении вопроса о целесообразности пролонгирования беременности [4–6]. В клинических условиях необходима объективная оценка проспективной эффективности консервативной терапии для своевременного принятия решения о родоразрешении с целью минимизации материнских и плодовых рисков.

Существующие методы прогнозирования эффективности терапии ПЭ, основанные на определении иммунологических маркеров (например, субпопуляций лимфоцитов CD16+CD3+) и молекул клеточной адгезии (VEGF, ICAM, NSE), продемонстрировали определенную прогностическую ценность, но ассоциированы с рядом методологических и практических ограничений [7, 8]. Ключевыми из них являются, во-первых, низкая нозологическая специфичность большинства биомаркеров, поскольку их уровни подвержены изменениям при широком спектре коморбидных воспалительных, аутоиммунных и метаболических состояний. Во-вторых, их рутинное применение ограничено высокой стоимостью и необходимостью использования специализированного лабораторного оборудования, что снижает их доступность для широкой клинической практики.

В настоящее время перспективным направлением персонализированной медицины является интеграция омиксных технологий, в частности метаболомики, изучающей совокупность низкомолекулярных метаболитов в биологических системах [9, 10]. Аминокислотный метаболизм выступает в качестве интегрального индикатора, отражающего состояние ключевых патогенетических звеньев ПЭ: функции эндотелия, активности оксидативного стресса, ренин-ангиотензиновой системы, процессов метилирования и трансаминирования. Установлено, что нарушения в метаболических путях аргинина и его производных (включая асимметричный диметиларгинин), а также нейроактивных аминокислот (аспартат, глутамат) могут коррелировать со степенью тяжести патологического процесса [11, 12].

Аналитический метод высокоэффективной жидкостной хроматографии (ВЭЖХ) с флуоресцентным детектированием обеспечивает высокую аналитическую чувствительность, специфичность и воспроизводимость, что позволяет осуществлять прецизионное количественное определение широкого спектра биомолекул, обладающих прогностическим потенциалом при различных заболеваниях [10, 13].

Таким образом, существует объективная потребность в поиске и валидации новых, экономически целесообразных, точных и патогенетически обоснованных прогностических критериев эффективности терапии ПЭ. Разработка математических прогностических моделей на основе метаболомного профилирования создает предпосылки для персонализации мониторинга и оптимизации акушерской тактики ведения пациенток с ПЭ.

Цель работы – разработать способ прогнозирования эффективности терапии ПЭ у беременных женщин на основе анализа аминокислотного метаболического профиля плазмы крови с применением ВЭЖХ-флуоресцентного метода.

Материалы и методы. В основу настоящей работы положены результаты проспективного когортного исследования, в которое были включены 40 пациенток с диагнозом умеренной ПЭ. Гестационный срок на момент включения в исследование варьировал от 24 до 37 недель. Верификация диагноза ПЭ осуществлялась в соответствии с Международной статистической классификацией болезней и травм (МКБ) и клиническими рекомендациями Европейского общества по изучению артериальной

гипертензии. Диагностическими критериями служили артериальная гипертензия с уровнем артериального давления (АД) ≥140/90 мм рт. ст. и наличие протеинурии ≥ 0,3 г/л. Сбор биологического материала (периферической венозной крови) производился на момент госпитализации в перинатальный центр. Процедура венепункции выполнялась в утренние часы натощак; в случаях, требующих неотложной помощи, забор крови осуществлялся вне зависимости от времени суток. Образцы крови незамедлительно центрифугировали для получения плазмы, которую затем помещали в пробирки типа «Eppendorf» и подвергали криоконсервации при температуре -80°С до проведения анализа.

Оценка терапевтического ответа проводилась по истечении 7-дневного периода с момента постановки диагноза и начала лечения. На основании динамики клинико-лабораторных показателей вся когорта была стратифицирована на две подгруппы. Первую (1-А) составили 17 пациенток с благоприятным клиническим исходом, что позволило пролонгировать беременность. Вторую подгруппу (II-А) составили 23 пациента с рефрактерностью к проводимой терапии и/или прогрессированием заболевания. Сравниваемые подгруппы были статистически сопоставимы по гестационному возрасту. Протокол исследования получил одобрение локального этического комитета УЗ «Гродненский областной клинический перинатальный центр». Участие в исследовании было добровольным, все пациентки предоставили письменное информированное согласие.

Критериями включения в исследование являлись: подтвержденный диагноз ПЭ; гестационный срок в диапазоне от 24 до 37 недель; возраст пациенток от 18 до 45 лет; одноплодная беременность; наличие подписанного информированного согласия.

Критериями исключения служили: наличие декомпенсированной или тяжелой соматической патологии; многоплодная беременность; диагностированные врожденные пороки развития плода; наследственные и генетические заболевания у матери или плода; острые инфекционные заболевания на момент включения в исследование; миома матки больших размеров.

Определение концентрации аминокислот, их производных и метаболитов производили на хроматографической системе HPLC Agilent 1200, содержащей 4-канальный градиентный насос, термостат колонок, автосамплер и детектор флуоресценции методом высокоэффективной жидкостной хроматографии по модифицированному методу. Регистрация хроматограмм и их количественная обработка осуществлялись с помощью Agilent ChemStation B 03.01. Определялась концентрация цистеиновой кислоты (CA), фосфосерина (PSer), цистеинсульфината (CSA), аспартата (Asp), глутатиона (GSH), гомоцистеата (HCA), глутамата (Glu), аспарагина (Asn), серина (Ser), α-аминоадипиновой кислоты (αAAA), глутамина (Gln), гистидина (His), треонина (Thr), гомосерина (Hse), 1-метилгистидина (1MHis), 3-метилгистидина (3MHis), глицина (Gly), фосфоэтаноламина (PEA), цитруллина (Ctr), аргинина (Arg), ансерина (Ans), аланина (Ala), β-аланина (βAla), карнозина (Car), таурина (Tau), гипотаурина (HpTau), асимметричного диметиларгинина (ADMA), симметричного диметиларгинина (SDMA), α-аминомасляной кислоты (αABA), β-аминомасляной кислоты (βABA), γ-аминомасляной кислоты (GABA), тирозина (Tyr), этаноламина (EA), валина (Val), метионина (Met), цистатионина (Ctn), триптофана (Trp), фенилаланина (Phe), изолейцина (Ile), лейцина (Leu), оксилизин (HLys), лизина (Lys), орнитина (Orn). Статистическая обработка полученных данных осуществлялась с использованием пакета программ Statistica 10.0 (SN – AXAR207F394425FA-Q). В случае распределения признака, отличного от нормального, результаты представляли как Me (25 %; 75 %), где Me – медиана, а (25 %, 75 %) – 25-й и 75 %-й процентили. Для сравнения двух независимых выборок использовали непараметрический критерий Манна – Уитни (U). Значимыми считали различия при $p<0,05$.

Результаты и обсуждение. Пациентки, включенные в исследование, не имели статистически значимых различий по возрасту, социально-экономическому статусу, соматическим заболеваниям ($p>0,05$).

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

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

Показатель	Основная группа n=40		Статистическая значимость различий
	Подгруппа I n=17	Подгруппа II n=23	
Цистеиновая кислота (CA)	1,62 (1,36–1,84)	1,35 (0,714–1,74)	U=144,0, p=0,165
Фосфосерин (PSer)	0,84 (0,751–1)	0,739 (0,551–0,903)	U=143,0, p=0,156
Цистеинсульфинат (CSA)	1,09 (0,855–1,54)	1,48 (0,552–3,96)	U=169,0, p=0,481
Аспартат (Asp)	123 (95,4–174)	198 (140–272) *	U=94,0, p=0,005
Глутатион (GSH)	2,6 (2,11–2,94)	2,64 (1,67–4,22)	U=107,0, p=0,464
Гомоцистеат (HCA)	0,245 (0,124–0,324)	0,131 (0,102–0,204)	U=140,0, p=0,132
Глутамат (Glu)	339 (226–543)	617 (356–729) *	U=107,0, p=0,015
Аспарагин (Asn)	134 (113–150)	111 (94,4–127)	U=125,0, p=0,055
Серин (Ser)	256 (240–294)	282 (241–336)	U=153,0, p=0,254
α-аминоадипиновая кислота (αAAA)	3,55 (3,3–4,1)	3,58 (3,27–4,21)	U=189,0, p=0,871
Глутамин (Gln)	985 (756–1099)	818 (615–950)	U=139,0, p=0,126
Гистидин (His)	82,4 (75,8–89,2)	87,8 (79,7–97)	U=157,0, p=0,302
Гомосерин (Hse)	0,123 (0,0898–0,181)	0,166 (0,121–0,236)	U=188,0, p=0,85
3-метилгистидин (3MHis)	2,48 (1,28–3,43)	2,39 (0,855–4,49)	U=137,0, p=0,113
Глицин (Gly)	90,9 (79,2–122)	120 (87,5–172)	U=140,0, p=0,134
Фосфоэтаноламин (PEA)	0,22 (0,0626–0,31)	0,223 (0,0927–0,47)	U=155,0, p=0,277
Треонин (Thr)	550 (440–587)	528 (494–643)	U=135,0, p=1,0
1-метилгистидин (1MHis)	2,59 (2,11–2,9)	2,16 (1,53–2,97)	U=143,0, p=0,156
Цитруллин (Ctr)	34,4 (29,3–37,9)	33,9 (29,9–42,1)	U=183,0, p=0,156
Аргинин (Arg)	142 (112–165)	165 (118–184)	U=129,0, p=0,071
Ансерин (Ans)	0,74 (0,689–1,23)	1,21 (0,542–1,97)	U=179,0, p=0,665
β-аланин (βAla)	2,48 (2,08–2,86)	2,45 (1,96–2,7)	U=192,0, p=0,935
Карнозин (Car)	0,449 (0,305–0,583)	0,53 (0,196–0,774)	U=187,0, p=0,829
Гипотаурин (HpTau)	0,566 (0,345–0,872)	0,673 (0,426–0,985)	U=169,0, p=0,481
Аланин (Ala)	1052 (900–1224)	1107 (1015–1194)	U=175,0, p=0,588
Таурин (Tau)	55,1 (49,4–72)	74,8 (56,7–96,5) *	U=123,0, p=0,048
Асимметричный диметил-аргинин (ADMA)	0,787 (0,561–0,86)	1 (0,73–1,32) *	U=109,0, p=0,017
Симметричный диметиларгинин (SDMA)	0,685 (0,559–0,877)	0,692 (0,551–0,866)	U=195,0, p=1,0
β-аминомасляная кислота (βABA)	1,42 (1,18–2,03)	1,61 (1,34–1,87)	U=185,0, p=0,787
γ-аминомасляная кислота (GABA)	0,775 (0,607–1,2)	0,914 (0,545–2,49)	U=167,0, p=0,448
Тирозин (Tyr)	98,6 (86,1–106)	99,5 (89,8–108)	U=186,0, p=0,808
α-аминомасляная кислота (αABA)	44,4 (35,3–50)	39,2 (31–44,8)	U=155,0, p=0,277
Этаноламин (EA)	9,33 (8,57–10,4)	9,77 (7,95–11,4)	U=172,0, p=0,533
Валин (Val)	539 (508–588)	545 (523–606)	U=163,0, p=0,386
Метионин (Met)	48,7 (45,2–55,3)	46,2 (41,4–49,5)	U=130,0, p=0,075
Цистатионин (Ctn)	8,23 (6,65–12,2)	11,8 (6,7–14,9)	U=167,0, p=0,448
Триптофан (Trp)	163 (131–182)	154 (133–178)	U=185,0, p=0,787
Фенилаланин (Phe)	161 (152–179)	171 (156–212)	U=152,0, p=0,242
Изолейцин (Ile)	159 (134–166)	159 (137–178)	U=165,0, p=0,461
Лейцин (Leu)	243 (229–280)	267 (241–287)	U=154,0, p=0,265
Оксилизин (HLys)	2,46 (1,83–2,89)	3,87 (2,81–5,06) *	U=92,0, p=0,004
Орнитин (Orn).	61,4 (54,7–81,4)	69,6 (61–75,8)	U=164,0, p=0,4
Лизин (Lys)	532 (464–590)	549 (484–634)	U=152,0, p=0,242

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

По результатам статистической обработки полученных данных было установлено наличие статистически значимых различий в плазменных концентрациях пяти аминокислот и их производных у пациенток из группы с прогрессирующим течением ПЭ в сравнении с группой с благоприятным терапевтическим ответом. В частности, межгрупповые различия были зафиксированы для следующих соединений: аспартата (Asp), глутамата (Glu), таурина (Tau), асимметричного диметиларгинина (ADMA) и оксилизина (HLys).

На следующем этапе исследования для идентификации предикторов, ассоциированных с риском прогрессирования ПЭ, был применен метод построения модели множественной логистической регрессии. Приоритетной задачей на данном этапе являлась редукция числа переменных для оптимизации прогностической модели, что позволяет избежать ее переобучения и повысить интерпретируемость результатов без существенной потери предсказательной способности. С этой целью была выполнена предварительная селекция наиболее информативных признаков с использованием алгоритма Boruta, который позволяет объективно оценить значимость каждой переменной. Значимость переменных в порядке их убывания представлены на рис. 1.

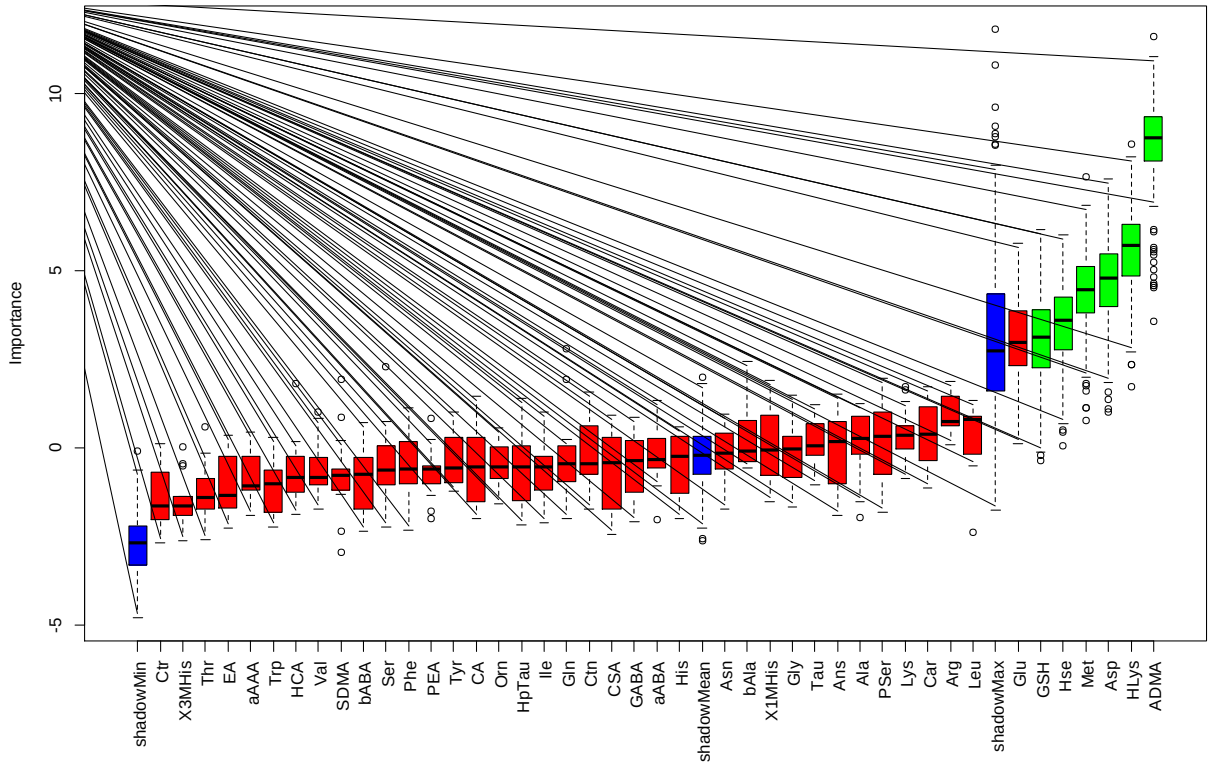


Рисунок 1 – Графическое изображение переменных в порядке убывания

Для определения оптимальной прогностической модели был проведен сравнительный анализ ряда уравнений множественной регрессии, построенных с использованием предварительно отобранных переменных. Выбор итоговой модели основывался на принципе минимизации информационного критерия Акаике (AIC) при условии статистической значимости всех включенных в нее коэффициентов. В результате данного итеративного процесса была идентифицирована единственная модель, наилучшим образом удовлетворяющая заданным критериям.

Результаты многофакторного логистического регрессионного анализа представлены в таблице 2.

Таблица 2 – Результаты многофакторного логистического регрессионного анализа

Независимый параметр	Параметр регрессионного уравнения (в)	Стандартная ошибка	Тест Вальда	p
(Intercept)	-2,15	2,31	-0,93	0,352
ADMA	3,33	2,24	1,49	0,137
Asp	0,00277	0,00719	0,385	0,7
Met	-0,0165	0,0361	-0,458	0,647

Прогностическая эффективность полученной модели была оценена при помощи ROC-анализа. Вычисленная площадь под ROC-кривой составила 0,847 (0,714–0,979) (рисунок 2).

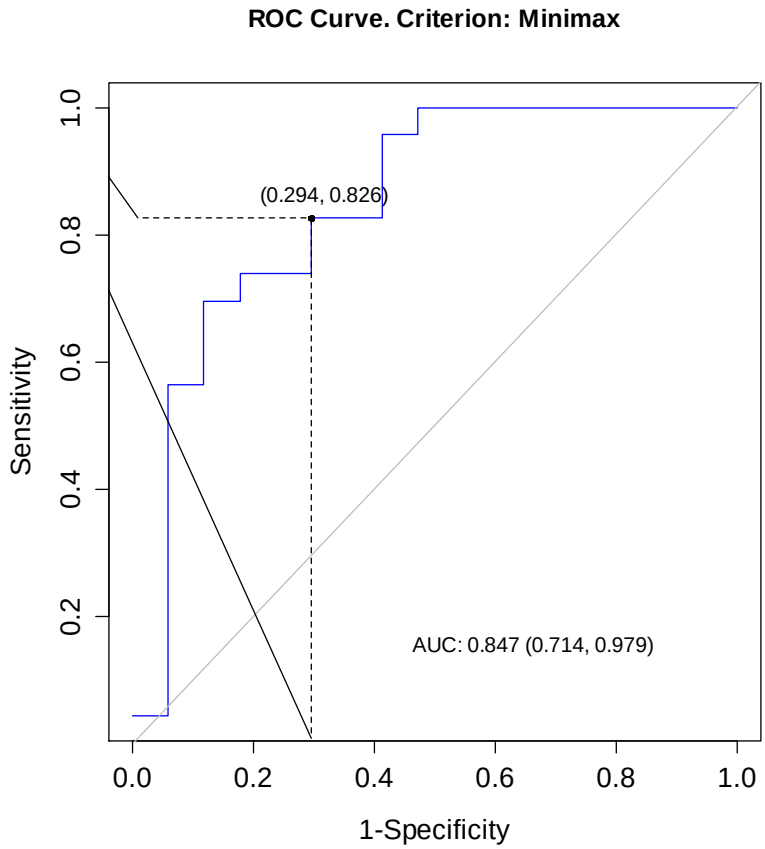


Рисунок 2 – ROC-анализ – прогностическая эффективность полученной модели

Прогностический индекс вычисляют по формуле, полученной на основании построенной регрессионной модели:

$$p = \frac{1}{1+e^{-z}}$$

где p – прогностический индекс,
$z=b_0+b_1\times$ [ADMA]$+b_2\times$ [Asp]$+b_3\times$[Met],
b_0=-2,15; b_1=3,33; b_2=0,00277; b_3 =-0,0165;
[ADMA] – концентрация асимметричного диметиларгинина, (мкмоль/л);
[Asp] – концентрация аспартата, (мкмоль/л);
[Met] – концентрация метионина, (мкмоль/л).
e – основание натурального логарифма (e=2,718).

При расчетном значении p>0,531 прогнозируют низкую эффективность терапии ПЭ.

Точность прогнозирования эффективности терапии ПЭ предложенным способом составляет 77,5 %, чувствительность – 82,6 %, специфичность – 70,6 %.

Результаты исследований при применении предлагаемого способа прогнозирования эффективности терапии ПЭ представлены в табл. 3.

Таблица 3 – Результаты при применении предлагаемого способа прогнозирования эффективности терапии ПЭ

Показатель	Количество обследованных
Всего женщин	40
Истинноположительный результат	19
Ложноположительный результат	4
Истинноотрицательный результат	12
Ложноотрицательный результат	5
Итого: Точность заявленного способа – 77,5 % Чувствительность заявленного способа – 82,6 % Специфичность заявленного способа – 70,6 %	

Таким образом, проведенное исследование позволило разработать и валидировать новую математическую модель для прогнозирования эффективности терапии у пациенток с ПЭ. Данная модель, основанная на мультифакторной логистической регрессии, интегрирует плазменные концентрации трех ключевых метаболитов: асимметричного диметиларгинина (ADMA), аспартата (Asp) и метионина (Met). Полученная прогностическая формула продемонстрировала высокую клиническую значимость с точностью 77,5 %, чувствительностью 82,6 % и специфичностью 70,6 %. Особого внимания заслуживает высокая чувствительность модели, которая указывает на ее способность с высокой вероятностью идентифицировать пациенток, у которых терапия окажется неэффективной, что является критически важным для своевременного принятия решения об изменении тактики ведения и родоразрешении.

Патофизиологическая значимость включенных в модель биомаркеров позволяет говорить о ее высокой биологической правдоподобности. Модель отражает не просто статистическую корреляцию, а комплексное взаимодействие ключевых звеньев патогенеза ПЭ: эндотелиальную дисфункцию, истощение антиоксидантной системы.

Асимметричный диметиларгинин (ADMA) – маркер эндотелиальной дисфункции. ADMA является эндогенным конкурентным ингибитором синтазы оксида азота (NOS) – фермента, катализирующего синтез оксида азота (NO) из аминокислоты L-аргинина. Оксид азота является мощнейшим эндогенным вазодилататором, поддерживающим нормальный тонус сосудов, ингибирующим адгезию лейкоцитов и агрегацию тромбоцитов [11, 12]. Включение ADMA в модель с положительным коэффициентом регрессии (b_1 = 3,33) имеет глубокое патофизиологическое обоснование. Повышение концентрации ADMA приводит к блокаде NOS, снижению биодоступности NO и, как следствие, к генерализованной эндотелиальной дисфункции. Этот процесс лежит в основе всей клинической картины ПЭ: недостаток NO приводит к сужению сосудов, что клинически проявляется артериальной гипертензией. Дисфункция эндотелия ведет к выходу белка из сосудистого русла в интерстиций и мочу, что вызывает протеинурию и отеки. Снижение NO способствует активации и агрегации тромбоцитов, создавая риски тромбозов, в том числе в сосудах плаценты.

Таким образом, высокая концентрация ADMA является прямым индикатором тяжести эндотелиальной дисфункции. Чем выше уровень ADMA, тем сильнее подавлен синтез NO и тем более выражены клинические проявления ПЭ, что делает терапевтическое вмешательство менее эффективным. Положительный коэффициент в уравнении

подтверждает, что увеличение ADMA вносит наибольший вклад в повышение прогностического индекса (p), указывая на неблагоприятный исход.

Аспартат (Asp) – маркер метаболического стресса. Asp, наряду с глутаматом, относится к классу возбуждающих аминокислот. В центральной нервной системе они выполняют роль нейротрансмиттеров, однако их повышенные концентрации в системном кровотоке могут свидетельствовать о глубоких метаболических нарушениях и клеточном стрессе [14]. Положительный коэффициент для Asp (b_2 = 0.00277), хотя и меньший по величине, чем у ADMA, указывает на то, что повышение его уровня также ассоциировано с неблагоприятным прогнозом. При ишемически-реперфузионном повреждении, которое характерно для плаценты при ПЭ, происходит нарушение работы ионных каналов и выход возбуждающих аминокислот из клеток в межклеточное пространство. Повышение Asp может отражать степень ишемического повреждения плацентарной ткани. Системное повышение уровня возбуждающих аминокислот может способствовать активации NMDA-рецепторов на поверхности эндотелиальных клеток, что приводит к избыточному входу ионов Ca^{2+} в клетку. Это запускает каскад патологических реакций: активацию протеаз, образование свободных радикалов и в конечном итоге – апоптоз (гибель) клеток эндотелия, усугубляя уже имеющуюся эндотелиальную дисфункцию. Следовательно, Asp в данной модели выступает в роли маркера системного метаболического дистресса и клеточного повреждения, сопутствующего тяжелому течению ПЭ.

Метионин (Met) – индикатор истощения антиоксидантной системы. Наиболее интересным с точки зрения интерпретации является включение в модель Met с отрицательным коэффициентом регрессии (b_3=-0,0165). Это означает, что низкая концентрация Met ассоциирована с высоким риском неэффективности терапии. Met – это незаменимая серосодержащая аминокислота, играющая центральную роль в двух жизненно важных процессах: цикл метилирования и путь транссульфурации. Метионин является предшественником S-аденозилметионина (SAM), универсального донора метильных групп. Метионин является предшественником цистеина, который в свою очередь необходим для синтеза глутатиона (GSH) – главного внутриклеточного антиоксиданта [14]. Оксидативный стресс – еще одно ключевое звено патогенеза ПЭ. Избыточное образование активных форм кислорода (АФК) повреждает липиды, белки и нуклеиновые кислоты, усугубляя повреждение эндотелия. Для нейтрализации АФК организм активно расходует глутатион [15]. Таким образом, низкий уровень Met при прогрессирующей ПЭ, вероятнее всего, отражает его усиленное потребление и истощение в пути транссульфурации для отчаянной попытки синтезировать глутатион и противостоять массивному оксидативному стрессу. Низкая концентрация Met является сигналом о том, что антиоксидантная защитная система организма уже истощена. Это состояние делает клетки беззащитными перед атакой АФК и свидетельствует о переходе заболевания в неконтролируемую, прогрессирующую фазу.

Предложенная прогностическая модель является мощным инструментом, поскольку она комплексно оценивает три фундаментальных аспекта патогенеза преэклампсии: степень эндотелиальной дисфункции (высокий ADMA); уровень клеточного и метаболического стресса (высокий Asp); истощение антиоксидантной защиты (низкий Met). Сочетание этих трех маркеров создает синергетический эффект, позволяя с высокой точностью дифференцировать пациенток со стабильным течением от тех, у кого заболевание будет прогрессировать, несмотря на проводимую терапию. Расчетный индекс p>0,531 фактически указывает на критический сдвиг в метаболическом гомеостазе, при котором компенсаторные механизмы организма исчерпаны, что диктует необходимость перехода к более агрессивной акушерской тактике, включая досрочное родоразрешение.

С позиции экономической целесообразности, своевременное прогнозирование низкой эффективности терапии ПЭ позволяет: сократить сроки пребывания в стационаре при отсутствии терапевтического ответа; избежать неоправданных затрат на неэффективное медикаментозное лечение; минимизировать риски тяжелых осложнений у матери и плода, требующих интенсивной терапии и высокозатратных неонатальных вмешательств; рационально распределять ресурсы перинатальных центров и родовспомогательных учреждений. Учитывая рациональное использование ресурсов системы здравоохранения и высокое социальное значения ПЭ в структуре репродуктивного здоровья, разработка

простого и клинически оправданного прогностического теста на основе аминокислотного анализа плазмы представляется перспективной.

Заключение

1. На основании анализа аминокислотного метаболома у беременных с ПЭ разработан новый способ прогнозирования эффективности терапии, основанный на определении концентраций асимметричного диметиларгинина (ADMA), аспартата (Asp) и метионина (Met) в плазме крови.

2. Разработанная логистическая модель позволяет с высокой точностью предсказать неэффективность терапии и потребность в раннем родоразрешении, при этом обладает чувствительностью 82,6 %, специфичностью 70,6 %, общей точностью 77,5 % и AUC 0,847.

3. Метод основан на современной лабораторной технологии – ВЭЖХ с флуоресцентным детектированием.

4. Применение данного подхода способствует персонализированной тактике ведения пациентов с ПЭ и может повысить эффективность акушерской помощи и перинатальных исходов.

Литература

1. Каптильный, В.А. Преэклампсия: определение, новое в патогенезе, методические рекомендации, лечение и профилактика / В.А. Каптильный, Д.О. Рейштат // Архив акушерства и гинекологии им. В.Ф. Снегирёва. – 2020. – № 7 (1). – С. 19–30. – https://doi.org/10.18821/2313-8726-2020-7-1-19-30.

2. Сюндюкова, Е.Г. Преэклампсия: современное состояние проблемы / Е.Г. Сюндюкова, В.С. Чулков, М.Г. Рябикина // Доктор.Ру. – 2021. – № 20 (1). – С. 11–16. – https://doi.org/10.31550/1727-2378-2021-20-1-11-16.

3. The International Federation of Gynecology and Obstetrics (FIGO) initiative on pre-eclampsia: A pragmatic guide for first-trimester screening and prevention / L.C. Poon, A. J.A. Shennan [et al.] // Int. J. Gynaecol. Obstet. – 2019. – № 145 (1). – P. 1–33. – https://dx.doi.org/10.1002/ijgo.12802.

4. Turan, O. Starting aspirin (ASA) in the first trimester (T1) promotes placental invasion in low-risk pregnancy / O. Turan, D. Block-Abraham, L. Doyle [et al.] // Am. J. Obstet. Gynecol. – 2014. – № 210. – P. 149–150.

5. Rolnik, D.L. Prevention of preeclampsia with aspirin / D.L. Rolnik, K.H. Nicolaides, L.C. Poon // Am J Obstet Gynecol. – 2022. – № 226 (2S). – P.1108–1119. – https://doi.org/10.1016/j.ajog.2020.08.045.

6. Calcium carbonate supplementation for the prevention of preeclampsia in high-risk pregnant women: a randomized clinical trial protocol / C.R.V. Oliveira, C.L Resende, S.J.F Neves [et al.] / Trials 25. – 2024. – № 651. – https://doi.org/10.1186/s13063-024-08489-9/

7. Патент RU 2377569, МПК G01N 33/577 (2008.08). Способ прогнозирования эффективности лечения гестоза тяжелой степени : заявлено 07.08.2008 : опубл. 27.12.2009 / Н.Ю. Сотникова, Л.В. Посисеева, И.А. Панова, А.В. Кудряшова; заявитель ФГУ "Ивановский НИИ материнства и детства имени В.Н. Городкова Федерального агентства по высокотехнологичной медицинской помощи». – https://patents.s3.yandex.net/RU2377569C1_20091227.pdf (дата обращения 23.07.2025).

8. Патент RU 2475753, МПК G01N33/577 (2011.07). Способ прогнозирования эффективности терапии преэклампсии : заявлено 14.07.2011 : опубл. 20.02.2013 / И.С. Сидорова, В.П. Чехонин, О.И. Гурина, Н.А. Никитина, Н.Б. Зарубенко; заявитель ГБОУ ВПО «Первый МГМУ им.И.М. Сеченова», ФГУ «Государственный научный центр социальной и судебной психиатрии им. В.П. Сербского». – https://patentimages.storage.googleapis.com/b1/a3/f6/52761a2e2f5d8c/RU2475753C1.pdf (дата обращения 23.07.2025).

9. Puchades-Carrasco, L. Metabolomics Applications in Precision Medicine: An Oncological Perspective / L. Puchades-Carrasco, A Pineda-Lucena // Current Topics in Medicinal Chemistry. – 2017. – № 17 (24). – P. 2740–2751. – https://doi.org/10.2174/1568026617666170707120034.

10. Rinschen, M.M. Identification of bioactive metabolites using activity metabolomics / M.M. Rinschen, J. Ivanisevic, M. Giera [et al.] // Nature Reviews Molecular Cell Biology. – 2019. – № 20 (6). – P. 353–367. – https://doi.org/10.1038/s41580-019-0108-4.

11. Prameswari, N. Maternal Amino Acid Status in Severe Preeclampsia: A Cross-Sectional Study / N. Prameswari, R. Irwinda, N. Wibowo, Y. B. Saroyo // Nutrients. – 2022. – № 14 (5). – P. 1019. – https://doi.org/10.3390/nu14051019.

12. Dymara-Konopka, W. The Role of Nitric Oxide, ADMA, and Homocysteine in The Etiopathogenesis of Preeclampsia-Review / W. Dymara-Konopka, M. Laskowska // Int J Mol Sci. – 2019. – № 20 (11). – P. 2757. https://doi.org/10.3390/ijms20112757.

13. Яшин, Я. ВЭЖХ и ультра-ВЭЖХ: состояние и перспективы / Я. Яшин, А. Веденин, А. Яшин // Методология. – 2015. – Т. 21. – № 2. – С.70–78.

14. Кричевская, А.А. Аминокислоты и их производные в регуляции метаболизма / А.А. Кричевская [и др.]. – Ростов : Ростовский университет, 1983. – 110 с.
15. Кокоева, Ф.Б. Роль окислительного стресса в патогенезе преэклампсии (обзор литературы) / Ф.Б. Кокоева, А.М. Торчинов, С.Г. Цахилова [и др.] // Проблемы репродукции. – 2014. – № 4. – С.7–10.

MOLECULAR MARKERS OF PREECLAMPSIA TREATMENT EFFICIENCY: PROSPECTS OF METABOLOMIC ANALYSIS OF BLOOD PLASMA

Ganchar E.P.

Educational Institution «Grodno State Medical University», Grodno, Republic of Belarus

Preeclampsia (PE) is one of the most significant complications of pregnancy, characterized by arterial hypertension and signs of systemic endothelial dysfunction. Despite the development of prevention and diagnostic methods, the problem of predicting the effectiveness of PE therapy remains unresolved, which is extremely important for choosing pregnancy management tactics.

Objective. To develop and verify a method for predicting the effectiveness of PE therapy in pregnant women based on the analysis of the amino acid profile of blood plasma.

Methods. A prospective cohort study of 40 pregnant women with PE at 24–37 weeks of gestation was conducted. The patients were divided into two subgroups depending on the effectiveness of therapy: 1-A – 17 women with a positive effect, II-A – 23 women with disease progression. Venous blood was collected upon admission, then the plasma was subjected to amino acid analysis by high-performance liquid chromatography on an Agilent 1200 system. The concentrations of 45 amino acids, their derivatives and metabolites were assessed. Statistical processing included nonparametric tests, logistic regression, ROC analysis and variable selection using the Boruta algorithm.

Results. Significant differences in the concentrations of five amino acid metabolites were found between the subgroups: aspartate (Asp), glutamate (Glu), taurine (Tau), asymmetric dimethylarginine (ADMA) and oxylysine (HLys). ADMA, Asp and methionine (Met) turned out to be the most prognostically significant in the model. The logistic model constructed on their basis demonstrated high prognostic efficiency: sensitivity – 82.6 %, specificity – 70.6 %, accuracy – 77.5 %, area under the ROC curve (AUC) – 0.847.

Conclusion. A new method for predicting the effectiveness of PE therapy based on the metabolomic analysis of blood plasma has been developed. The method allows personalizing pregnancy management, increases the safety of the mother and fetus. Its implementation will contribute to the timely optimization of treatment tactics; reduction of economic costs due to the reduction of ineffective therapy. Thus, the amino acid profile is a promising direction in personalized medicine, opening up new opportunities for improving the quality of perinatal care.

Keywords: preeclampsia, pregnancy, amino acids, biomarkers, high-performance liquid chromatography.

Поступила 07.08.2025

УДК 618.252:618.333:618.3-06
https://doi.org/10.63030/2307-4795/2025.18.A.10

АНТЕНАТАЛЬНАЯ ГИБЕЛЬ ОДНОГО ПЛОДА ПРИ ДИХОРИАЛЬНОЙ ДИАМНИОТИЧЕСКОЙ ДВОЙНЕ В 25 НЕДЕЛЬ БЕРЕМЕННОСТИ: ПЕРИНАТАЛЬНЫЕ ИСХОДЫ И МАТЕРИНСКИЕ ОСЛОЖНЕНИЯ (КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ)

Ганчар Е.П.[1], Гутикова Л.В.[1], Зверко В.Л.[2], Кузьмич И.И.[2], Колесникова Т.А.[2], Пашенко Е.Н.[2]

[1] Гродненский государственный медицинский университет,
[2] Гродненский областной клинический перинатальный центр,
г. Гродно, Республика Беларусь

Резюме. *Обоснование*. Антенатальная гибель одного из плодов при дихориальной диамниотической двойне является редким, но клинически значимым осложнением, сопряженным с высоким риском неблагоприятных исходов для матери и сохраняющегося плода. Ведение таких пациенток требует поиска баланса между пролонгированием беременности для снижения риска экстремальной недоношенности и предотвращением осложнений, угрожающих матери и ребенку. Несмотря на развитие перинатальной медицины, оптимальная тактика в подобных случаях остается недостаточно определенной. Представленный клинический случай демонстрирует диагностические и терапевтические трудности, подчеркивает необходимость комплексного мониторинга и способствует совершенствованию подходов к ведению осложненных многоплодных беременностей.

Описание клинического случая. В статье представлен клинический случай антенатальной гибели одного из плодов при дихориальной диамниотической двойне на сроке 25 недель беременности с пролонгированием гестации до 29 недель. Погибший плод имел выраженные признаки мацерации (масса 510 г), живой ребенок родился с массой 1350 г. Описан этапный подход к диагностике, динамическому наблюдению, лечению и родоразрешению с учетом рисков для матери и сохраняющегося плода. Рассмотрены вероятные причины внутриутробной гибели одного из плодов, включая хроническую плацентарную недостаточность, истмико-цервикальную недостаточность. Также обсуждаются возможные причины развития внебольничной пневмонии в послеродовом периоде у пациентки.

Заключение. Антенатальная гибель одного из плодов при дихориальной двойне не требует немедленного родоразрешения. При отсутствии признаков инфекции возможно безопасное пролонгирование беременности под контролем лабораторных и инструментальных показателей. Тактика выжидания в представленном случае позволила продлить беременность на 4 недели и обеспечить рождение более жизнеспособного плода, что подчеркивает важность персонифицированного и мультидисциплинарного подхода.

Ключевые слова: дихориальная диамниотическая двойня, антенатальная гибель плода, преждевременные роды.

Введение. Многоплодная беременность, несмотря на относительную редкость (2–3 % от общего числа родов), остается одной из наиболее сложных областей современного акушерства из-за повышенного риска осложнений, включая спонтанные преждевременные роды, задержку роста плода и антенатальную гибель плода [1]. Дихориальная диамниотическая двойня, составляющая около 70 % всех многоплодных беременностей, характеризуется наличием отдельных плацент и амниотических полостей, что теоретически минимизирует риски межплодовых трансфузионных осложнений, присущих монохориальным гестациям [2]. Тем не менее антенатальная гибель одного из плодов при дихориальной диамниотической двойне остается клинически значимым событием с частотой 2,6–6,2 %, требующим тщательного анализа этиопатогенеза, прогноза и тактики ведения [3]. Этиология антенатальной гибели одного плода при дихориальной диамниотической двойне гетерогенна и включает плацентарные дисфункции (окклюзия

сосудов пуповины, маргинальное/оболочечное прикрепление), материнские тромбофилии (антифосфолипидный синдром, мутация фактора V Лейден), структурные или хромосомные аномалии погибшего плода (трисомии 13, 18, 21), акушерские осложнения (преэклампсия), а также экстрагенитальная патология (сердечно-сосудистые заболевания, сахарный диабет) [4–6]. По данным систематических обзоров, в 30–40 % случаев причина антенатальной гибели одного плода остается идиопатической, что подчеркивает необходимость углубленного изучения молекулярных механизмов плацентарной недостаточности. В отличие от монохориальных двоен, при дихориальной диамниотической двойне отсутствуют сосудистые анастомозы между плацентами, что исключает риск острой гиповолемии у выжившего плода [7, 8]. Однако гибель одного из плодов запускает каскад патофизиологических реакций: высвобождение провоспалительных цитокинов (IL-6, TNF-α) и тромбопластических веществ из некротизированных тканей может привести к материнской коагулопатии (ДВС-синдром) и гипоксически-ишемическому повреждению выжившего плода через плацентарную дисфункцию. Антенатальной гибели в сроке 20–28 недель представляет особую проблему. Пролонгирование беременности улучшает неонатальные исходы за счет снижения риска экстремальной недоношенности, но увеличивает вероятность материнских осложнений (хориоамнионит, преэклампсия) и внутриутробного инфицирования. Решение о времени родоразрешения требует баланса между рисками для плода (незрелость легких, ретинопатия) и матери (коагулопатия, сепсис). Современные рекомендации подчеркивают роль еженедельного мониторинга: допплерометрия пуповинной артерии, кардиотокография (КТГ), оценка маркеров воспаления (С-реактивный белок (СРБ), прокальцитонин) и коагулограммы [9, 10].

Антенатальная гибель одного из плодов при многоплодной беременности представляет значительную клиническую проблему, обусловленную высоким риском осложнений для матери и оставшегося живым плода. Несмотря на развитие перинатальной медицины, вопросы оптимального ведения таких случаев, включая пролонгирование беременности и профилактику ятрогенных осложнений, остаются недостаточно изученными. Представленный клинический случай позволит расширить понимание особенностей течения и исходов многоплодной беременности с преждевременной гибелью одного плода, а также будет способствовать формированию более эффективных диагностических и терапевтических алгоритмов, что имеет важное значение для улучшения перинатального прогноза.

Цель работы – провести комплексный анализ клинического случая антенатальной гибели одного из плодов при дихориальной диамниотической двойне в сроке 25 недель гестации с оценкой перинатальных исходов и материнских осложнений.

Описание клинического случая. Пациентка Ч., 34 года. Медицинская сестра. Брак – зарегистрирован.

Поступила в учреждение здравоохранения «Гродненский областной клинический перинатальный центр» (УЗ «ГОКПЦ») 26.02.2025 с жалобами на тянущие боли внизу живота. Из анамнеза: беременность – третья.

1. – 2020 г. – внематочная беременность (лапароскопия, тубэктомия справа).

2. – 2021 г. – срочные роды, без осложнений (вес плода – 3300 г).

3. – 2025 г. – настоящая.

В сроке 10–11 недель беременность осложнилась угрозой прерывания (терапия на дневном стационаре). В сроке 19 недель диагностирована ИЦН, проведена хирургическая коррекция – наложен шов на шейку матки по методу А.И. Любимовой и Н.М. Мамедалиевой.

Выставлен диагноз: О47.0 ложные схватки в период до 37 полных недель беременности. Беременность 169 дней. Дихориальная диамниотическая двойня. Истмико-цервикальная недостаточность (ИЦН), хирургическая коррекция (шов на шейке матки). Отягощенный акушерско-гинекологический анамнез (ОГА). Малые аномалии сердца (МАС): аномально расположенная хорда левого желудочка (АРХ ЛЖ), митральная регургитация (МР) 1 степени. Н0. Ожирение 1 степени.

Ультразвуковое исследование (УЗИ) плодов (26.02.2025): беременность 23–24 недели по фетометрии первого плода, 24–25 недель по фетометрии второго плода. Цервикометрия: шейка матки – 16 мм, внутренний зев – закрыт. Маточно-плодово-плацентарный кровоток (МППК) не нарушен у обоих плодов.

Лабораторные показатели в пределах нормы.

Назначены: спазмолитик – папаверина гидрохлорид 2 % – 2 мл в/мышечно через 12 часов; лекарственное средство для токолиза (с целью нейропротекции плодов) – сульфат магния 25 % – 10 мл, в/венно, болюсно, 1 раз в сутки; гестаген – микронизированный прогестерон 200 мг вагинально через 8 часов; лекарственное средство для дезагрегантной терапии – ацетилсалициловая кислота 75 мг, внутрь, 1 раз в сутки.

На фоне проводимой терапии отмечен регресс клинических симптомов, жалобы купированы. Пациентка не указывала на изменение интенсивности и характера шевелений плодов.

11.03.2025 при плановом УЗИ диагностирована антенатальная гибель первого плода. Установлено, что первый плод находится в головном предлежании, бипарьетальный размер (БПР) – 48 мм, окружность живота (ОЖ) – 164 мм, длина бедра (ДБ) – 45 мм, окружность головы (ОГ) – 185 мм, лобно-затылочный размер (ЛЗР) – 68 мм, масса плода 550+/-50 г. Голова 1 плода деформирована, в грудной и брюшной полости небольшое количество свободной жидкости, движения отсутствуют. Второй плод расположен в поперечном положении. БПР – 65 мм, ОЖ – 207 мм, ДБ –45 мм, ОГ – 234 мм, ЛЗР – 82 мм, масса плода 780+/-114 г. Частота сердечных сокращений второго плода 143 уд/мин. Анатомия второго плода – без аномалий. Между плодами визуализируется амниотическая перегородка. Плацента первого плода расположена на передней, правой боковой стенке метки, второго плода – на задней, левой боковой стенке. Цервикометрия: шейка матки длиной – 16 мм, внутренний зев – 9 мм. МППК второго плода не нарушен. Заключение: беременность 23–24 недели по фетометрии первого плода, 25–26 недель по фетометрии второго плода. Внутриутробная гибель первого плода. Поперечное положение второго плода. ИЦН.

Совокупность фетометрических данных, отсутствие роста первого плода по сравнению с предыдущим исследованием, наличие ультразвуковых признаков антенатальной гибели (деформация головы, наличие свободной жидкости в полостях, отсутствие двигательной активности), а также удовлетворительное состояние второго плода позволяют предположить, что гибель первого плода наступила 5–6 дней до проведения исследования, то есть на сроке 25 недель беременности.

Выставлен диагноз: О31.2 продолжающаяся беременность после внутриутробной гибели одного плода. Дихориальная диамниотическая двойня. Внутриутробная гибель первого плода в сроке 25 недель. Беременность 181 день. ИЦН (хирургическая коррекция – шов на шейке матки). Анемия легкой степени. ОАГА. МАС: АРХ ЛЖ, МР 1 степени. Н0. Ожирение 1 степени.

Назначена терапия с учетом сложившейся клинической ситуации: антибактериальное средство: амклав 1,0 в/венно, через 12 часов; лекарственное средство для дезагрегантной терапии – ацетилсалициловая кислота 150 мг, внутрь, 1 раз в сутки; прямой антикоагулянт на основе гепарина и его производных: фраксипарин 0.3 мл п/кожно 1 раз в сутки; противоанемическое средство: сорбифер, внутрь, по 1 таблетке 2 раза в сутки; микронутриентная терапия: магния оротат 500 мг, внутрь, по 2 таблетки 3 раза в сутки; фитопрепарат для седативной терапии: экстракт валерианы 0,02 г, внутрь, по 2 таблетки 3 раза в сутки.

Динамика лабораторных показателей отражена в таблице 1.

Таблица 1 – Динамика лабораторных показателей после диагностики антенатальной гибели первого плода при дихориальной диаминиотической двойне

Показатель		Дата наблюдения				
		11.03. 2025	12.03. 2025	14.03. 2025	17.03. 2025	21.03. 2025
Общий анализ крови	Эритроциты, $\times 10^{12}$/л	3,17	3,24	3,51	3,30	3,82
	Гемоглобин, г/л-	109,4	108,7	116,6	110	124,5
	Гематокрит	0,298	0,304	0,328	0,310	0,356
	Тромбоциты, $\times 10^{9}$/л	156,4	151,7	170,0	150,7	193
	Лейкоциты, $\times 10^{9}$/л -	6,92	5,37	6,53	6,34	6,62
	СОЭ, мм/ч	47	46	46	41	45
Биохимический анализ крови	Общий белок, г/л	61,8	58,2	56,8	55,4	67,4
	Мочевина, ммоль/л	2,88	2,3	2,2	2,26	2,7
	Креатинин, мкмоль/л	50,1	49,9	46,2	46,3	52,3
	Билирубин общий, мкмоль/л	8,3	6,2	5,3	4,7	5,2
	АЛТ, Ед/д	10,8	10,4	10,1	9,0	9,8
	АСТ, Ед/л	17,0	17,3	15,2	15,9	15,2
	С-реактивный белок (СРБ), мг/л	17,0	17,5	10,6	9,8	8,7
Гемостазио-грамма	АЧТВ,с	31,0	31,6	31,5	29,5	29,9
	ПВ, с	11,3	11,1	11,0	10,8	10,5
	Активность протромбинового компедкса, %	99,4	102	104	107	112
	МНО	1,1	1	1,04	1,02	0,99
	Фибриноген, г/л	8,1	7,7	8	7,4	7,4
	Д-димер, нг/мл		495	494	538	–
	Атитромбин-III, %	89,2	–	–	–	–
	Протеин С, %	77,5	–		–	–
	Протеин S, %	55,8	–	–	–	–
	ВА	1,08	–	–	–	–
Прокальцитонин, нг/мл		менее 0,05		менее 0,05	–	менее 0,05

Анализ лабораторных данных показал отсутствие выраженного воспаления – СРБ снизился с 17,5 мг/л (12.03.2025) до 8,7 мг/л (21.03.2025), что указывает на купирование острой фазы воспаления, прокальцитонин: <0,05 нг/мл (норма), исключает системную бактериальную инфекцию, лейкоциты: 5,37–6,92 $\times 10^{9}$/л (норма), отсутствует лейкоцитоз; гемоглобин: повысился с 109,4 до 124,5 г/л к 21.03.2025, что свидетельствует об эффективной коррекции анемии, стабильность биохимических показателей: печеночные ферменты (АЛТ, АСТ), мочевина, креатинин: в пределах нормы – функция печени и почек не нарушена.

Взят посев (11.03.2025) из цервикального канала на флору и чувствительность к антибиотикам: рост микроорганизмов не обнаружен.

Принято решение о пролонгировании беременности, учитывая отсутствие симптомов генерализованного воспалительного ответа и стабильное состояние матери и плода. Ключевые задачи – профилактика тромбозов, контроль анемии и раннее выявление угроз

для живого плода. Контроль рисков гиперкоагуляции: фибриноген остается повышенным (7,4–8,1 г/л), но стабилен. Д-димер: 494–538 нг/мл (умеренное повышение, характерное для беременности). АЧТВ, МНО, протромбин: в норме – признаков критичной коагулопатии нет.

Рекомендовано: еженедельное УЗИ с допплерометрией для оценки кровотока в плаценте, роста и активности плода; кардиотокография (КТГ) 2–3 раза в неделю для контроля сердечной деятельности. Профилактика осложнений: продолжать прием средств для дезагрегантной терапии: ацетилсалициловой кислоты 150 мг по 1 таблетке 1 раз в сутки, вечером; прямые антикоагулянты на основе гепарина и его производных: фраксипарин 0.3 мл п/кожно 1 раз в сутки для снижения риска тромбозов на фоне повышенного фибриногена и Д-димера. Коррекция анемии: прием препаратов железа для поддержания Hb >110 г/л.

Лабораторный контроль: еженедельный анализ крови: гемоглобин, тромбоциты, СРБ, фибриноген, Д-димер. Наблюдение за состоянием матери: регулярная оценка температуры, симптомов интоксикации, болей в животе. Контроль за выделениями из половых путей (исключение хориоамнионита).

Пациентка консультирована в Государственном учреждении «Республиканский научно-практический центр «Мать и дитя», где тактика ведения была согласована.

УЗИ плодов (21.03.2025): дихориальная диамниотическая двойня, первый плод в головном предлежании, второй плод в головном предлежании, Первый плод: головка деформирована, БПР – 41мм, ОЖ – 144 мм, ДБ – 37 мм, ОГ – 156 мм, ЛЗР – 58 мм, масса плода 520+/-50 г. Второй плод: БПР – 69 мм, ОЖ – 231 мм, ДБ – 51 мм, ОГ – 253 мм, ЛЗР – 92 мм, масса плода 1090+/-160 г, ЧСС второго плода – 144 уд/мин. Цервикометрия: шейка матки длиной – 21 мм, внутренний зев – 6,0 мм. МППК 2 плода не нарушен. Заключение: беременность 27 недель 3 дня по фетометрии второго плода. Внутриутробная гибель первого плода. ИЦН.

02.04.2025 пациентка поступает в УЗ «ГОКПЦ» с жалобами на тянущие боли внизу живота. Выставлен диагноз: О31.2 продолжающаяся беременность после внутриутробной гибели одного плода. Дихориальная диамниотическая двойня. Внутриутробная гибель первого плода в сроке 25 недель. Беременность 204 дня. ИЦН (хирургическая коррекция – шов на шейке матки). ОАГА. МАС: АРХ ЛЖ, МР 1 степени. Н0. Ожирение 1 степени.

УЗИ плодов (02.04.2025): дихориальная диамниотическая двойня, первый плод в головном предлежании, второй плод в головном предлежании, Первый плод: головка деформирована, БПР – 41мм, ОЖ – 144 мм, ДБ – 37 мм, ОГ – 156 мм, ЛЗР – 58 мм, масса плода 520+/-50 г. Второй плод: БПР – 71 мм, ОЖ – 233 мм, ДБ – 52 мм, ОГ – 255 мм, ЛЗР – 95 мм, масса плода 1400+/-150 г, ЧСС второго плода – 148 уд/мин. Цервикометрия: шейка матки длиной – 21 мм, внутренний зев – 6,0 мм. МППК 2 плода не нарушен. Заключение: беременность 29 недель по фетометрии второго плода. Внутриутробная гибель первого плода. ИЦН.

Продолжается антиагрегантная и антикоагулянтная терапия, назначен повторный курс профилактики РДС плода.

04.04.2025 развивается регулярная родовая деятельность, изливаются околоплодные воды первого плода. Учитывая развившуюся родовую деятельность в сроке беременности 206 дней, преждевременный разрыв плодных оболочек первого плода, предполагаемую массу второго плода менее 1500 грамм, дихориальную диамниотическую двойню, принято решение родоразрешить путем операции кесарева сечения.

Выполнена лапаротомия по Пфанненштилю. Послойно вскрыта брюшная полость. Нижний сегмент матки без изменений. В области нижнего сегмента сделан поперечный разрез. Извлечен мертвый плод с признаками выраженной мацерации, массой – 510 г длиной – 24 см (рис. 1). Околоплодные воды первого плода – бурые, без запаха.



Рисунок 1 – Первый плод при дихориальной диамниотической двойне с выраженными признаками мацерации

Через 1 минуту извлечен ребенок мужского пола, недоношенный, без видимых уродств, массой – 1350 г., длиной – 37 см. Передан детскому реаниматологу. Оценка по шкале Апгар – 8ИВЛ/8ИВЛ баллов. Околоплодные воды – зеленые, прозрачные. Последы извлечены рукой. Произведен кюретаж матки. Разрез на матке ушит двухрядным непрерывным швом. Перитонизация за счет пузырно-маточной складки. Придатки осмотрены с обеих сторон: левые придатки, правый яичник – не изменены. Правая маточная труба – отсутствует. Контроль гемостаза. Брюшная стенка ушита послойно. На кожу – косметический шов. Асептическая наклейка. Общая кровопотеря 700 мл.

Плацента первого плода: масса 220 г, размеры 12×10×1,5 см, длина пуповина первого плода 49 см. Плацента второго плода: масса – 380 г, размеры 16×15×2 см, длина пуповина 51 см. Оболочки зеленоватые.

Посев (04.04.2025) из полости матки на флору и чувствительность к антибиотикам: рост микроорганизмов не обнаружен.

Гистологическое исследование №19825-5: ткани плаценты диссоциированным созреванием, мелкофокусными инфарктами, отеком амниона и вартонова студня.

В послеоперационном периоде с антибактериальной целью назначен амикацин 500 мг в/венно через 12 часов; метронидазол 100 мл в/венно через 8 часов; с целью профилактики кровотечения – окситоцин 1мл (5 ЕД) в/мышечно через 12 часов; с целью профилактики венозных тромбоэмболических осложнений – фраксипарин 0,3 п/кожно 1 раз в день.

На 3-е сутки послеродового периода у пациентки появились жалобы на сухой кашель, одышку, озноб, общую слабость, подъем температуры тела до 38,5 С. Частота дыхания – 22 в минуту. При аускультации отмечалось ослабленное дыхание справа. Выполнена рентгенография грудной клетки (07.04.2025). Заключение: признаки нижнедолевой пневмонии справа.

Выставлен диагноз: послеродовый период 3-сутки. Состояние после операции кесарева сечения (04.04.2025). МАС: АРХ ЛЖ, МР 1 ст, Н0. Ожирение 1 ст. Анемия легкой степени тяжести. Внегоспитальная правостороння нижнедолевая пневмония. ДН0.

Проведена коррекция антибактериальной терапии: назначен меропенем 1,0 г внутривенно 3 раза в сутки, линезолид 400 мг внутривенно 3 раза в сутки. Выполнялся ультразвуковой контроль органов гепатобилиарной системы, почек и органов малого таза. Результаты динамического наблюдения за лабораторными показателями при осложненном течении послеродового периода представлены в таблице 2.

Таблица 2 – Динамика лабораторных показателей на фоне осложненного течения послеродового периода

Показатель		Дата наблюдения					
		04.04. 2025	05.04. 2025	07.04. 2025	08.04. 2025	10.04. 2025	21.04. 2025
Общий анализ крови	Эритроциты, $\times 10^{12}$/л	3,49	3,01	2,92	2,68	2,71	3,54
	Гемоглобин, г/л-	119	108	98	93	87	109,5
	Гематокрит	0,335	0,311	0,276	0,253	0,259	0,32
	Тромбоциты, $\times 10^{9}$/л	164	210	306	174	227	481,9
	Лейкоциты, $\times 10^{9}$/л -	12,1	10,1	6,9	5,7	6,4	5,62
	Палочкоядерные нейтрофилы,м %	0	0	15	17	6	0
	СОЭ, мм/ч	50	51	56	62	38	52
Биохимический анализ крови	Общий белок, г/л	58,1	50,6	46,8	44,1	45,7	73,2
	Мочевина, ммоль/л	2,02	3,72	3,0	3,0	2,64	3,79
	Креатинин, мкмоль/л	54,0	58,7	53,8	49,7	45,0	52,7
	Билирубин общий, мкмоль/л	9,6	9,6	6,8	8,0	6,1	7,0
	АЛТ, Ед/д	12,3	24,5	21,3	27,5	26,6	14,9
	АСТ, Ед/л	18,7	45,2	38,0	47,7	40,4	18,1
	Щелочная фосфотаза, Ед/л	110	112,7	112,9	194,4	141	129,0
	Креатинкиназа, Ед/л	56	89	269,1	51,1	26	–
	ЛДГ, Ед/л	230,1	233,9	227,0	232,9	239,4	–
Гемостазиограмма	АЧТВ,с	34,5	35,5	39	32,7	32,8	31,4
	ПВ, с	12,0	12,0	12,6	12,3	11,1	11,2
	Активность протромбинового компекса, %	90,8	90,5	84	84	102	101
	МНО	1,0	1,1	1,2	1,17	1,05	1,06
	Фибриноген, г/л	8,5	8,1	10,2	9,17	8,5	6,1
	Д-димер, нг/мл	850	995	758	708	657	636

В общем анализе крови: отмечалась постоперационная анемия (снижение гемоглобина до 87 г/л, эритроцитов до $2{,}68\times10^{12}$/л), умеренный лейкоцитоз (до $12{,}1\times10^{9}$/л) с нейтрофильным сдвигом (15–17 %) и повышение СОЭ (50–62 мм/ч), что отражает воспалительный процесс. Под влиянием терапии наблюдалась нормализация показателей: гемоглобин 109,5 г/л, эритроциты $3{,}54\times10^{12}$/л, лейкоциты $5{,}62\times10^{9}$/л, СОЭ 52 мм/ч к 21.04.2025. Тромбоцитоз компенсаторного характера достиг $481{,}9\times10^{9}$/л. В биохимическом анализе показатели белка снижались на фоне воспаления и постоперационного периода (минимум до 44,1 г/л) с последующим ростом до 73,2 г/л. Функция печени и почек оставалась стабильной: умеренные колебания АЛТ и АСТ, нормальные показатели креатинина и мочевины. Единичный пик креатинкиназы на фоне пневмонии отражает воспалительно-гипоксическое повреждение мышечной ткани в условиях системной инфекции и повышенной нагрузки дыхательных мышц. По данным гемостазиограммы параметры свертываемости оставались в пределах нормы, фибриноген повышался на фоне воспаления (10,2 г/л) с постепенным снижением.

Динамика маркеров воспаления представлена на рисунке 2, 3.



Рисунок 2 – Динамика уровня СРБ



Рисунок 3 – Динамика уровня прокальцитонина

СРБ достигал максимума 307,3 мг/л, прокальцитонин – 7,91 нг/мл, что отражает бактериальную природу инфекции.

Динамика лабораторных показателей демонстрирует типичную картину острого бактериального воспаления с выраженной постоперационной анемией и реактивным изменением тромбоцитов и фибриногена. Проведение комплексной терапии, включавшей комбинированную антибактериальную схему (меропенем, линезолид), профилактику тромбоэмболических осложнений и мониторинг жизненно важных функций, способствовало регрессу симптомов и выздоровлению.

Пациентка выписана домой в удовлетворительном состоянии на 14-сутки, ребенок переведен на второй этап выхаживания в учреждение здравоохранения «Гродненская областная клиническая детская больница».

Обсуждение. При анализе представленного клинического случая пролонгированной многоплодной беременности, осложненной антенатальной гибелью одного из плодов и последующим развитием инфекционного осложнения в послеродовом периоде, перед авторами стояла задача комплексного осмысления патогенеза и оценки обоснованности выбранной тактики ведения. В центре внимания оказались четыре ключевых вопроса, ответы на которые позволяют глубже понять особенности течения беременности и послеродового периода в данной ситуации. Прежде всего рассматривались возможные причины антенатальной гибели первого плода на сроке 25 недель. Вторым важным аспектом являлось объяснение отсутствия мумификации погибшего плода при пролонгированной беременности и резорбции амниотической жидкости. Третьим направлением анализа послужило выявление патогенетических механизмов развития бактериальной инфекции на 3-и сутки послеродового периода. Наконец, встала

необходимость критической оценки целесообразности и обоснованности тактики пролонгирования беременности на фоне гибели одного плода, с точки зрения рисков для матери и прогноза для второго плода. Поиск ответов на данные вопросы имеет не только клиническое, но и научно-практическое значение, способствуя формированию дифференцированного подхода к ведению подобных акушерских ситуаций.

В представленной клинической ситуации наиболее вероятной причиной антенатальной гибели одного из плодов на сроке 25 недель гестации при дихориальной диамниотической двойне следует считать сочетание хронической плацентарной недостаточности, обусловленной дисфункцией плаценты, прогрессирующей ИЦН и, возможно, локализованным воспалительным процессом хориоамниальных оболочек [11]. Несмотря на проведенную хирургическую коррекцию ИЦН на сроке 19 недель, при последующих цервикометрических исследованиях сохранялась патологически укороченная шейка матки (16 мм), с начавшимся раскрытием внутреннего зева (до 9 мм). В условиях дихориальной диамниотической двойни это повышает риск вторичного инфицирования. При этом системных признаков воспаления у матери выявлено не было: уровень СРБ, лейкоцитарная формула и прокальцитонин оставались в пределах нормы. Следует также отметить, что на момент констатации гибели первого плода, по данным фетометрии, отмечалась значительная разница в массе плодов (первый плод – 550 г, второй – 780 г), что составляет более 25 % и может указывать на асинхронное внутриутробное развитие. При дихориальной двойне это может отражать изолированную плацентарную недостаточность в одном из плодовых мешков. Таким образом, совокупность гистологических, ультразвуковых и клинических данных позволяет предположить, что антенатальная гибель первого плода имела мультифакторный генез, с ведущей ролью хронической гипоксии на фоне плацентарной дисфункции, истмико-цервикальной недостаточности и, вероятно, ограниченным воспалительным процессом.

Одним из малоизученных аспектов подобных клинических ситуаций является морфологическая эволюция погибшего плода при длительном внутриутробном пребывании. Представленный случай демонстрирует отсутствие мумификации плода, погибшего в сроке 25 недель гестации, несмотря на пролонгирование беременности до 29 недель с одновременным сохранением околоплодных вод в амниотической полости мертвого плода. В литературе описано несколько возможных морфологических вариантов посмертных изменений плода in utero: мацерация, мумификация и стеаринизация (сальный плод). Наиболее часто встречающимся явлением в сроках после 20 недель гестации является мацерация, связанная с аутолизом и ферментативным распадом тканей при сохранении влажной среды в условиях герметичной амниотической оболочки. В свою очередь мумификация представляет собой асептический процесс дегидратации тканей плода, возможный исключительно при целостности плодных оболочек, отсутствии инфекции и наличии достаточно длительного времени (обычно более 2–3 недель) после внутриутробной гибели [12–14]. В данной клинической ситуации отсутствие мумификации, несмотря на пролонгированную беременность, обусловлено совокупностью факторов. Прежде всего, дихориальность беременности предполагает наличие у каждого плода собственной амниотической полости и плаценты. При этом гибель одного плода не сопровождается немедленной утратой вод или разгерметизацией оболочек. Сохраненная околоплодная жидкость в амниотической полости мертвого плода препятствует дегидратации тканей, тем самым исключая условия, необходимые для развития мумификации. Кроме того, беременность продолжалась с сохранением жизнеспособного второго плода, что обеспечивало сохранение физиологического гормонального фона, поддерживающего беременность: секрецию прогестерона, эстриола, а также анатомо-функциональную целостность маточно-плацентарного комплекса. Эти условия препятствуют наступлению трофических сдвигов, необходимых для обезвоживания тканей мертвого плода. Физиологическая иммуносупрессия при беременности также снижает риск развития активного воспаления или инфицирования погибшего плода, что делает возможным его длительное сохранение в матке без выраженных признаков септического процесса. Следует подчеркнуть, что мумификация чаще встречается при гибели плода на более ранних сроках (до 20 недель), в более поздние сроки (во II и III триместре)

преобладают процессы мацерации, особенно при наличии сохраняющейся амниотической жидкости [15].

По литературным данным, частота внутриутробной гибели одного из плодов при двойне варьирует от 0,5 до 6,8 %, при этом исход для оставшегося плода и матери зависит от типа плацентации, срока гестации, наличия сопутствующей патологии и своевременности медицинских вмешательств [9]. Наиболее благоприятный прогноз наблюдается при дихориальной двойне, как в данном случае, что обусловлено анатомической независимостью плацент и амниотических мешков. В представленном случае у пациентки был отягощенный акушерско-гинекологический анамнез (внематочная беременность, хирургическая коррекция ИЦН), малая аномалия сердца и ожирение 1 степени, что повышало общий перинатальный и материнский риск. ИЦН была диагностирована своевременно и скорректирована хирургическим путем. Однако, несмотря на пролонгирование беременности, на 25-й неделе гестации произошла внутриутробная гибель первого плода. Благодаря своевременному УЗ-контролю, лабораторному мониторингу и адекватной терапии удалось стабилизировать состояние матери и сохранить беременность до 29 недель гестации.

Выжидательная тактика при гибели одного плода при дихориальной двойне соответствует современным рекомендациям и позволяет пролонгировать беременность до срока, при котором возможно рождение более жизнеспособного плода. Проведение комплексной лабораторной диагностики (СРБ, прокальцитонин, коагулограмма) в динамике позволило исключить системную воспалительную реакцию и инфекционные осложнения в антенатальном периоде. Развитие регулярной родовой деятельности и излитие околоплодных вод первого плода обусловило выбор тактики экстренного кесарева сечения. Учитывая массу второго плода менее 1500 г, оперативное родоразрешение было оправдано с позиций перинатальной безопасности.

Послеоперационный период осложнился развитием бактериальной инфекции – правосторонней нижнедолевой пневмонии. Анализ клинической ситуации позволяет рассматривать данное осложнение как результат множественного взаимодействия факторов, включающих системную иммунную дисфункцию, метаболические нарушения, хроническую воспалительную нагрузку и физиологический стресс, связанный с преждевременным родоразрешением. Пролонгированное внутриутробное нахождение мертвого плода представляет собой серьезную иммунобиологическую нагрузку для материнского организма. Наличие некротических тканей и продуктов их распада способствует активации системного воспалительного ответа и может приводить к формированию так называемого синдрома мертвого плода. В рамках этого состояния развиваются признаки интоксикации, дисбаланса гуморального иммунитета, нарушения микроциркуляции и склонности к гиперкоагуляции. В условиях сохранения второго живого плода физиологическая иммуносупрессия, характерная для беременности, становится особенно выраженной, что предрасполагает к активации условно-патогенной микрофлоры и снижает резистентность к экзогенным инфекционным агентам. Послеродовой период, особенно после преждевременных родов, характеризуется значительной физиологической перестройкой и усиленной нагрузкой на иммунную и дыхательную системы. Пневмония, развившаяся на фоне вышеописанных нарушений, может быть следствием как аэрогенного пути инфицирования, так и гематогенной диссеминации микроорганизмов из урогенитального тракта или других очагов персистирующей инфекции [9].

Пациентка находилась под наблюдением и лечением с положительной динамикой клинико-лабораторных показателей. Пролонгирование беременности в течение 4 недель после антенатальной гибели первого плода, несмотря на высокий риск инфекционных осложнений, оказалось оправданным и обеспечило рождение живого ребенка с массой тела 1350 грамм.

Таким образом, данный клинический случай подтверждает возможность пролонгирования беременности при антенатальной гибели одного из плодов в условиях дихориальной двойни при отсутствии признаков хориоамнионита и сепсиса. Ключевыми факторами успеха стали своевременное выявление патологии, мультидисциплинарное

наблюдение, регулярный клинико-лабораторный мониторинг и строгое соблюдение протоколов перинатального сопровождения.

Заключение. Антенатальная гибель одного из плодов при дихориальной двойне не является абсолютным показанием к немедленному родоразрешению, при отсутствии признаков инфекции возможно безопасное пролонгирование беременности. Регулярный лабораторный мониторинг (СРБ, прокальцитонин, гемостазиограмма), динамическое УЗИ с допплерометрией и контроль состояния матери – ключевые аспекты ведения пролонгированной беременности. Тактика выжидания в данном случае позволила продлить беременность на 4 недели и родить более жизнеспособного плода. Послеоперационные осложнения, включая пневмонию, могут развиваться и при отсутствии внутриматочной инфекции и требуют ранней диагностики и рациональной антибактериальной терапии. Персонифицированный, командный подход и соблюдение современных клинических протоколов позволяют улучшить как материнские, так и перинатальные исходы в сложных акушерских ситуациях.

Литература

1. Абдуллаева, Л. Прогнозирование и профилактика акушерских и перинатальных осложнений при многоплодной беременности / Л. Абдуллаева, М. Каттаходжаева А. Сафаров [и др.] // Журнал вестник врача. – 2022. – Т. 1. – № 1. – С. 110–113. – https://doi.org/10.38095/2181-466X-2020931-109-112.

2. Morris, R.K. The incidence, maternal, fetal and neonatal consequences of single intrauterine fetal death in monochorionic twins: A prospective observational UKOSS study / R.K. Morris, F. Mackie, A.T. Garces [et al.] // PLoS One. – 2020. – № 15 (9). – https://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0239477.

3. DeBolt, C.A. Single fetal demise in twin pregnancy / C.A. DeBolt, J. Mullins, A.F. Borgida // Topics Obstet. Gynecol. – 2018. – № 38 (4). – P. 1–5. – https://dx.doi.org/10.1097/01.PGO.0000530584.45244.97.

4. Кузнецов, А.А. Синдром гибели одного плода при многоплодной беременности / А.А. Кузнецов, А.Н. Романовский, А.В. Шлыкова [и др.] // Трансляционная медицина. – 2019. – Т. 6. – № 5. – С. 31–38.

5. Сонченко, Е.А. «Загадочная» антенатальная гибель плода (обзор литературы). / Е.А. Сонченко, А.Ф. Михельсон, Е.Ю. Лебеденко // Здоровье и образование в XXI веке. – 2017. – Т. 19. – № 10. – С. 154–156.

6. Цибизова, В.И. Антенатальная гибель плода при многоплодной беременности: возможно ли раннее прогнозирование? / В.И. Цибизова, Д.В. Блинов, В.О. Бицадзе [и др.] // Акушерство, гинекология и репродукция. – 2021. – Т. 14. – № 6. – С. 602–611.

7. Korteweg, F.J. Fetal death: classification and diagnostic work-up / F.J. Korteweg, S.J. Gordijn, A. Timmer [et al.] // Placenta. – 2008. – Vol. 29. – P. 71–80.

8. Коротова, С.В. Современный взгляд на проблему антенатальной гибели плода / С.В. Коротова, И.Б. Фаткуллина, Л.С. Намжилова [и др.] // Сибирский медицинский журнал. – 2014. – № 7. – С. 5–10.

9. Серова, О.Ф. Особенности течения беременности и перинатальные исходы у беременных с многоплодной беременностью, осложнившейся внутриутробной гибелью одного из плодов / О.Ф. Серова, Л.В. Седая, Я.В. Тонкаль [и др.] // Лечение и профилактика. – 2021. – Т. 11. – № 4. – С. 42–48.

10. Woo, H.H. Single featal death in twin pregnancies: review of the maternal and neonatal outcomes and management / H.H. Woo, S.Y. Sin, L.C. Tang // Hong Kong Med J. – 2000. – V. 6. – № 3. – P. 293–300.

11. Серова, О.Ф. Особенности фетоплацентарного комплекса при многоплодной беременности, осложненной внутриутробной гибелью одного из плодов / О.Ф. Серова, Л.В. Седая, Я.В. Тонкаль [и др.] // Российский вестник акушера-гинеколога. – 2022. – № 22 (6). – С. 61–67.

12. Баринова, И.В. Патогенез антенатальной смерти: фенотипы плодовых потерь и танатогенез / И.В. баринова // российский вестник акушера-гинеколога. – 2015. – т. 15. – № 1. – с. 68–78. – https://doi.org/10.17116/rosakush201515168-76.

13. Насыров, Р.А. Принципы проведения патоморфологических исследований в случаях перинатальной смерти / Р.А. Насыров, В.Ф. Мельникова, О.Л. Красногорская [и др.] // Педиатр. – 2018. – Т. 9. – № 3. – С. 85–105. – https://doi.org/10.17816/PED9385-105.

14. Щеголев, А.И. Патолого-анатомическая оценка давности внутриутробной гибели плода/ А.И. Щеголев, У.Н. Туманова, В.М. Ляпин // Архив патологии. – 2017. – Т. 79, № 6. – С. 60–65.

15. Павлов, К.А. Мацерация плода / К.А. Павлов, Е.А. Дубова, Г.М. Бурдули [и др.] // Акушерство и гинекология. – 2012. – № 3. – С. 115–119.

ANTENATAL DEATH OF ONE FETUUS IN DICHORIONIC DIAMMIOTIC TWINS AT 25 WEEKS OF PREGNANCY: PERINATAL OUTCOMES AND MATERNAL COMPLICATIONS (CLINICAL CASE)

Ganchar E.P.[1], Gutikova L.V.[1], Zverko V.L.[2], Kuzmich I.I.[2], Kolesnikova T.A.[2], Pashchenko E.N.[2]

[1] Grodno State Medical University,
[2] Grodno Regional Clinical Perinatal Center,
Grodno, Republic of Belarus

Background. Antenatal death of one of the fetuses in dichorionic diamniotic twins is a rare but clinically significant complication associated with a high risk of adverse outcomes for the mother and the surviving fetus. Management of such patients requires finding a balance between prolonging pregnancy to reduce the risk of extreme prematurity and preventing complications that threaten the mother and child. Despite the development of perinatal medicine, the optimal tactics in such cases remains insufficiently defined. The presented clinical case demonstrates diagnostic and therapeutic difficulties, emphasizes the need for comprehensive monitoring and contributes to the improvement of approaches to the management of complicated multiple pregnancies.

Description of the clinical case. The article presents a clinical case of antenatal death of one of the fetuses in dichorionic diamniotic twins at 25 weeks of pregnancy with prolongation of gestation to 29 weeks. The deceased fetus had pronounced signs of maceration (weight 510 g), the live child was born weighing 1350 g. A staged approach to diagnosis, dynamic observation, treatment and delivery is described, taking into account the risks for the mother and the surviving fetus. Probable causes of intrauterine death of one of the fetuses are considered, including chronic placental insufficiency, isthmic-cervical insufficiency. Possible causes of community-acquired pneumonia in the postpartum period in the patient are also discussed.

Conclusion. Antenatal death of one of the fetuses in dichorionic twins does not require immediate delivery. In the absence of signs of infection, safe prolongation of pregnancy is possible under the control of laboratory and instrumental parameters. Waiting tactics in the presented case allowed to prolong the pregnancy by 4 weeks and ensure the birth of a more viable fetus, which emphasizes the importance of an individualized and multidisciplinary approach.

Keywords: dichorionic diamniotic twins, antenatal fetal death, premature birth.

Поступила 09.09.2025

УДК 618.15-008.87: 578.827.11.047
https://doi.org/10.63030/2307-4795/2025.18.A.11

ВАГИНАЛЬНАЯ МИКРОБИОТА У ПАЦИЕНТОК С ВПЧ-АССОЦИИРОВАННЫМ ЦЕРВИЦИТОМ

Гришкевич А.Н.[1], Котова Г.С.[1], Яновская Е.О.[2]

[1] Институт повышения квалификации и переподготовки кадров здравоохранения Белорусского государственного медицинского университета,
[2] Учреждение здравоохранения «39-я городская клиническая поликлиника»,
г. Минск, Республика Беларусь

Резюме. В статье представлена эффективность проведения этиотропной противовоспалительной терапии сопутствующих урогенитальных инфекций при ВПЧ-ассоциированном цервиците с приведением полученных результатов.

Ключевые слова: вирус папилломы человека, урогенитальные инфекции, вагинальная микробиота, рак шейки матки.

Введение. Вирус папилломы человека (ВПЧ) – это двуцепочечный ДНК-содержащий безоболочечный вирус, который часто поражает половые пути. Он является основным возбудителем цервикальной интраэпителиальной неоплазии (ЦИН, CIN), которая может прогрессировать до рака шейки матки. Рак шейки матки остается серьезной проблемой общественного здравоохранения, особенно в слаборазвитых регионах, таких как Африка, где показатели смертности непропорционально высоки [1].

Цель работы – проведение анализа эффективности противовоспалительной терапии у пациенток с ВПЧ-ассоциированным цервицитом при наличии сопутствующей инфекционной патологии, подтвержденной методом полимеразной цепной реакции (ПЦР).

Объект исследования – микробиота влагалища.

Субъект исследования – 42 пациентки, проходившие противовоспалительное лечение урогенитальных инфекций с ВПЧ-ассоциированным цервицитом

Рак шейки матки входит в тройку основных видов рака, поражающих женщин в возрасте 45 лет в 146 из 185 оцененных стран. Примечательно, что на Китай и Индию в совокупности приходится более трети мирового бремени рака шейки матки, где ежегодно регистрируется 106 000 и 97 000 случаев соответственно. Показатели смертности в этих странах также вызывают тревогу: ежегодно в Китае умирает около 48 000 человек, а в Индии – 60 000. Средний возраст диагностики рака шейки матки в мире составляет 53 года, а средний возраст смерти от этого заболевания – 59 лет [1, 2]. ВПЧ обычно передается женщинам половым путем. Однако большинство инфекций разрешаются в течение 2,5 лет в зависимости от таких факторов, как генотип ВПЧ, вирусная нагрузка и иммунный ответ организма. У женщин, достигших элиминации вируса и поддерживающих нормальные результаты цитологического исследования шейки матки, риск развития CIN значительно ниже. В случае латентности и реактивации ВПЧ персистирующая инфекция может привести к развитию CIN I, CIN II, CIN III и рака шейки матки [3].

В настоящее время тактика ведения и лечения при выявлении цервицита, ассоциированного с ВПЧ, и интраэпителиальной дисплазии шейки матки любой степени различна и варьируется от наблюдения с применением ВПЧ-тестирования и цитологического контроля до эксцизии и конизации шейки матки. Состояние иммунного статуса определяет течение папилломавирусной инфекции, которая может быть временной, латентной или стойкой. В большинстве случаев (70–80 %) происходит спонтанная элиминация ВПЧ. Обнаружение ДНК ВПЧ и отсутствие клинических и морфологических изменений указывают на скрытое течение заболевания [4].

Актуальность проблемы лечения и профилактики заболеваний шейки матки, ассоциированных с ВПЧ, обусловлена прежде всего способностью вируса инициировать злокачественную трансформацию. ВПЧ является наиболее распространенной инфекцией заболеванием, передающейся половым путем (ИППП). Так, более 54 % сексуально активного населения в течение жизни инфицируются ВПЧ [4]. Именно поэтому вопросу заболеваемости цервицитами, ассоциированными с ВПЧ [5], в последние годы уделяется огромное внимание во многих странах мира [5].

Заражение ВПЧ можно предотвратить с помощью вакцинации. Поскольку ВПЧ является основной причиной рака шейки матки, он ответственен за развитие многих изменений в шейке матки, которые в конечном итоге приводят к раку. В 2006 году была лицензирована первая вакцина для профилактики рака шейки матки под названием Гардасил, разработанная в Пенсильвании [6]. Эта вакцина эффективна против различных типов ВПЧ, включая ВПЧ 6, 11, 16 и 18. Другая вакцина, Церварикс, была разработана в 2009 году в Бельгии и эффективна против ВПЧ 16 и 18 [5]. Гардасил и Церварикс являются профилактическими средствами и в настоящее время доступны более чем в восьмидесяти странах. Другие вакцины против ВПЧ, например, Cecolin и Walrinvax, были зарегистрированы в Китае, в то время как Cervavac был зарегистрирован в Индии. По состоянию на август 2024 года ВОЗ провела предварительную квалификацию Walrinvax в качестве пятой вакцины против ВПЧ после предварительной квалификации Цеколина, Церварикса, Гардасила и Гардасила-9. Полученные данные подтверждают, что эти вакцины безопасны и эффективны с точки зрения профилактики ВПЧ-инфекции [6, 7].

Раннее выявление предраковых поражений является важным в профилактике рака шейки матки. В рамках вторичной профилактики бессимптомные пациентки должны пройти диагностические тесты, чтобы предотвратить распространение рака. Методы выявления, такие как мазки Папаниколау, тестирование ДНК на ВПЧ, визуальный осмотр с помощью уксусной кислоты (VIA) и кольпоскопия, имеют решающее значение для раннего выявления рака шейки матки и снижения уровня прогрессирования и смертности [6, 8].

Вагинальная микробиота – это сложная и динамичная микроэкосистема, играющая ключевую роль в защите организма от различных патогенов. Изначально развитие воспаления ШМ обусловлено условно-патогенными аэробными и анаэробными возбудителями, грибами рода Candida spp., ИППП [1, 9, 10]. Участие в воспалительном процессе разных инфекционных агентов может привести к хроническому рецидивирующему течению цервицитов. Так, было отмечено, что при длительной воспалительной альтерации, спровоцированной рецидивным течением вульвовагинального кандидоза, у 50,6 % пациенток развиваются дистрофические изменения эпителия шейки матки, диагностируемые как хронический цервицит [11].

Микробиота влагалища представляет собой сложное сообщество микроорганизмов, включающее бактерии, грибы, простейшие и вирусы. В нормальных условиях эти микроорганизмы поддерживают тонкий баланс как между собой, так и с хозяином, играя жизненно важную роль в поддержании здоровья влагалища. Однако нарушение этого баланса может привести к развитию различных гинекологических заболеваний. У здоровых женщин в микробиоте влагалища преобладают виды Lactobacillus, включая L. crispatus, L. gasseri, L. iners и L. Jensenii [8, 10]. Эти бактерии продуцируют бактериоцины, перекись водорода и молочную кислоту, которые помогают подавлять рост патогенных микробов, регулировать иммунный ответ и повышать устойчивость влагалища к инфекциям [1, 8, 12, 14]. Исследования показали, что дисбиоз вагинальной микробиоты у женщин, инфицированных ВПЧ, связан с несколькими гинекологическими заболеваниями, среди которых ключевую роль играет бактериальный дисбаланс. В одном исследовании была выявлена значимая связь между инфекцией ВПЧ и вариациями состава вагинальной микробиоты [1, 8, 13].

Вагинальная микробиота привлекает растущий интерес из-за ее потенциального влияния на среду половых путей, ее критической роли в репродуктивном здоровье женщин и связи с инфекцией ВПЧ. Распространенность ВПЧ-инфекции и ее воздействие значительно варьируются как между регионами, так и внутри них. На эти различия влияют такие факторы, как возраст, пол, географическое положение, образ жизни и социально-экономические условия [1, 13]. Помимо рака шейки матки и его предшественников, все больше данных свидетельствует о том, что ВПЧ-инфекция играет ключевую роль в развитии заболеваний нижних отделов полового тракта, особенно в развитии предраковых заболеваний влагалища и вульвы [1, 6, 7].

Результаты проведенного исследования демонстрируют, что увеличение количества Gardnerella vaginalis, Rhizobiaceae и снижение количества Peptostreptococcus и Enterobacter cloacae тесно связаны с гинекологическими заболеваниями, связанными с ВПЧ [1, 8, 12]. Вагинальный микробиом в основном формируют определенные виды Lactobacillus, такие как L. crispatus, L. gasseri, L. jensenii и L. iners, которые поддерживают кислую среду посредством продукции молочной кислоты. Исследования также показали, что что Lactobacillus может подавлять рост других условно-патогенных микроорганизмов, защищая нижние отделы репродуктивного тракта от инфекции. Lactobacillus в норме прикрепляется к эпителиальным клеткам половых путей и секретирует молочную кислоту путем разложения гликогена, поддерживая слабокислую среду влагалища для предотвращения колонизации патогенными микробами. Эти бактерии также продуцируют антимикробные вторичные метаболиты, такие как бактериоцины, для предотвращения и подавления колонизации патогенными микробами, тем самым поддерживая нормальную среду [1, 8, 13]. Напротив, снижение количества Lactobacillus способствует росту условно-патогенных бактерий, таких как Fusobacterium, Gardnerella, Mobiluncus, Parvimonas, Peptostreptococcus и Prevotella, у женщин, инфицированных ВПЧ 16, было показано, что

Gardnerella может продуцировать факторы вирулентности, адгезию и цитотоксин [1, 8, 12, 13], которые подавляют рост патогенов, что дополнительно указывает на ее потенциальную роль в развитии дисбиоза влагалища.

У женщин с бессимптомным течением заболевания с помощью секвенирования гена 16S рРНК [1, 13] было выявлено пять типов состояния микробиома (CST) во влагалище. Lactobacillus доминировали в четырех случаях (CST-I, II, III и V). В случаях CST-IV было отмечено низкое содержание Lactobacillus и высокое содержание Gardnerella, Mobiluncus, Mycoplasma и Prevotella [1, 12]. Однако функция и патофизиологическая роль вагинального микробиома при инфекциях, вызванных ВПЧ, в значительной степени не изучены. Предполагается, что вагинальный микробиом влияет на персистенцию инфекции, вызванной ВПЧ высокого риска, и возникновение CINI, CINII, CINIII и рака шейки матки [1, 8, 13]. Несмотря на накопленный опыт, роль различных вагинальных микробных сообществ при инфекциях, вызванных генотипами ВПЧ, CIN I, CIN II, CIN III и раке шейки матки остается недостаточно изученной. Поэтому целью данного исследования было выяснить, влияют ли инфекции, вызванные генотипами ВПЧ, и сопутствующие урогенитальные инфекции (хламидиоз, микоуреаплазмоз, трихомониаз, кандидоз, гарднереллез) на течение заболевания шейки матки.

Материалы и методы. Статистический анализ данных проводили с использованием стандартного пакета прикладной программы STATISTICA» (Version 10-Index, StatSoft Inc., лицензионный № BXXR207F383502FA-Д). Полученные данные не соответствовали закону нормального распределения. Центральные моменты первого порядка Moda, Mediana, Mean отличаются. При проверке критериями согласия Kolmogorova – Smirnova с поправкой Lillieforce и Shapiro – Wilka на параметрику получили p=0,002. Центральные моменты второго порядка асимметрия и эксцесс внутри исследуемых групп по модулю не превышали 1,0. Ошибки центральных моментов второго порядка по модулю превышали 1,0, в связи с чем для представления результатов использовали показатели медианы, нижнего и верхнего квартиля (25-й÷75-й процентили). Me [LQ; UQ] Корреляционный анализ проводили с помощью коэффициента ранговой корреляции Спирмена (r_s).

Количественные параметры в зависимости от вида распределения представлены в виде среднего значения (M) и среднего квадратического отклонения (±1,96*SD). Статистический анализ качественных параметров, представленных в таблице частот, в случае независимых подгрупп заключался в поиске сходства или различия между их частотными распределениями при помощи критерия X^2 (при необходимости с поправкой Иетса на непрерывность) и в случае четырехпольных таблиц сопряженности при помощи точного критерия Фишера.

Исследование проспективное, проводилось на базе УЗ «39 городская клиническая поликлиника» г. Минска за период 2023–2025 гг. В рамках проведения метаанализа была оценено, что данная проблема существует у 20 % женщин в возрасте 19–30 лет. Данные получены на основании клинических наблюдений.

Пациентки подписали информированное согласие об участии в исследовании.

При оценке данных учитывался возраст, цитологическое первичное заключение (NILM, CIN1, воспалительные изменения), наличие ассоциированной инфекции, выявленной методом ПЦР (Chlamidia trachomatis, Trichomonas vaganalis, грибы рода Candida, Gardnerella vaginalis, наличие микоуреаплазменной инфекции), наличие вредных привычек, семейный статус, количество половых партнеров, методы контрацепции.

Количество пациенток определяли по номограмме Альтмана с заданной точностью не менее 80 % и уровнем значимости p=0,05.

Проведен анализ эффективности противовоспалительной терапии у 42 пациенток с ВПЧ-ассоциированными поражением шейки матки (у всех подтвержденный методом ПЦР) в возрасте от 19 до 30 лет с наличием сопутствующей инфекционной патологии (Chlamidia trachomatis, Trichomonas vaganalis, грибы рода Candida, Gardnerella vaginalis, наличие микоуреаплазменной инфекции), подтвержденных методом ПЦР.

Из 42-х пациенток с ВПЧ ассоциированным цервицитом, хламидиоз был верифицирован у 3 (7,2 %), микоуреаплазмоз – у 18 (42,8 %), кандидоз – у 16 (38,1 %), гарднереллез – у 28 (66 %), трихомониаз – у 9 (11,3 %). Всем пациенткам изначально было

проведено цитологическое исследование. У 8 пациенток был выявлен CIN 1 (19,1 %), во всех оставшихся случаях был верифицирован хронический цервицит (34 пациентки, 80,9 %).

Жалобы на выделения из половых путей с неприятным запахом предьявляли 17 (40,4 %) пациенток, жалобы на диспареунию – 8 (19,1 %) пациенток, болезненные менструации – 6 (14,2 %).

Противовоспалительная терапия проводилась с учетом наличия инфекционной патологии в несколько этапов [14]. При обнаружении гарднереллеза и/или трихомониаза на первом этапе терапии назначались антианаэробные препараты (перорально и в виде вагинальных суппозиториев), длительность терапии составляла 5 дней для перорального приема, 7–14 дней для вагинальных суппозиториев с препаратами группы 5-нитроимидазолов. При обнаружении хламидиоза и/или микоуреаплазмоза назначалась антибактериальная терапия длительностью 10 дней (антибактериальные средства для системного применения) с одновременным применением вагинальных суппозиториев. В случае обнаружения кандидоза назначались противокандидозные средства либо одновременно с антибактериальными препаратами (при обнаружении хламидиоза, микоуреаплазмоза), либо в режиме монотерапии с одновременным назначением вагинальных суппозиториев длительностью 6–10 дней.

Всем пациенткам одновременно назначались суппозитории, содержащие интерферон альфа-2b человеческий рекомбинантный [14].

На последнем этапе терапии при снижении уровня лактобактерий, использовались вагинальные суппозитории для нормализации влагалищного микробиоценоза длительностью 10 дней.

ПЦР контроль осуществлялся через 35–45 дней после проведенной терапии.

Результаты и обсуждение. Медиана возраста исследуемых пациенток составила 23,0 [20,0; 26,0], средний возраст и доверительный интервал CI (95 %) 26,26±6,76.

Во всех случаях ПЦР контроля было достигнуто излечение от урогенитальной инфекции (хламидии, микоуреаплазмы, трихомонады, гарднереллы, кандиды).

В результате цитологического контроля, проведенного через 6 месяцев, выявлен регресс CIN 1 в 6 случаях (75 %) из 8, в 1 (2.9 %) из 34 случаев обнаружения ранее воспалительного типа мазка был обнаружен был CIN 1 у пациентки с персистирующей ВПЧ-инфекцией, т. е. произошло прогрессирование процесса. В 22 (64,3 %) случаях из 34 выявленных раннее воспалительных изменений после проведения противовоспалительной этиотропной терапии воспалительные изменения в мазке сохранились, в 12 (35,3 %) случаях наблюдений из 34 пришел результат без воспалительных изменений (NILM).

В случаях обнаружения CIN 1 наиболее часто встречаемой инфекцией был гарднереллез – 6 (75 %) из 8, в 5 (62,5 %) из 8 наблюдался микоуреаплазмоз, 5 (62,5 %) пациенток были курящими и 5 (62,5 %) отмечали наличие более 2 партнеров за последние 3 года.

Определение CIN 1 повторно после проведения противовоспалительной терапии отмечалось у 2 (25 %) из 8 пациенток, это пациентки с микст-инфекцией (3 и 4 инфекции одновременно), курящие, с наличием более 2-х половых партнеров за последнее время, без использования методов контрацепции. Корреляционный анализ проведен непараметрическим методом по Спирмену. Найдена умеренная статистическая зависимость между возрастом и замужеством Rs=0,42 и возрастом и использованием презервативов в качестве метода контрацепции Rs=0,46, между микоуреаплазменной инфекцией и количеством половых партнеров, более 2 за последние 3 года – RS=0,44. Группы статистически отличаются на уровне p по Фишеру, p=0,0035, что говорит о том, что тактика была выбрана верная.

CIN 1 был обнаружен в 1 (2.9 %) из 42 случаев наблюдений при повторном цитологическом исследовании из 34 пациенток с ранее обнаруженным хроническим цервицитом. Пациентке 25 лет, обнаружено изначально 5 исследуемых инфекций, в качестве контрацепции – оральная контрацепция, количество половых партнеров – более 2 за последние 3 года.

Цитологический контроль у 34 пациенток с выявленным ранее хроническим цервицитом показал сохранение воспалительных изменений у 22 (64,7 %). Методом x^2 достигнут результат $x^2=7,71$, $p=0,0055$, что свидетельствует о правильном применении метода лечения.

Заключение. Данное исследование выявило значительную положительную динамику в контрольном цитологическом исследовании у женщин, прошедших курс противовоспалительной этиотропной терапии сопутствующих урогенитальных инфекций, при ВПЧ – ассоциированном цервиците. Полученные данные свидетельствуют о том, что нарушение вагинальной микробиоты может способствовать персистенции ВПЧ-инфекции, прогрессированию CIN и развитию рака шейки матки.

Необходимы дальнейшие исследования для выяснения сложного взаимодействия между персистирующей инфекцией ВПЧ и разнообразием вагинальной микробиоты, что откроет путь к разработке доступных терапевтических методов в будущем.

Литература

1. Аттоева, Д.И. Сопоставление результатов клинических и морфологических методов исследований при ВПЧ-ассоциированных заболеваниях шейки матки (ретроспективное исследование) / Д.И. Аттоева, А.В. Асатурова, Н.М. Назарова [и др.] // Гинекология. – 2021. – Т. 23. – № 1. – С. 78–82. – https://doi.org/10.26442/20795696.2021.1.200647.

2. Wang, M. Global Cervical Cancer Incidence by Histological Subtype and Implications for Screening Methods / M. Wang, K. Huang, M.C.S. Wong [et al.] // J Epidemiol Glob Health. – 2024. – Vol. 14 (1). – P. 94–101. – https://doi.org/10.1007/s44197-023-00172-7.

3. Kavousi, S. Worldwide association of the gender inequality with the incidence and mortality of cervical, ovarian, endometrial, and breast cancers / S. Kavousi, V. Maharlouei, A. Rezvani [et al.] // SSM Popul Health. – 2024. – Vol. 25. – https://doi.org/10.1016/j.ssmph.2024.101613.

4. Shaikh, R. Raman Spectroscopy for Early Detection of Cervical Cancer, a Global Women's Health Issue-A Review / R. Shaikh, A. Daniel, F.M. Lyng // Molecules. – 2023. – Vol. 28 (6). – https://doi.org/10.3390/molecules28062502.

5. Momenimovahed, Z. Global, regional and national burden, incidence, and mortality of cervical cancer / Z. Momenimovahed, A. Mazidimoradi, P. Maroofi [et al.] // Cancer Rep (Hoboken). – 2023. – Vol. 6 (3). – https://doi.org/10.1002/cnr2.1756.

6. Yao, G. Survival of Patients with Cervical Cancer Treated with Definitive Radiotherapy or Concurrent Chemora-diotherapy According to Histological Subtype: A Systematic Review and Meta-Analysis / G. Yao, J. Oiu, F. Zhu, A. Wang // Front Med (Lausanne). – 2022. – Vol. 9. – https://doi.org/10.3389/fmed.2022.843262.

7. Yadav, G. Cervical cancer: Novel treatment strategies offer renewed optimism / G. Yadav, G. Srinivasan, A. Jain // Pathol Res Pract. – 2024. – Vol. 254. – https://doi.org/10.1016/j.prp.2024.155136.

8. Shariati Sarcheshme, M. Exploring the barriers to Pap smear test compliance: A qualitative study for improving cervical cancer screening in the primary healthcare / M. Shariati Sarcheshme, M. Mahdizadeh, H. Tehrani, M. Vahedian-Shahroodi // Health Promot Perspect. – 2024. – Vol. 14 (1). – P. 80–88. – https://doi.org/10.34172/ hpp.42485.

9. Han, Q. Efficacy and Safety of 5-Aminolevulinic Acid Photodynamic Therapy for Treating Cervical and Vaginal Intraepithelial Neoplasia / Q. Han, H. Guo, Z. Wu [et al.] // Pharmaceutics. – 2024. – Vol. 16 (5). – https://doi.org/10.3390/pharmaceutics16050627.

10. Aldunate, M. Antimicrobial and immune modulatory effects of lactic acid and short chain fatty acids produced by vaginal microbiota associated with eubiosis and bacterial vaginosis / M. Aldunate, D. Srbinovski, A. Hearps [et al.] // Front. Physiol. – 2015. – Vol. 6. – P. 164. – https://doi.org/10.3389/fphys.2015.00164.

11. Anahtar, M.N. Cervicovaginal microbiota and reproductive health: the virtue of simplicity / M.N. Anahtar, D.B. Gootenberg, C.M. Mitchell, D.S. Kwon // Cell Host Microbe. – 2018. – Vol. 23. – P. 159–168. – https://doi.org/10.1016/j.chom.2018.01.013.

12. Доброхотова, Ю.Э. Имеют ли значение бактериальные инфекции, передающиеся половым путем, в генезе неопластического процесса шейки матки? / Ю.Э. Доброхотова, Л.А. Филатова, И.И. Гришин // РМЖ. – 2018. – Т. 26. – № 2–1. – С. 19–22.

13. Андреева, М.В. ВПЧ-ассоциированный цервицит / М.В. Андреева, К.И. Захарова // Гинекология. – 2022. – Т. 24. – № 6. – С. 539–542. – https://doi.org/10.26442/20795696.2022.6.201957.

14. Медицинское наблюдение и оказание медицинской помощи женщинам в акушерстве и гинекологии: клинический протокол, утв. Постановлением Министерства здравоохранения Республики Беларусь от 19.02.2018 № 17. – Минск, 2017.

VAGINAL MICROBIOTA IN PATIENTS WITH HPV-ASSOCIATED CERVICITIS.

Hryshkevich A.N.[1], Kotova G.S.[1], Yanovskaya E.O.[2]

[1] Institute of Advanced Training and Retraining of Healthcare Personnel of the Belarusian State Medical University,
[2] Health Institution «39th City Clinical Polyclinic»,
Minsk, Republic of Belarus

The article presents the effectiveness of etiotropic anti-inflammatory therapy for concomitant urogenital infections in HPV-associated cervicitis, with the results obtained.

Keywords: human papillomavirus, vaginal microbiome, urogenital infections, vaginal microbiota, cervical cancer.

Поступила 24.09.2025

УДК 618.39-021.3:618.14-002-084
https://doi.org/10.63030/2307-4795/2025.18.A.12

РАСЧЕТ ЭКОНОМИЧЕСКОЙ ЭФФЕКТИВНОСТИ МЕТОДА МЕДИЦИНСКОЙ ПРОФИЛАКТИКИ НЕВЫНАШИВАНИЯ БЕРЕМЕННОСТИ У ЖЕНЩИН С СОЧЕТАННОЙ ГИНЕКОЛОГИЧЕСКОЙ ПАТОЛОГИЕЙ: ЭНДОМЕТРИОЗ И МИОМА МАТКИ В РЕПРОДУКТИВНОМ ВОЗРАСТЕ

Гутикова Л.В., Кухарчик Ю.В., Павловская М.А.

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

Резюме. *Обоснование.* В современных условиях актуален поиск наиболее рационального медикаментозного обеспечения лечебно-профилактических учреждений, что заслуживает особого внимания с точки зрения экономии финансовых средств. В этой связи представляется научно обоснованным расчет фармакоэкономической целесообразности использования разработанных нами методов профилактики невынашивания беременности у женщин с эндометриозом и миомой матки на этапе оказания как стационарной, так и амбулаторно-поликлинической помощи.

Цель. Рассчитать экономическую эффективность разработанных медицинских технологий профилактики невынашивания беременности у женщин с сочетанной гинекологической патологией: эндометриоз и миома матки для доказательства рациональности использования средств и повышения качества медицинской помощи.

Методы. В ходе исследования проведена оценка экономической эффективности разработанных методов, согласно инструкции Министерства здравоохранения Республики Беларусь № 159-11203 от 31.12.2003 г. «Методики расчетов эффективности медицинских технологий в здравоохранении», с расчетом затрат на оптимизированное лечение женщин с высоким риском рецидива заболеваний.

Результаты. Для группы женщин с эндометриозом (n=189) экономический эффект от внедрения новых медицинских технологий по предлагаемой методике составил 1 596 874,23 руб. Для группы женщин с миомой матки (n=153) экономический эффект составил 1 231 784,64 руб. Для группы женщин при сочетании миомы матки и эндометриоза (n=126) экономический эффект был 1 174 640,04 руб. За период I квартал 2023 г. – IV квартал 2024 г. экономический эффект от научно-практических разработок по заданию 01.05. «Разработать и внедрить метод медицинской профилактики невынашивания беременности у женщин с сочетанной гинекологической патологией: эндометриоз и миома

матки в репродуктивном возрасте» суммарно составил 4 003 298,91 руб. Полученные нами расчетные данные демонстрируют эффективность применения разработанных медицинских технологий и позволяют не только предотвратить рецидив эндометриоза и миомы матки, а также их сочетания, но и добиться значительной экономии затрат вследствие профилактики невынашивания беременности, доказать рациональность использования средств, повышение качества медицинской помощи за счет отбора методов с оптимальным соотношением цена/качество, влияния на основные клинико-экономические показатели и на последующую интерпретацию данных с позиции исследователя, источника затрат, выбранной нозологии.

*Заключение***.** Определение экономической эффективности позволяет дифференцированно подойти к выбору разрабатываемых методов с расчетом коэффициентов, интерпретация которых возможна в условиях учреждений здравоохранения. Возможность использования такого подхода, основанного на объективизации медицинских технологий и позиционировании их в конкретной конкурентной среде, позволит обеспечить рациональное распределение ресурсов системы здравоохранения.

Ключевые слова: эндометриоз, миома матки, методы, экономическая эффективность.

Введение. В современных условиях актуален поиск наиболее рационального медикаментозного обеспечения лечебно-профилактических учреждений, что заслуживает особого внимания с точки зрения экономии финансовых средств. В этой связи представляется научно обоснованным и актуальным расчет фармакоэкономической целесообразности использования разработанных нами методов противорецидивной дифференцированной коррекции эндометриоза и миомы матки на этапе оказания как стационарной, так и амбулаторно-поликлинической помощи [1–6].

Показателями эффективности наших исследований являлись критерии социальной и экономической значимости [7–11]. Под термином «эффективность» мы понимаем степень достижения конкретных результатов, а в нашем случае, предотвращение повторного эпизода эндометриоза и миомы матки. Медицинская эффективность разработанных схем терапии – это достижение медицинского результата относительно снижения количества пациентов с редицивирующими формами и профилактики невынашивания беременности. Под социальной эффективностью настоящего исследования мы понимаем снижение уровня показателей заболеваемости женщин репродуктивного возраста эндометриозом и миомой матки, что, в свою очередь, способствует органосохраняющему лечению и возвращению женщин к активной жизни в обществе, удовлетворенности медицинской помощьюи оптимизации фертильности. Экономическая эффективность проведенных нами исследований и разработанных методов коррекции – это соотношение полученных результатов с произведенными на них затратами. Определение экономической эффективности проведенных методицинских технологий целесообразно осуществлять с учетом стоимости оказанной медицинской помощи и величины ущерба, наносимого заболеваниями.

Цель работы – рассчитать экономическую эффективность разработанных медицинских технологий профилактики невынашивания беременности у женщин с сочетанной гинекологической патологией: эндометриоз и миома матки для доказательства рациональности использования средств и повышения качества медицинской помощи.

Материалы и методы. По заданию ГНТП 01.05. «Разработать и внедрить метод медицинской профилактики невынашивания беременности у женщин с сочетанной гинекологической патологией: эндометриоз и миома матки в репродуктивном возрасте» [12, 13] для определения экономической эффективности разработанных нами методов стоимостные показатели послужили исходными для соотношения затрат и экономического эффекта.

В ходе исследования нами проведена оценка экономической эффективности методов дифференцированной коррекции, согласно инструкции «Методика расчетов эффективности медицинских технологий в здравоохранении» Министерства

здравоохранения Республики Беларусь № 159-11203 от 31.12.2003 г., с расчетом затрат на оптимизированное лечение женщин с высоким риском рецидива заболеваний.

Расчет предотвращенного экономического ущерба, связанного с профилактикой невынашивания беременности на фоне эндометриоза и миомы матки [12, 13], можно представить следующим образом.

Вследствие внедрения разработанных методов ранней диагностики, лечения и профилактики рецидивирования эндометриоза и миомы матки достигается предотвращение экономического ущерба, связанного с выдачей листков нетрудоспособности по поводу этих заболеваний, а также в связи с предотвращением повторных госпитализаций пациентов.

Потери в связи с заболеваемостью предполагают выплату пособий в связи с временной утратой трудоспособности за счет средств Фонда социальной защиты населения Министерства труда и социальной защиты Республики Беларусь и рассчитываются как произведение среднего количества дней нетрудоспособности в связи с болезнью и среднего размера пособия, выплаченного за один день временной нетрудоспособности.

Согласно статистическим данным, номинальная начисленная средняя заработная плата в Республике Беларусь за 2023 год составила 1633,2 рублей в месяц или 54,44 рублей в день (1633,2 рублей / 30 дней).

Пособие по временной нетрудоспособности по общему правилу назначается в размере 80 % среднедневного заработка за первые 12 календарных дней нетрудоспособности и 100 % среднедневного заработка за последующие календарные дни непрерывной временной нетрудоспособности (ч.1 п.16 Положения о порядке обеспечения пособиями по временной нетрудоспособности и по беременности и родам, утв. постановлением Совмина от 28.06.2013 № 569).

Определение экономического эффекта от внедрения новых медицинских технологий (МТ) основывается на сопоставлении единовременных и текущих затрат и потерь по базовому и предлагаемому вариантам и производится по формуле: Э=[(Лх+Ух+Зудх)–(Лу+Уу+Зуду)]×С, где Э – годовой экономический эффект; Лх, Лу – затраты на лечение одного случая заболевания при базовой и предлагаемой МТ; Ух, Уу – потери (ущерб) в связи с ВУТ (недополученная продукция и выплаты пособий из Фонда социальной защиты) в расчете на один случай заболевания при базовой и предлагаемой МТ; Зудх, Зуду – удельные единовременные затраты на разработку и внедрение базовой и предлагаемой МТ в расчете на один случай заболевания; С – среднегодовое количество случаев заболевания, обеспечиваемое объемом внедрения предлагаемой МТ.

Результаты и обсуждение. Приводим по каждой группе женщин расчетные данные экономической эффективности и результативности проведенных нами исследований.

1. Группа женщин с эндометриозом (n=189).

Принимая во внимание, что при эндометриозе период нетрудоспособности составляет около 14 дней, то затраты государства в связи с выплатой пособий в связи с временной нетрудоспособностью составят 631,50 рублей.

54,44 руб. × 12 дней × 80 % + 54,44 руб. × 2 дня × 100 % = 631,50 рублей.

На основании данных УЗ «Городская клиническая больница № 4 г. Гродно» прямые экономические затраты стационара, связанные с эндометриозом яичника, составляют:

1. Затраты на хирургическое лечение при эндометриозе – лапароскопия – 538,40 рублей;

2. Для проведения хирургического вмешательства: стоимость койко-дня в гинекологическом отделении с учетом расходов на операционный блок и анестезиологию 116,25 руб. × количество дней 7, то есть затраты на пребывание пациента в стационаре – 813,75 руб.

То есть, суммарные затраты на данном этапе составляют 1 983,65 рублей.

Практически у каждой пациентки происходит рецидив эндометриоза, что требует повторных госпитализаций (как минимум одну). То есть стационарные затраты составляют 19883,65×2=3967,3.

Помимо этого, традиционное гормональное лечение назначается в среднем на 6 месяцев и включает на одного пациента 194×6=1164.

Кроме того, при последующей беременности у данной женщины с эндометриозом, происходит угроза ее прерывания, что требует госпитализации в акушерский стационар, где 1 койко-день составляет 128,92 руб. Как правило, в среднем женщину госпитализируют 3 раза по 12 дней. Средний срок госпитализации составляет 36 дней: 128,92×36=4641,12 руб. Кроме того, при беременности на фоне эндометриоза вследствие возникновения осложнений со стороны плода (гипокически-ишемических изменений, задержки внутриутробного развития плода) после родов удлиняется койко-день новорожденного в среднем на 5 дней (134,77×5=673,85).

Итого, средние затраты государства на лечение женщины, страдающей эндометриозом, с невынашиванием беременности составляет: 3967,3+1164+4641,12+ +673,85 = 10446,27 руб.

Затраты на диагностику и лечение одного случая эндометриоза по предлагаемым медицинским технологиям на одного пациента составляют в среднем: затраты на хирургическое лечение – 538,40 рублей, затраты на пребывание пациента в стационаре – 813,75 руб. Морфологическая диагностика – 35,32 руб. Выплата пособий в связи с временной нетрудоспособностью составляет 631,50 рублей.

Иммуногистохимическая диагностика: 97,23 руб. (эстроген рецептор) + 105,04 руб. (прогестерон рецептор) + 133,66 руб. (Ki67) + 59 руб. (циклин D1) = 424,93 руб.

Противорецидивное лечение на 6 месяцев: 60,30 руб. × 6 мес. = 361,8 руб.

После лечения повторных эпизиодов эндометриоза зарегистрировано не было. Женщины не находились на лечении в стационаре по поводу невынашивания беременности.

Итого затраты на диагностику и лечение 1 пациента по разработанной методике составили 2144,2 руб.

Определение экономического эффекта от внедрения новых медицинских технологий по предлагаемой методике выглядит следующим образом:

Э=[(10446,27+707+58)][(2144,2+522+96)]×189=(11211,27+2762,2)×189=8449,07×189= =1596874,23 руб.

2. Группа женщин с миомой матки (n=153).

При миоме матки период нетрудоспособности составляет около 30 дней, в связи с этим затраты государства по выплате пособий в связи временной нетрудоспособностью составят 1502,54 рублей.

54,44 руб. × 12 дней × 80 % + 54,44 руб. × 18 дней × 100 % = 1502,54 рублей.

На основании данных УЗ «Городская клиническая больница № 4 г. Гродно» прямые экономические затраты стационара, связанные с миомой матки, составляют:

- Затраты на хирургическое лечение при миоме матки – лапароскопия/лапаротомия, консервативная миомэктомия – 643,50 рублей;
- Для проведения хирургического вмешательства: стоимость койко-дня в гинекологическом отделении с учетом расходов на операционный блок и анестезиологию 116,25 руб. × количество дней 8, то есть затраты на пребывание пациента в стационаре – 930 руб.

То есть суммарные затраты на данном этапе – 3076,04 руб.

Помимо этого, послеоперационное традиционное гормональное лечение назначается в среднем на 6 месяцев и включает на одного пациента: 45,65×3+399,9×3= =136,95+1199,7=1336,65.

При последующей беременности у данной женщины с миомой происходит угроза ее прерывания, что требует госпитализации в акушерский стационар, где 1 койко-день составляет 128,92 руб. Средний срок госпитализации составляет 36 дней: 128,92×36=4641,12 руб. Кроме того, при беременности на фоне миомы вследствие возникновения осложнений со стороны плода (гипокически-ишемических изменений, задержки внутриутробного развития плода) после родов удлиняется койко-день новорожденного в среднем на 7 дней (134,77×5=943,39). Наличие миомы матки

в большинстве случаев является показанием для кесарева сечения (456,69 руб.) и пребыванию женщины в отделении реанимации (1096,83 руб.).

Итого, средние затраты государства на лечение женщины, страдающей миомой, с невынашиванием беременности составляет: 3076,04+1336,65+4641,12+943,39+456,69+ +1096,83=11550,72 руб.

Затраты на диагностику и лечение одного случая миомы матки по предлагаемым схемам [12, 13] на одного пациента составляют в среднем: затраты на хирургическое лечение при миоме матки – лапароскопия/лапаротомия, консервативная миомэктомия – 643,50 рублей; затраты на пребывание пациента в стационаре – 930 руб. При миоме матки период нетрудоспособности составляет около 30 дней, в связи с этим затраты государства по выплате пособий в связи временной нетрудоспособностью составят 1502,54 рублей. То есть затраты на стационарное лечение – 3076,04 руб. Помимо этого, гормональное лечение назначается в среднем на 6 месяцев и включает на одного пациента 31,10×6=186,6.

Иммуногистохимическая диагностика: 133,6 руб. (ММП2) + 133,6 руб. (ММП9) + + 59 руб. (циклин В1) = 326,2 руб.

После лечения повторных эпизодов миомы зарегистрировано не было. Женщины не находились на лечении в стационаре по поводу невынашивания беременности.

В итоге затраты на диагностику и лечение 1 пациента по разработанной методике составили 3588,84 руб.

Согласно проекту обследовано и пролечено 153 человека с миомой матки по предлагаемой методике:

Э = [(11550,72+648+58)]-[(3588,84+521+96)]×153= (12256,72-4205,84)= 8050,88×153= =1 231 784,64 руб.

3. Группа женщин при сочетании миомы матки и эндометриоза (n=126).

При сочетании миомы матки и эндометриоза период нетрудоспособности составляет около 30 дней, в связи с этим затраты государства по выплате пособий в связи временной нетрудоспособностью составят 1502,54 рублей.

54,44 руб. × 12 дней × 80 % + 54,44 руб. × 18 дней × 100 % = 1502,54 рублей.

На основании данных УЗ «Городская клиническая больница № 4 г. Гродно» прямые экономические затраты стационара, связанные с миомы матки и эндометриоза, составляют:

- Затраты на хирургическое лечение при миоме матки – лапароскопия/лапаротомия, консервативная миомэктомия – 1181,9 рублей;
- Для проведения хирургического вмешательства: стоимость койко-дня в гинекологическом отделении с учетом расходов на операционный блок и анестезиологию 116,25 руб. × количество дней 8, то есть затраты на пребывание пациента в стационаре – 930 руб.

То есть суммарные затраты на данном этапе – 3614,44 руб. Помимо этого, послеоперационное традиционное гормональное лечение назначается в среднем на год и включает на одного пациента 45,65×6= 547,8 руб.

При последующей беременности у данной женщины происходит угроза ее прерывания, что требует госпитализации в акушерский стационар, где 1 койко-день составляет 128,92 руб. Средний срок госпитализации составляет 45 дней: 128,92×45= = 5801,4 руб. Кроме того, после родов удлиняется койко-день новорожденного в среднем на 7 дней (134,77×5=943,39). Наличие миомы в сочетании с эндометриозом в большинстве случаев является показанием для кесарева сечения (456,69 руб.) и пребыванию женщины в отделении реанимации (1096,83×2= 2193,66 руб.).

Итого, средние затраты государства на лечение женщины, страдающей миомой, с невынашиванием беременности составляет 3614,44+547,8+5801,4+943,39+456,69+2193,66= = 13557,38 руб.

Затраты на диагностику и лечение одного случая миомы матки в сочетании с эндометриозом по предлагаемым схемам на одного пациента составляют в среднем: затраты на хирургическое лечение – 1181,9 рублей; затраты на пребывание пациента в стационаре – 930 руб. Затраты государства по выплате пособий в связи временной нетрудоспособностью составят 1502,54 рублей. То есть затраты на стационарное лечение –

3614,44 руб. Помимо этого, гормональное лечение назначается в среднем на 6 месяцев и включает на одного пациента 31,10×12= 373,2 руб.

Иммуногистохимическая диагностика: 133,6 руб. (ТИМП1) + 133,6 руб. (ТИМП2) + + 59 руб. (циклин D1) = 326,2 руб.

После лечения рецидивов зарегистрировано не было. Женщины не находились на лечении в стационаре по поводу невынашивания беременности.

Итого затраты на диагностику и лечение 1 пациента по разработанной методике составили 4349,84 руб.

Согласно проекту обследовано и пролечено 126 человек с миомой матки и эндометриозом по предлагаемой методике:

Э = [(13557,38+699+58)]-[(4349,84+546+96)]×126=(14314,38-4991,84)×116=9322,54× ×126=1 174 640,04 руб.

Таким образом, за период I квартал 2023 г. – IV квартал 2024 г. экономический эффект от научно-практических разработок по заданию 01.05. «Разработать и внедрить метод медицинской профилактики невынашивания беременности у женщин с сочетанной гинекологической патологией: эндометриоз и миома матки в репродуктивном возрасте» составил: 1 596 874,23+1 231 784,64+1 174 640,04= 4 003 298,91 руб.

На основании вышеизложенного следует заключить, что полученные нами расчетные данные демонстрируют эффективность применения разработанных медицинских технологий и позволяют не только предотвратить рецидив эндометриоза и миомы матки, а также их сочетания, но и добиться значительной экономии затрат вследствие профилактики невынашивания беременности.

Заключение

1. Полученные в ходе исследования результаты расчета экономической эффективности разработанных медицинских технологий позволили доказать рациональность использования средств, повышение качества медицинской помощи за счет отбора методов с оптимальным соотношением цена/качество, влияния на основные клинико-экономические показатели и на последующую интерпретацию данных с позиции исследователя, источника затрат, выбранной нозологии.

2. Определение экономической эффективности позволяет дифференцированно подойти к выбору разрабатываемых методов с расчетом коэффициентов, интерпретация которых возможна в условиях учреждений здравохранения. Возможность использования такого подхода, основанного на объективизации медицинских технологий и позиционировании их в конкретной конкурентной среде, позволит обеспечить рациональное распределение ресурсов системы здравоохранения.

Литература

1. Пиневич, Д.Л. Оценка использования лекарственных средств с применением фармакоэкоэпидемиологического и фармакоэкономического анализов в кардиологических отделениях городской клинической больницы Минска / Д.Л. Пиневич, Н.М. Предко, Е.Ю. Рудкова, А.В. Пацеев, Л.Н. Гавриленко, И.С. Романова, И.Н. Кожанова // Лечеб. дело. – 2009. – № 1. – С. 26–35.

2. Кожанова, И.Н. Оценка медицинских технологий: ключевые определения, международный опыт и возможности применения в условиях здравоохранения Республики Беларусь. Сообщение 1 / И.Н. Кожанова, М.М. Сачек // Вопр. орг. и информатизации здравоохранения. – 2013. – № 1. – С. 39–47.

3. Кожанова, И.Н. Оценка технологий здравоохранения: факторы, влияющие на результаты исследований / И.Н. Кожанова // Качеств. клин. практика. – 2021. – № 3. – С. 64–72.

4. Сачек, М.М. Развитие системы оценки медицинских технологий в Республике Беларусь / М.М. Сачек, И. Н. Кожанова // Вопр. орг. и информатизации здравоохранения. – 2015. – № 2. – С. 53–56.

5. Кожанова, И.Н. Оценка медицинских технологий в нормативноправовой системе здравоохранения Республики Беларусь / И.Н. Кожанова // Вопр. орг. и информатизации здравоохранения. – 2021. – № 3. – С. 68–73.

6. Кожанова, И.Н. Готовность и возможность софинансирования медицинских услуг населением Республики Беларусь / И.Н. Кожанова, М.Ю. Овчинникова, В.М. Писарик, В.В. Тихоновец, М.М. Сачек // Вопр. орг. и информатизации здравоохранения. – 2017. – № 1. – С. 49–53.

7. Кожанова, И.Н. Оценка медицинских технологий: ключевые определения, международный опыт и возможности применения в условиях здравоохранения Республики Беларусь. Сообщение 2 / И.Н. Кожанова, М.М. Сачек // Вопр. орг. и информатизации здравоохранения. – 2013. – № 3. – С. 11–18.

8. Кожанова, И.Н. Анализ возможностей софинансирования услуг организаций здравоохранения в возрастном и гендерном аспектах / И.Н. Кожанова, В.М. Писарик, М.Ю. Овчинникова, М.М. Сачек // Мед. новости. – 2019. – № 6. – С. 30–32.

9. Хейфец, Н.Е. Клинико-экономическая экспертиза в системе оценки медицинских технологий / Н.С. Ивкова, Н.Е. Хейфец, И.Н. Кожанова, М.М. Сачек, Е.Н. Хейфец, А.А. Шпаковская // Вопр. орг. и информатизации здравоохранения. – 2019. – № 3. – С. 4–25.

10. Кожанова, И.Н. Фармакоэкономический анализ как элемент оценки медицинских технологий в Республике Беларусь / И.Н. Кожанова // Вопр. орг. и информатизации здравоохранения. – 2013. – № 4. – С. 44–51.

11. Хейфец, Н.Е. Институционализация клинико-экономической экспертизы в системе оценки медицинских технологий в Республике Беларусь / Н.Е. Хейфец, И.Н. Кожанова, М.М. Сачек, Н.С. Ивкова, Е.Н. Хейфец, А.А. Шпаковская // Здоровье населения и качество жизни: сб. материалов VII Всерос. с междунар. участием заочн. науч.-практ. конф., Санкт-Петербург, 30 марта 2020 г. / М-во здравоохранения Рос. Федерации ; Сев.-Зап. гос. мед. ун-т им. И.И. Мечникова; под ред. В.С. Лучкевича. – Санкт-Петербург, 2020. – Ч. 2. – С. 242–255.

12. Гутикова, Л.В. Метод лечения эндометриоза и миомы матки у женщин, планирующих беременность: Инструкция по применению МЗ РБ № 062-0522 от 21.11.2022 г. / Л.В. Гутикова, Ю.В. Кухарчик, М.А. Павловская, А.Е. Костяхин, В.Л. Зверко, А.В. Шульга, И.И. Кузьмич, Т.А. Колесникова. – 12 с.

13. Гутикова, Л.В. Метод медицинской профилактики невынашивания беременности у женщин с эндометриозом яичников: Инструкция по применению МЗ РБ № от 24.11.2022 г. / Л.В. Гутикова, Ю.В. Кухарчик, М.А. Павловская, А.Е. Костяхин, В.Л. Зверко, А.В. Шульга, И.И. Кузьмич, Т.А. Колесникова. – 9 с.

CALCULATION OF ECONOMIC EFFICIENCY OF THE METHOD OF MEDICAL PREVENTION OF MISCARRIAGE IN WOMEN WITH COMBINED GYNECOLOGICAL PATHOLOGY: ENDOMETRIOSIS AND UTERINE FIBROIDS IN REPRODUCTIVE AGE

Gutikova L.V., Kukharchyk Y.V., Pavlovskaya M.A.

Grodno State Medical University,
Grodno, Republic of Belarus

Background. In modern conditions, the search for the most rational drug provision of medical and preventive institutions is relevant, which deserves special attention from the point of view of saving financial resources. In this regard, it seems scientifically sound to calculate the pharmacoeconomic feasibility of using the methods we have developed for preventing miscarriage in women with endometriosis and uterine fibroids at the stage of providing both inpatient and outpatient care.

Objective: to calculate the economic efficiency of the developed medical technologies for preventing miscarriage in women with combined gynecological pathology: endometriosis and uterine fibroids to prove the rationality of using the funds and improving the quality of medical care.

Methods. During the study, an assessment of the economic efficiency of the developed methods was carried out in accordance with the instructions of the Ministry of Health of the Republic of Belarus No. 159-11203 dated 31.12.2003 "Methodologies for calculating the efficiency of medical technologies in health care" with the calculation of costs for optimized treatment of women with a high risk of relapse of diseases. Results: For the group of women with endometriosis (n=189), the economic effect from the implementation of new medical technologies using the proposed methodology was 1,596,874.23 rubles. For the group of women with uterine fibroids (n=153), the economic effect was 1,231,784.64 rubles. For the group of women with a combination of uterine fibroids and endometriosis (n=126), the economic effect was 1,174,640.04 rubles. For the period from Q1 2023 to Q4 2024, the economic effect from scientific and practical developments on task 01.05. "Develop and implement a method for medical prevention of miscarriage in women with combined gynecological pathology: endometriosis and uterine fibroids in reproductive age" totaled 4,003,298.91 rubles. The calculated data we have obtained demonstrate the effectiveness of the developed medical technologies and allow not only to

prevent the recurrence of endometriosis and uterine fibroids, as well as their combinations, but also to achieve significant cost savings due to the prevention of miscarriage, to prove the rationality of using funds, improving the quality of medical care by selecting methods with an optimal price/quality ratio, influencing the main clinical and economic indicators and the subsequent interpretation of data from the position of the researcher, the source of costs, the selected nosology.

Conclusion. Determining economic efficiency allows a differentiated approach to the selection of the developed methods with the calculation of coefficients, the interpretation of which is possible in the conditions of healthcare institutions. The possibility of using such an approach based on the objectification of medical technologies and their positioning in a specific competitive environment will ensure a fair distribution of resources in the healthcare system.

Keywords: endometriosis, uterine fibroids, methods, cost-effectiveness.

Поступила 08.08.2025

удк 618.14-002.2
https://doi.org/10.63030/2307-4795/2025.18.A.13

ХРОНИЧЕСКИЙ ЭНДОМЕТРИТ – ВЗГЛЯД С ПОЗИЦИЙ ДОКАЗАТЕЛЬНОЙ МЕДИЦИНЫ

Жуковская С.В.

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

Резюме. Хронический эндометрит (ХЭ) представляет собой распространенное, но недостаточно изученное заболевание, характеризующееся хроническим низкоинтенсивным и зачастую бессимптомным воспалением. Несмотря на давнюю историю изучения, ХЭ по-прежнему остается диагностической и терапевтической загадкой в современной репродуктивной медицине, особенно в контексте нарушений фертильности. Данный обзор направлен на систематизацию современных данных о хроническом эндометрите с позиций доказательной медицины и освещает ключевые аспекты его распространенности, влияния на репродуктивную функцию, этиопатогенеза, диагностических критериев и стратегий терапии. Проведен анализ современных научных публикаций и клинических исследований, посвященных хроническому эндометриту, с акцентом на систематические обзоры и мета-анализы.

Установлено, что распространенность ХЭ варьирует в широких пределах (0,2–46 %), достигая максимума среди женщин с бесплодием, повторными неудачами имплантации (14–67,5 %) и привычным невынашиванием беременности (9,3–67,6 %). Доказано, что ХЭ ассоциирован со значительным снижением частоты наступления клинической беременности и живорождения в программах ВРТ. Патогенез заболевания вовлекает сложные иммунологические нарушения: инфильтрация стромы плазматическими клетками, дисрегуляция цитокинов (повышение IL-1β, IFN-γ, TNF-α, IL-17; снижение IL-10, TGF-β1), изменение профиля иммуноглобулинов (доминирование IgG2) и нарушение эндометриальной васкуляризации. Основными этиологическими агентами выступают условно-патогенные бактерии (микоплазмы, уреаплазмы и др.), однако ключевую роль играет не наличие микроорганизмов per se, а дисрегуляция иммунного ответа. «Золотым стандартом» диагностики остается гистологическое исследование с выявлением плазматических клеток, однако сохраняется вариабельность диагностических критериев. В лечении основой является антибактериальная терапия (доксициклин, комбинации фторхинолонов с метронидазолом), в то время как адъювантные методы

(внутриматочное введение обогащенной тромбоцитами плазмы, пробиотики) демонстрируют терапевтический потенциал, однако требуют дальнейшего изучения.

Ключевые слова: хронический эндометрит, этиопатогенез, антибактериальная терапия, фертильность.

Введение. Хронический эндометрит (ХЭ) – заболевание, характеризующееся длительным, непрерывным, низкоинтенсивным воспалением эндометрия, при котором наблюдается инфильтрация стромального слоя эндометрия плазматическими клетками.

Несмотря на стабильный рост распространенности ХЭ в мировом масштабе и на значительное количество научных исследований, посвященных данной проблеме в последние десятилетия, ХЭ не является неким «новым заболеванием». Так, уже в 1911 году британские акушеры-гинекологи Арчибальд Дональд и Флетчер Шоу констатировали: «Во всей гинекологической практике нет более распространенных случаев, чем те, что обычно обозначаются термином «хронический эндометрит». Это понятие традиционно применялось к клинически узнаваемым, но трудно определяемым случаям. Очевидно, что данная область знаний до сих пор пребывает в состоянии хаоса для любого, кто пытается дать студента-медикам внятное объяснение вопросов малой гинекологии».

Благодаря новаторским на тот момент работам Фрица Хичмана и Людвига Адлера, были полностью пересмотрены диагностические критерии хронического эндометрита (ХЭ), включая его многочисленные подклассификации, и отвергнут термин «эндометрит железистый» (*endometritis glandularis*), предложенный ранее патологом Карлом Руге в 1880 г. Так, Хичман и Адлер уже в 1907 г. впервые признали ключевую роль плазматических клеток (ПК) в воспалительных процессах эндометрия и постулировали, что наличие ПК в эндометрии является единственным достоверным диагностическим критерием ХЭ: «Мы склонны считать обнаружение плазматических клеток диагностическим критерием хронического эндометрита».

Тем не менее, спустя более ста лет, хронический эндометрит по-прежнему остается одной из наиболее малоизученных загадок современной гинекологии и репродуктивной медицины, представляя для практического здравоохранения сложность как в диагностике, так и в выборе оптимальной стратегии терапии, в связи с чем углубленное и комплексное изучение данной проблемы не теряет актуальности, особенно с учетом тесной связи хронического эндометрита с нарушениями фертильности, что оказывает выраженное негативное влияние на демографическую ситуацию.

Распространенность и влияние на репродуктивное здоровье. Распространенность хронического эндометрита зачастую недооценивается, поскольку это состояние сложно диагностировать в связи с отсутствием единых и общепринятых диагностических критериев, а существующие критерии обладают значительной вариативностью.

По данным литературы, частота встречаемости хронического эндометрита в общей популяции варьирует от 0,2 % до 46 % в зависимости от когорты пациентов и метода биопсии, при этом наиболее высока распространенность ХЭ среди женщин с репродуктивными потерями и нарушениями фертильности. Общеизвестно, что хронический эндометрит играет важную роль в генезе репродуктивных неудач, обладая особой значимостью в программах вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ), т. к. ассоциирован с такими наиболее сложными в решении проблемами, как повторные неудачи имплантации и привычное невынашивание. Исследование Kushnir et al. (2016) продемонстрировало, что 45 % женщин с бесплодием страдают хроническим эндометритом, особенно среди когорты пациентов с повторными неудачами имплантации [1]. По данным Kimura et al. (2019), распространенность ХЭ составляет 2,8–56,8 % среди женщин с бесплодием, достигает 14–67,5 % в когорте пациентов с повторными неудачами имплантации в программах вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ), в то время как у пациентов с привычным невынашиванием беременности данное заболевание выявляется в 9,3–67,6 % случаев [2]. Согласно данным крупного систематического обзора и мета-анализа, опубликованного Veiga et al. (2023) и посвященного изучению влияния ХЭ на исходы программ ВРТ, женщины без признаков хронического эндометрита демонстрировали существенно более высокие показатели живорождения (live-birth rate) в сравнении с таковыми у женщин, имеющих ХЭ (p=0,004). Более того, женщины, которым

выполнялась процедура экстракорпорального оплодотворения (ЭКО) после терапии ХЭ, также обладали более высоким процентом live-birth rate в сравнении с теми, кому терапия проведена не была. Частота наступления клинической беременности также достоверно различалась между группами ($p \leq 0{,}00001$): очевидно, у женщин без хронического эндометрита этот показатель был статистически достоверно выше в сравнении с пациентами с неизлеченными воспалительными изменениями в эндометрии, воспользовавшимися методами вспомогательных репродуктивных технологий, в то время как репродуктивные потери также происходили достоверно чаще ($p=0{,}0002$) у женщин с хроническим эндометритом в сравнении с контрольной группой [3].

Выраженное негативное влияние ХЭ на комплекс сложных взаимодействий между эндометрием и эмбрионом объясняется рядом факторов, среди которых следует отметить изменения на клеточном уровне, нарушения спектра биохимических процессов, а также возникновение специфических аномальных волн маточных сокращений. В сравнении со здоровым эндометрием, у женщин с хроническим эндометритом наблюдается повышение количества В-лимфоцитов, инфильтрирующих как функциональный, так и базальный слои эндометрия, в то время как у здоровых женщин эндометрий претерпевает циклические изменения, в том числе связанные и с изменением процентного соотношений лейкоцитов, однако доля В-лимфоцитов не превышает 1 % от всей популяции лейкоцитов [4]. При развитии хронического эндометрита В-лимфоциты наблюдаются в существенно более высоком процентном соотношении и проникают через железистый эпителий, попадая в просвет желез, при этом часть инфильтрирующих эндометриальных В-клеток может локально дифференцироваться в плазматические клетки эндометриальной стромы. Помимо этого, наблюдаются значительные вариации в соотношении макрофагов CD68+, Т-клеток CD8+ и Т-регуляторных клеток Foxp3+; также отмечается изменение в функционировании специфических u NK-клеток (uterine natural killers), биологическая роль которых заключается в регуляции инвазии трофобласта и активации ремоделирования спиральных артерий с вовлечением вневорсинчатого трофобласта [5].

Как и в случае некоторых иных хронических воспалительных заболеваний, в частности при ревматоидном артрите и воспалительных заболеваниях кишечника, при хроническом эндометрите наблюдается избыточная экспрессия интерлейкина IL-1b, интерферона interferon-g и фактора некроза опухолей (TNF-alpha), что, согласно современным литературным данным, может быть ассоциировано с повышением локального биосинтеза в железах эндометрия, объясняя такую характерную для ХЭ гистероскопическую картину, как наличие микрополипов эндометрия [6].

Выраженное негативное влияние ХЭ на процесс имплантации эмбриона объясняется рядом патофизиологических процессов: так, вследствие повышения продукции некоторых подклассов иммуноглобулинов (IgM, IgA1, IgA2, IgG1, and IgG2), в частности IgG2, усиливается продукция мукозальных антител [4]. Учитывая тот факт, что хронический эндометрит в первую очередь обусловлен инфекционными агентами, которые вызывают специфический цитокиновый и лейкоцитарный ответ, подготавливающий матку к борьбе с патогеном, необходимая для успешной имплантации полуаллогенного эмбриона иммуносупрессия сменяется иммунной реакцией, что нарушает процесс имплантации [7]. Помимо этого, наблюдается нарушение эндометриальной васкуляризации: измененная плотность сосудов, утолщение их стенок и тромбоз снижают так называемый «резерв эндометриального кровотока», и, наконец, нарушение специфической «маточной перистальтики» также может ухудшать контакт эмбриона с децидуальной оболочкой по данным некоторых исследований [4, 8].

Очевидно, что хронический эндометрит оказывает многофакторное негативное влияние на сложные иммунные механизмы взаимодействия между эндометрием и эмбрионом, что препятствует адекватной имплантации и провоцирует как бесплодие, так и ранние репродуктивные потери.

Этиопатогенетические особенности. Известно, что основными возбудителями хронического эндометрита являются такие микроорганизмы, как M. genitalium и M. hominis, U. urealyticum, некоторые виды Proteus, Corynebacterium, Gardnerella vaginalis, Klebsiella pneumoniae, Pseudomonas aeruginosa, а также дрожжевые грибы (Saccharomyces

cerevisiae и виды Candida). Помимо вышеперечисленных инфекционных агентов, Mycobacterium tuberculosis также является микроорганизмом, вызывающим специфический гранулематозный хронический эндометрит, который характеризуется плохо сформированными казеозными гранулемами и лимфоидноклеточной инфильтрацией, содержащей плазматические клетки стромы эндометрия [9].

В наиболее современном крупном исследовании Di Gennaro et al. (2025) детально рассмотрены ведущие факторы риска, приводящие к адгезии и колонизации вышеупомянутых микроорганизмов, т. к. очевидно, что наличие таковых в полости матки приводит к развитию хронического эндометрита лишь в ряде случаев, которые характеризуются пониженной резистентностью к инвазии в результате дефицитарного иммунного ответа. Так, к наиболее релевантным факторам риска исследователи относят:

– наличие хронических инфекций (в особенности хронический цистит, рецидивирующие вульвовагинальные инфекции);

– родоразрешение путем кесарева сечения;

– хронические запоры и некоторые иные функциональные заболевания желудочно-кишечного тракта;

– сахарный диабет и другие заболевания, оказывающие негативное влияние на компетентность иммунной системы;

– нерациональное назначение и/или прием антибактериальных препаратов;

– влияние социоэкономических факторов: нерациональное питание, метаболические нарушения, неудовлетворительный доступ к медицинской помощи и др. [10].

Следует отметить, что у большинства женщин с хроническим эндометритом микробиологические исследования (культуральные методы или ПЦР-анализ в реальном времени) выявляют наличие микроорганизмов в эндометрии, однако в отдельных случаях идентифицировать какие-либо микроорганизмы не удается либо микроорганизм не поддается культивированию, что вызывает предположение о возможной аутоиммунной природе заболевания. Эту гипотезу подтверждает и тот общеизвестный факт, что полость матки в физиологических условиях не является стерильной, а заселена множеством микроорганизмов, преимущественно видов Lactobacillus spp. Следовательно, изолированное выделение микроорганизмов из эндометрия далеко не всегда коррелирует с реальным наличием воспалительного процесса, в связи с чем исключительно на основании выявления характерных возбудителей при исследовании материала из полости матки установление диагноза «хронический эндометрит» считается безосновательным.

Также важно учитывать отсутствие достоверной корреляции между колонизацией теми или иными микроорганизмами различных уровней полового тракта: так, при сравнении результатов посевов из эндометрия, влагалища и цервикального канала у женщин с хроническим эндометритом было установлено, что существует статистически значимая разница в выявляемости Streptococcus, Staphylococcus, E. faecalis и U. urealyticum, которые чаще обнаруживались во влагалищных образцах, чем в эндометриальных. При этом как вагинальные, так и эндоцервикальные посевы демонстрируют низкую степень соответствия с результатами эндометриальных посевов: в частности, положительные результаты посевов на Staphylococcus из эндометрия не сопровождались их обнаружением во влагалищных образцах. С другой стороны, наблюдалось 100 % соответствие результатов по Chlamydia между эндометриальными и эндоцервикальными посевами. В отличие от этого, в большинстве случаев, когда были получены положительные результаты на Ureaplasma и дрожжевые грибы, эти микроорганизмы также обнаруживались на влагалищном уровне [7].

Необходимо учитывать и тот факт, что бактериологические посевы выявляют лишь те микроорганизмы, которые способны расти в стандартных культуральных условиях, в связи с чем в ряде случаев при гистологически подтвержденном хроническом эндометрите результаты эндометриальных посевов были отрицательными, что объясняется либо наличием иных микроорганизмов (вирусов или некультивируемых бактерий), либо влиянием аутоиммунных факторов [7].

Как отмечалось выше, лишь колонизации микроорганизмами недостаточно для развития хронического эндометрита при отсутствии последующих звеньев

патогенетической цепи. Так, существенное влияние оказывает дисрегуляция цитокинов: инфекционные агенты вызывают локальные патологические изменения вследствие нарушения секреции паракринных факторов, кроме того, эндотелий микрососудов эндометрия играет ключевую роль, опосредуя вовлечение лейкоцитов в патологический процесс. В частности, при хроническом эндометрите были выявлены следующие пути:

– подавление экспрессии IL-11: это может быть объяснено повышенной регуляцией miR-124-3p, который является негативным модулятором IL-11. В норме IL-11, связываясь с IL-11R alpha, способствует инвазии трофобласта, индуцируя экспрессию молекул адгезии в эпителии эндометрия. Кроме того, IL-11 играет ключевую роль в децидуализации, способствуя прогестерон-индуцированной децидуализации стромальных клеток эндометрия, а также в васкуляризации эндометрия, стимулируя ангиогенез и ремоделирование материнских сосудов [7];

– снижение экспрессии CCL-4 – хемокина, привлекающего NK-клетки и макрофаги, чья активность важна для имплантации, так как они продуцируют ангиогенные факторы, включая VEGF, способствующий ремоделированию спиральных артерий. CCL-4 может также нести ответственность за рекрутинг uNK-клеток из плазматических NK-клеток;

– повышение экспрессии IGFBP-1, уровень которого в норме возрастает при децидуализации. IGFBP-1 является негативным модулятором инвазии трофобласта и, вероятно, регулятором децидуализации, модулируя взаимодействие между эмбрионом и децидуальной оболочкой;

– повышение уровня IL-17 и снижение уровней IL-10 и TGF-β1 по сравнению со здоровым эндометрием: как известно, IL-10 и TGF-β1, секретируемые Treg-клетками, являются противовоспалительными модуляторами, и их снижение свидетельствует о нарушении иммуносупрессии и рекрутинга uNK-клеток [7].

В результате гиперэкспрессии цитокинов в эндометрии формируется новая микросреда, основная цель которой смещается от обеспечения имплантации к иммунной защите против экзогенных агентов. В нормальном эндометрии В-клетки обнаруживаются в строме, но отсутствуют в поверхностном эпителии, железистом эпителии и просветах желез. При ХЭ В-клетки рекрутируются в функциональный слой, а единичные клетки могут обнаруживаться между эпителиальными клетками и внутри просветов желез. В отличие от этого распределение Т-клеток, NK-клеток, макрофагов и нейтрофилов не отличается от такового в неизмененном эндометрии. Это позволяет предположить, что воспалительный процесс при ХЭ опосредован преимущественно В-клеточным ответом. Более того, ХЭ характеризуется специфическим профилем экспрессии иммуноглобулинов: в эндометрии при ХЭ отмечается более высокая плотность Ig-несущих стромальных клеток по сравнению с физиологическим эндометрием; повышенная плотность IgM+, IgA1+, IgA2+, IgG1+ и IgG2+ клеток, причем IgG2 являются наиболее преобладающим и специфичным классом иммуноглобулинов при ХЭ. Важно отметить, что IgG2 представляет собой основной эффекторный иммуноглобулин, направленный против капсульных полисахаридных антигенов бактерий. Такая уникальная экспрессия подклассов иммуноглобулинов при ХЭ, вероятно, является результатом локальной продукции плазматическими клетками эндометрия в ответ на инфекционный триггер.

Также наблюдаются некоторые принципиальные изменения васкуляризации, среди которых отмечается пролиферация и отек эндотелия, гиалинизация сосудистой стенки вплоть до полной окклюзии, тромбоз мелких сосудов, фибриноидная дегенерация. Согласно данным литературы, в 85,7 % случаев сосудистые изменения были ассоциированы с ХЭ, тогда как ХЭ без сосудистых изменений наблюдался лишь в 7,3 % случаев, при этом отдельно отмечено, что данные сосудистые изменения практически идентичны сосудам, питающим полипы эндометрия [7].

Диагностические сложности. К наиболее существенному затруднению в аспекте диагностики следует отнести отсутствие единого общепринятого мнения касательно диагностических критериев хронического эндометрита: так, недавний систематический обзор и метаанализ под авторством Huang et al. (2020) продемонстрировал детальное изучение данной проблемы, критически отметив значительные расхождения в диагностических критериях. Среди 12 исследований, включенных в метаанализ

(1 исследование «случай-контроль», 5 ретроспективных и 6 проспективных исследований), применялось шесть различных диагностических критериев ХЭ, в связи с чем авторы призвали к разработке единых диагностических стандартов для хронического эндометрита [11].

Безусловно, несмотря на существующую вариативность интерпретации, именно гистопатологическое исследование остается золотым стандартом диагностики хронического эндометрита. Так, основные патоморфологические признаки включают:

– отек слизистой поверхности эндометрия;

– отделение эпителиальных клеток от стромы;

– повышенную плотность стромальных клеток;

– инфильтрацию стромы плазматическими клетками [12].

При этом, как известно, именно наличие плазматических клеток в строме является наиболее специфичным и чувствительным диагностическим критерием. Типичные плазматические клетки при ХЭ характеризуются крупными размерами, высоким ядерно-цитоплазматическим соотношением, базофильной цитоплазмой и гетерохроматиновым рисунком типа «спицевого колеса» [8]. Однако традиционная окраска гематоксилином и эозином (H&E), как и иммуногистохимическое окрашивание на CD138 (синдекан-1) имеют ограничения в диагностике ХЭ, среди которых:

– зависимость от качества образцов эндометрия;

– вариабельность окрашивания;

– субъективность интерпретации;

– отсутствие стандартизации сроков забора материала в течение менструального цикла;

– неясная клиническая значимость минимальной инфильтрации плазматическими клетками [8].

В 2019 году после систематического анализа предыдущих исследований и достижения консенсуса методом Delphi (Delphi Consensus) Международная рабочая группа по стандартизации диагностики хронического эндометрита установила конкретные диагностические критерии, согласно которым гистологический диагноз требует наличия от 1 до 5 плазматических клеток стромы эндометрия (ESPC) в поле зрения при большом увеличении или скоплений менее 20 ПСЭ, выявляемых при окрашивании на CD138 [13].

В то же время Liu и соавт. (2020) разработали балльную систему гистероскопической диагностики ХЭ с элементом анамнестической оценки, включающую следующие критерии:

– диффузная гиперемия – 4 балла;

– точечные кровоизлияния – 2 балла;

– очаговая гиперемия – 2 балла;

– расширенные сосуды эндометрия – 2 балла;

– микрополипы – 1 балл;

– полипы – 1 балл;

– наличие повторных неудач внутриматочной инсеминации в анамнезе – 2 балла.

Так, максимальный возможный балл в данной шкале составляет 14, а оптимальный порог диагностики ХЭ – 2 балла и более (определен по анализу ROC-кривой и индексу Юдена). Тем не менее, несмотря на удобство применения в практической работе, авторы отмечают и ограничения метода, к которым относятся: субъективность оценки оператора, зависимость от качества оборудования, отсутствие возможности использовать данную методику в качестве замены классического гистопатологического исследования. Авторы подчеркивают, что максимальная диагностическая точность достигается при комбинации с гистологическим анализом, так как предложенная система представляет собой попытку стандартизации, но требует дальнейшей валидации в клинической практике) [14].

По данным Hosseini et al. (2024), следующие гистероскопические признаки, наблюдаемые в фолликулярную фазу менструального цикла, следует считать диагностическими для ХЭ:

– микрополипоз эндометрия (выпячивания размером 1–2 мм от поверхности эндометрия);

– стромальный отек, при котором эндометрий выглядит утолщенным и бледным в фолликулярную, а не в секреторную фазу цикла;

– очаговые участки гиперемии эндометрия с четкими неровными границами;

– обширные зоны гиперемированного эндометрия с белыми центральными точками (т. н. «strawberry pattern») [14].

И, наконец, учитывая современные тенденции в развитии медицины, важно рассматривать и инновационные технологии: так, некоторые молекулярные методы открывают новые перспективы для диагностики хронического эндометрита. Преимущество микробного анализа, основанного на секвенировании нового поколения 16S рибосомальной субъединицы и/или целенаправленной ПЦР в реальном времени, заключается в возможности идентификации как культивируемых, так и некультивируемых патогенных микроорганизмов, ассоциированных с хроническим эндометритом. Однако требуются дополнительные исследования, поскольку ложноположительные результаты вследствие контаминации остаются потенциальной проблемой при анализе эндометриальной ткани [8].

Стратегии терапии. К сожалению, в настоящее время ХЭ является одной из нозологий, при попытках лечения которой используется рекордное количество интервенций с недоказанной либо недостаточно доказанной эффективностью, а лечение в абсолютном большинстве случаев назначается эмпирически. В то же время неясны и критерии оценки эффективности терапии. Данная ситуация объясняется тем, что до сих пор отсутствуют общепринятые практические руководства, клинические рекомендации и иные документы, основанные на исследованиях с высоким уровнем доказательности, регламентирующие алгоритм лечения данной патологии.

Тем не менее следует подчеркнуть, что именно антибактериальная терапия остается основой и первой линией лечения хронического эндометрита, в то время как некоторые вспомогательные методы (такие как внутриматочное введение обогащенной тромбоцитами плазмы и др.) не могут заменить антибактериальную терапию и должны назначаться исключительно как адъюванты, направленные на лечение рефрактерных случаев и восстановление функции эндометрия [8].

Как было сказано выше, стандартизированный протокол лечения ХЭ отсутствует, однако многочисленные исследования подтвердили, что антибиотикотерапия эффективно устраняет плазматические клетки в строме, улучшая исходы беременности у пациенток с ХЭ. Тем не менее клиническая практика демонстрирует существенную вариативность в отношении выбора препаратов, длительности лечения, путей введения и возможностей оценки эффективности проведенной терапии.

Согласно рекомендациям CDC (2021), в качестве первой линии терапии следует применять доксициклин 100 мг 2 р/сут ежедневно перорально на протяжении 14 дней, в качестве второй линии терапии возможно рассмотреть назначение комбинации метронидазола 500 мг ежедневно перорально и ципрофлоксацина 400 мг ежедневно перорально в течение 14 дней, однако ряд современных исследований свидетельствует о неуклонном возрастании резистентности к указанным препаратам [15].

Последующие исследования показали, что моксифлоксацин – менее распространенный в клинической практике хинолон – демонстрирует превосходящую активность против возбудителей ХЭ по сравнению с ципрофлоксацином и метронидазолом, что делает моксифлоксацин перспективным вариантом терапии мультирезистентного хронического эндометрита (МР-ХЭ) [10].

Также в литературе предлагается следующий алгоритм выбора лечения:

– терапия первой линии: доксициклин 100 мг 2 раза в сутки, 14 дней;

– терапия второй линии (альтернативные схемы): ципрофлоксацин 500 мг 1 раз в сутки в комбинации с метронидазолом 500 мг 1 раз в сутки, 14 дней;

– офлоксацин 400 мг 1 раз в сутки в комбинации с метронидазолом 500 мг 1 раз в сутки, 14 дней [16].

Также на данный момент проводятся исследования, направленные на изучение потенциального добавления преднизона ацетата 5 мг/сут к стандартной терапии. Так, по результатам исследования Zou et al. (2023) комбинированная пероральная терапия ацетатом

преднизона и доксициклином может рассматриваться как вариант лечения для пациенток с RIF на фоне ХЭ и способствовать улучшению репродуктивных исходов, однако накопленных доказательств недостаточно для того, чтобы внедрять подобное сочетание в рутинную практику [17].

Помимо антибактериальной терапии, возможной перспективой обладает назначение препаратов для коррекции бактериальной флоры и влияния на микробиоту. Так, в исследовании Hiratsuka et al. (2025) предложены следующие варианты коррекции бактериальной флоры:

– пероральный лактоферрин (пребиотик);

– пероральные препараты Lactobacillus (пробиотики);

– вагинальные таблетки Lactobacillus (пробиотики).

В исследовании применялись вагинальные таблетки Lactobacillus (≥2 млрд КОЕ/доза) 1 раз/сутки с месяца перед переносом эмбрионов до подтверждения плодного яйца, что позволило несколько оптимизировать исходы, однако данное исследование обладает существенным ограничением: в исследование были включены всего 73 респондента [18].

Несмотря на волну интереса к аутологичной терапии обогащенной тромбоцитами плазмой (PRP), данная методика продемонстрировала лишь «потенциальную эффективность» в улучшении исходов беременности у пациенток с персистирующим хроническим эндометритом. Предположительный механизм действия включает реконструкцию локального иммунного микроокружения матки для восстановления рецептивности эндометрия за счет модуляции иммунного ответа, опосредованной снижением провоспалительных цитокинов, стимуляции ангиогенеза и улучшения пролиферации и дифференцировки клеток эндометрия. В актуальных научных публикациях подчеркивается, что данный метод может применяться в качестве адъювантного после стандартной антибактериальной терапии [19].

В русскоязычной научной литературе предлагается метод ультразвуковой кавитации с использованием различных дополнительных растворов (хлоргексидин, др.), однако в базах данных типа PubMED отсутствуют иные публикации, за исключением русскоязычных, что свидетельствует о недостаточной изученности подобного рода вмешательств и о нежелательности их рутинного применения.

Заключение. Таким образом, хронический эндометрит остается сложной и актуальной проблемой репродуктивной медицины, несмотря на многолетнюю историю изучения. Отсутствие единых диагностических критериев и стандартизированных протоколов терапии создает значительные трудности в клинической практике. Ключевой вывод заключается в доказанном негативном влиянии ХЭ на фертильность, имплантацию и исходы ВРТ, что обусловлено комплексным нарушением иммунного и молекулярного микроклимата эндометрия. В качестве основы лечения подтверждена эффективность антибактериальной терапии, в то время как адъювантные методы требуют дальнейшего изучения. Устранение существующих пробелов в диагностике и лечении ХЭ является необходимым условием для улучшения репродуктивных исходов.

Литература

1. Kushnir, V. Systemic Inflammation and Autoimmunity in Women with Chronic Endometritis / V. Kushnir [et al.] // American Journal of Reproductive Immunology. – 2016. – Vol. 75, iss. 6. – P. 672–677. – https://doi.org/10.1111/aji.12508.

2. Kimura, F. Review: Chronic endometritis and its effect on reproduction / F. Kimura [et al.] // Journal of Obstetrics and Gynaecology Research. – 2019. – Vol. 45, iss. 5. – P. 951–960. – https://doi.org/10.1111/jog.13937.

3. Veiga, E. Chronic endometritis and assisted reproduction: a systematic review and meta-analysis / E. Veiga [et al.] // Revista Da Associacao Medica Brasileira. – 2023. – Vol. 69, iss. 10. – e20230792. – https://doi.org/10.1590/1806-9282.20230792

4. Pirtea, P. Endometrial causes of recurrent pregnancy losses: endometriosis, adenomyosis, and chronic endometritis / P. Pirtea [et al.] // Fertility and Sterility. – 2021. – Vol. 115, iss. 3. – P. 546–560.

5. Yuye, Li. Evaluation of peripheral and uterine immune status of chronic endometritis in patients with recurrent reproductive failure / Li Yuye [et al.] // Fertility and Sterility. – 2020. – Vol. 113, iss. 1. – P. 187–196.

6. Yasuo, T. Challenges in Clinical Diagnosis and Management of Chronic Endometritis / T. Yasuo, K. Kitaya // Diagnostics (Basel). – 2022. – Vol. 12, iss. 11. – https://doi.org/10.3390/diagnostics12112711

7. Buzzaccarini, G. Chronic endometritis and altered embryo implantation: a unified pathophysiological theory from a literature systematic review / G. Buzzaccarini [et al.] // Journal of Assisted Reproductive Genetics. – 2020. – Vol. 37, iss. 12. – P. 2897–2911. – https://doi.org/10.1007/s10815-020-01955-8.

8. Yan, X. The pathogenesis, diagnosis, and treatment of chronic endometritis: a comprehensive review / X. Yan [et al.] // Front Endocrinol (Lausanne). – 2025. – Vol. 16. – e1603570. – https://doi.org/10.3389/fendo.2025.1603570.

9. Kitaya, K. Bridging the Diagnostic Gap between Histopathologic and Hysteroscopic Chronic Endometritis with Deep Learning Models / K. Kitaya [et. al.] // Medicina (Kaunas). – 2024. – Vol. 60, iss. 6. – e972. – https://doi.org/10.3390/medicina60060972.

10. Di Gennaro, F. Chronic Endometritis and Antimicrobial Resistance: Towards a Multidrug-Resistant Endometritis? An Expert Opinion / F. Di Gennaro [et al.] // Microorganisms. – 2025. – Vol. 13, iss. 1. – e197. – https://doi.org/10.3390/microorganisms13010197.

11. Huang, W. Variation of diagnostic criteria in women with chronic endometritis and its effect on reproductive outcomes: A systematic review and meta-analysis / W. Huang [et al.] // J Reprod Immunol. – 2020. – Vol. 140. – e103146. – https://doi.org/10.1016/j.jri.2020.103146.

12. Liu, Y. Endometrial microbiota in infertile women with and without chronic endometritis as diagnosed using a quantitative and reference range-based method / Y. Liu [et al.] // Fertil Steril. – 2019. – Vol. 112, iss. 4. – P. 707–717. – https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2019.05.015.

13. Cicinelli, E. Chronic Endometritis, a Common Disease Hidden Behind Endometrial Polyps in Premenopausal Women: First Evidence From a Case-Control Study / E. Cicinelli [et al.] // J Minim Invasive Gynecol. – 2019. – Vol. 26, iss. 7. – P. 1346–1350. – https://doi.org/10.1016/j.jmig.2019.01.012.

14. Hosseini, S. Prevalence of chronic endometritis in infertile women undergoing hysteroscopy and its association with intrauterine abnormalities: A Cross-Sectional study / S. Hosseini [et al.] // JBRA Assist Reprod. – 2024. – Vol. 28, iss. 3. – P. 430–434. – https://doi.org/10.5935/1518-0557.20240011.

15. Centers for disease control and prevention. sexually transmitted infections treatment guidelines / centers for disease control and prevention, USA // Published on the official website. – 2021. – Available at: https://www.cdc.gov/std/treatment-guidelines/STI-Guidelines-2021.pdf. – Accessed September 12, 2025.

16. Singh, N. Endometritis – Diagnosis, Treatment and its impact on fertility – A Scoping Review / N. Singh, A. Sethi // JBRA Assist Reprod. – 2022. – Vol. 26, iss. 3. – P. 538–546. – https://doi.org/10.5935/1518-0557.20220015.

17. Zou, Y. Low dosage of prednisone acetate combined with doxycycline in the treatment of chronic endometritis in patients with repeated implantation failure / Y. Zou [et al.] // Am J Reprod Immunol. – 2023. – Vol. 89, iss. 6., e13713. – https://doi.org/10.1111/aji.13713.

18. Hiratsuka, D. Comparison of diagnostic tests for chronic endometritis and endometrial dysbiosis in recurrent implantation failure: Impact on pregnancy outcomes / D. Hiratsuka [et al.] // Sci Rep. – 2025. – Vol. 15. – E8272. – https://doi.org/10.1038/s41598-025-92906-9.

19. Chen, X. Intrauterine infusion of autologous platelet-rich plasma modulates endometrial immune status and improves pregnancy outcomes in patients with persistent chronic endometritis / X. Chen [et al.] // Front Immunol. – 2025. – Vol. 16, e1528522. – https://doi.org/10.3389/fimmu.2025.1528522.

CHRONIC ENDOMETRITIS: AN EVIDENCE-BASED MEDICINE PERSPECTIVE

Zhukovskaya S.V.

Educational Enterprise «Belarusian State Medical University», Minsk, Republic of Belarus

Chronic endometritis (CE) is a common yet understudied disease characterized by chronic, low-grade, and often asymptomatic inflammation. Despite a long history of research, CE remains a diagnostic and therapeutic challenge in modern reproductive medicine, particularly in the context of impaired fertility. This review aims to systematize current data on chronic endometritis from the perspective of evidence-based medicine and highlights key aspects of its prevalence, impact on reproductive function, etiopathogenesis, diagnostic criteria, and treatment strategies. An analysis of modern scientific publications and clinical studies on chronic endometritis, with a focus on systematic reviews and meta-analyses, was conducted.

It has been established that the prevalence of CE varies widely (0.2–46 %), reaching its peak among women with infertility, repeated implantation failure (14–67.5 %), and recurrent pregnancy loss (9.3–67.6 %). CE is proven to be associated with a significant reduction in clinical pregnancy and live birth rates in ART (Assisted Reproductive Technology) programs. The pathogenesis of the disease involves complex immunological disturbances: stromal infiltration by

plasma cells, cytokine dysregulation (increased IL-1β, IFN-γ, TNF-α, IL-17; decreased IL-10, TGF-β1), altered immunoglobulin profile (dominance of IgG2), and impaired endometrial vascularization. The main etiological agents are opportunistic bacteria (mycoplasma, ureaplasma, etc.); however, the key role is played not by the mere presence of microorganisms per se, but by the dysregulation of the immune response. The "gold standard" for diagnosis remains histological examination with the identification of plasma cells, although variability in diagnostic criteria persists. The cornerstone of treatment is antibacterial therapy (doxycycline, combinations of fluoroquinolones with metronidazole), while adjuvant methods (intrauterine administration of platelet-rich plasma, probiotics) demonstrate some therapeutic potential but require further investigation.

Keywords: chronic endometritis, etiopathogenesis, antibacterial therapy, fertility.

Поступила 29.09.2025

УДК 618.3-06:616.63-008.87
https://doi.org/10.63030/2307-4795/2025.18.A.14

УРОСЕПСИС ВО ВРЕМЯ БЕРЕМЕННОСТИ

Капора Т.Ч.[1], Курлович И.В.[1], Бурьяк Д.В.[2], Виктор С.А.[1], Зубовская Е.Т.[1], Демидова Р.Н.[1]

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

Резюме. В рамках ретроспективного анализа были изучены истории родов 13 беременных женщин с уросепсисом и 124 женщин с острым пиелонефритом без септических осложнений. Установлены факторы, ассоциированные с развитием уросепсиса во время беременности, такие как наличие мочекаменной болезни, пороков мочеполовой системы, хронических заболеваний ЛОР-органов и дыхательной системы. Также у беременных с уросепсисом наблюдались статистически значимые различия по данным лабораторного обследования при госпитализации в стационар, включая снижение эритроцитов, гематокрита, общего белка, тромбоцитов. Упрощенный лейкоцитарный индекс по Островскому при госпитализации ≥6,5 является информативным маркером уросепсиса (ОШ 8,9; 95 % ДИ 3,0–26,0). Полученные результаты позволяют выделить прогностические факторы, способствующие ранней идентификации группы риска по развитию уросепсиса и оптимизации акушерско-урологической тактики.

Ключевые слова: уросепсис, беременность, пиелонефрит, сепсис, лейкоцитарный индекс по Островскому.

Введение. Сепсис представляет собой неотложное медицинское состояние, зависящее от времени, возникающее вследствие нарушенного ответа организма на инфекцию и сопровождающееся полиорганной недостаточностью и крайне высоким риском летального исхода. Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ) определила материнский сепсис как «жизнеугрожающую патологию с органной недостаточностью, возникающую вследствие инфекции во время беременности, родов, после аборта или в послеродовом периоде», что соответствует критериям сепсиса, применяемым к небеременным пациентам с 2016 года [1].

По данным мировой статистики за 2019 год, уровень материнской смертности, связанной с сепсисом и инфекциями, составил 12,44 случая смерти на 100 000 живорождений, примерно 80 % смертей произошли в странах с низким и средним уровнем дохода [2]. Тем не менее в Соединенных Штатах Америки сепсис занимает второе место среди причин материнской смертности, а в Великобритании он ассоциируется с 25 % всех

случаев летального исхода у беременных [3]. Инфекции мочевых путей, в первую очередь пиелонефрит, являются одной из наиболее частых причин сепсиса во время беременности. По данным различных исследований, вклад инфекций мочевыводящих путей в структуру материнского сепсиса составляет от 12 до 25 % случаев [4, 5].

Специфические для беременности факторы, такие как застой мочи вследствие прогестерон-опосредованного расслабления гладкой мускулатуры, механическая компрессия мочеточников увеличенной маткой и изменения иммунной регуляции, способствуют восходящему распространению инфекции мочевых путей (ИМП), повышают риск ее прогрессирования до сепсиса и затрудняют их лечение [6, 7]. Наиболее выраженные изменения со стороны мочевых путей наблюдаются во втором триместре, когда гидронефроз достигает максимума [8]. Следует подчеркнуть, что пациент может перейти от почти безобидного состояния к тяжелому сепсису за очень короткое время [9]. Во многих случаях уросепсис связан с осложняющими факторами (обструкция мочевых путей, мочекаменная болезнь, абсцессы почек) [10].

Основным возбудителем как при неосложненных ИМП, так и при уросепсисе во время беременности остается Escherichia coli (E. Coli), его доля в развитии уросепсиса составляет 57–70 % [11–15]. Klebsiella pneumoniae занимает второе место по распространенности среди возбудителей уросепсиса, демонстрируя более высокую представленность в группе уросепсиса и являясь причиной от 6,8 % до 24,6 % случаев. Далее следуют другие грамотрицательные микроорганизмы, такие как Pseudomonas aeruginosa, Proteus mirabilis и Enterobacter cloacae, а также грамположительные бактерии, включая Streptococcus agalactiae (группа B), Enterococcus faecalis и Staphylococcus aureus [12, 15, 16].

В контексте уросепсиса E. coli остается наиболее часто выделяемым микроорганизмом, однако наблюдается значительное увеличение распространенности мультирезистентных и высоковирулентных штаммов. Современные молекулярные исследования показали, что уропатогенные штаммы E. coli, ассоциированные с уросепсисом (UPEC), обладают уникальными профилями вирулентности, включая повышенную экспрессию генов, кодирующих адгезины (например, автотранспортер UpaG), системы захвата железа (аэробактин, белок Iha) и другие факторы, способствующие инвазии в кровоток и уклонению от иммунного ответа [17, 18]. Протеомные и метаболомные исследования дополнительно выявили, что эти штаммы экспрессируют повышенные уровни белков и метаболитов, ассоциированных с повышенной выживаемостью и патогенностью в организме хозяина, включая коэнзим Q10, пектиназу и регуляторные белки PhoP и CpxR [18]. Также сообщается о полимикробных инфекциях, составляющих до 15 % случаев материнской смертности от сепсиса, с участием как грамположительных, так и грамотрицательных микроорганизмов [19].

Особое внимание заслуживает тот факт, что риск неонатального сепсиса возрастает при наличии у матери ИМП, вызванной высоко вирулентными или резистентными штаммами, особенно в условиях кесарева сечения [17].

Клиническая картина уросепсиса при беременности варьирует и может включать лихорадку, тахикардию, гипотонию, изменение психического состояния и признаки органной дисфункции, такие как острая почечная недостаточность или дыхательные нарушения [6, 7, 20]. Боль в поясничной области и болезненность в зоне костовертебрального угла являются распространенными симптомами и помогают локализовать инфекционный процесс в верхних отделах мочевыводящих путей, но они могут отсутствовать в ряде клинических случаев. Физиологические изменения, характерные для беременности, способны маскировать или имитировать ранние признаки сепсиса, что затрудняет своевременное выявление [21].

С 2016 года диагностика сепсиса основана на критериях Sepsis-3, включающих шкалы SOFA и qSOFA, которые оценивают степень органной дисфункции [22]. qSOFA включает:

– частоту дыхания ≥22/мин;

– изменение психического статуса;

– систолическое АД ≤100 мм рт. ст.

Общество акушерской медицины Австралии и Новой Зеландии в свою очередь больше не рекомендует использовать шкалу qSOFA для диагностики сепсиса во время беременности из-за низкой чувствительности и ограниченной применимости в акушерской практике [21]. Вместо этого акцент смещается на клиническую настороженность, тщательную оценку состояния у постели пациента и использование специализированных систем раннего оповещения, адаптированных к измененной физиологии беременности [20, 21].

Несмотря на известность проблемы уросепсиса, на сегодняшний день отсутствуют простые для применения и хорошо валидированные в условиях практического здравоохранения прогностические шкалы или наборы критериев для стратификации риска беременных с пиелонефритом.

Восстановление нормального пассажа мочи и дренирование абсцессов являются одним из 4 ключевых моментов лечения уросепсиса наряду с ранней диагностикой уросепсиса, ранней эмпирической внутривенной антибактериальной терапией и поддержанием функции жизненно важных органов, согласно рекомендациям Европейской ассоциации урологов [23].

Выбор эмпирической антибактериальной терапии должен производиться с учетом данных региональной антибактериальной резистентности и клинический рекомендаций [24]. При получении результатов бактериологического исследования лечение может быть скорректировано. В большинстве случаев положительная реакция на лечение должна проявиться в течение 24–48 часов. Плохой ответ может свидетельствовать о неправильном выборе антибиотиков, полимикробных инфекциях, атипичных инфекциях, гидронефрозе, обструктивном пиелонефрите (нефрокальциноз, действующий как инфекционный очаг, обструктивные поражения мочевыводящих путей, мочекаменная болезнь), осложнениях, таких как перинефральный абсцесс или эмфизематозная ИМП.

Уросепсис у беременных женщин представляют собой серьезную угрозу для матери и плода. Наиболее значимыми осложнениями для женщины являются септический шок, острая респираторная недостаточность (2–8 %), обусловленная эндотоксическим повреждением альвеол и проявляющаяся отеком легких или острым респираторным дистресс-синдромом, диссеминированное внутрисосудистое свертывание, а также острое повреждение почек [24, 25].

Radu et al. (2023) установили, что у пациенток с уросепсисом повышен риск преждевременного разрыва плодных оболочек (сОШ 5,59, 95 % ДИ 2,02–15,40, $p<0,001$) и преждевременных родов (сОШ 2,47, 95 % ДИ 1,15–5,33, $p=0,02$) [15].

Цель работы – выделить факторы, ассоциированные с развитием уросепсиса у беременных женщин с острым пиелонефритом.

Материалы и методы. Проведен ретроспективный анализ историй родов 13 женщин с уросепсисом (основная группа – ОГ) в сравнении с 124 женщинами с острым пиелонефритом во время беременности без развития данных септических осложнений (группа сравнения – ГС), родоразрешенных в РНПЦ «Мать и дитя». Критериями исключения были женщины с многоплодной беременностью, хронической болезнью почек (ХБП), трансплантированной почкой. Проводили оценку возраста, антропометрических данных, соматических заболеваний, данных лабораторного и инструментального обследования, в том числе определяли упрощенный лейкоцитарный индекс по Островскому (далее – упрощенный ЛИИ по Островскому), который рассчитывался по формуле (незрелые гранулоциты + нейтрофилы) / (лимфоциты + моноциты + + эозинофилы + базофилы).

Статистический анализ проводился с использованием статистической программы «STATISTICA 10». При распределении данных, применялись непараметрические методы описательной статистики: определяли медиану (Me) и интерквартильный размах (Q1–Q3), абсолютное число (долю) – абс. число (%). Для сравнения двух независимых выборок с количественными показателями использовали непараметрический критерий Манна – Уитни (U). Для сравнения качественных показателей в группах использовали критерий Хи-квадрат (χ^2), двусторонний критерий Фишера. При статистически значимых различиях

проводился расчет отношения шансов (ОШ) с 95 % доверительным интервалом (95 % ДИ). Статистически значимыми принимали различия при p<0,05.

Результаты и их обсуждение. Возраст женщин в исследуемых группах был сопоставим и составил 28 (23–33) лет в ОГ и 28 (24–33) – в ГС, p=0,496. Были выявлены статистически значимые различия в семейном положении: у 5 (38,5 %) женщин ОГ и у 20 (16,1 %) женщин ГС брак был не зарегистрирован или женщины были одиноки, p=0,048. Индекс массы тела у беременных женщин также имел статистически значимые различия: в ОГ он составил 20,1 (18,5–23,8) кг/м^2, в ГС – 23,4 (20,4–26,8) кг/м^2, p=0,021. При анализе соматической патологии показатели заболеваемости ЛОР-органов и дыхательной системы существенно различались: в ОГ 7 (53,9 %) женщин имели данные заболевания, в ГС – 22 (17,8 %), p=0,002.

Развитию воспалительного процесса в почках способствуют мочекаменная болезнь и пороки развития мочевой системы, которые приводят к нарушению уродинамики верхних мочевых путей и гемодинамики в почках, а также ухудшают выведение из почек инфекционных агентов. В анализируемых группах различия достигли уровня статистической значимости по наличию камней мочевыделительной системы: у 7 (53,9 %) женщин ОГ и 29 (23,3 %) ГС визуализировались камни по данным ультразвукового исследования, p=0,017. Врожденные аномалии мочевыделительной системы выявлены в 3 (23,1 %) случаях ОГ и 10 (8,1 %) ГС, p=0,078, при этом сочетание пороков мочевой и половой систем имело место в 2 (15,4 %) и 3(2,4 %) случаях в анализируемых группах, p=0,017.

Дебют пиелонефрита во время беременности отмечался чаще во 2 триместре в 2 группах: в 23 (20–26) недели в ОГ и в 22 (16–30) недели в ГС. Возникновению пиелонефрита часто предшествовали изменения в общем анализе мочи в 1 триместре беременности: повышенное количество лейкоцитов в 71,4 % ОГ и 35,8 % ГС, p=0,102, наличие бактерий в общем анализе мочи в 71,4 % ОГ и 29,5 % ГС, p=0,034.

Развитие уросепсиса происходило в сроке 28 (24–30) недель беременности. У женщин основной группы в 4 (30,8 %) случаях развилась полиорганная недостаточность, в 3 (23,1 %) случаях – септический шок, а также по 1 (7,7 %) случаю наблюдались ДВС-синдром и острый респираторный дистресс-синдром. Во всех случаях в ОГ проводилось стентирование мочеточников и/или нефростомия, в ГС данные вмешательства проводились 24 (19,3 %) женщинам, p<0,001. В 2 случаях с уросепсисом развился острый гнойный пиелонефрит: в одном из случаев дополнительно к нефростомии была проведена декапсуляция почки, а во втором случае при наличии множественных карбункулов почки была выполнена нефрэктомия в сроке беременности 28 недель.

Основные осложнения беременности в анализируемых группах представлены в таблице 1.

Таблица 1 – Осложнения беременности у женщин в анализируемых группах, абс. (%)

Осложнения беременности	Основная группа, n=13	Группа сравнения, n=124	p
Анемия, из них: средней и тяжелой степени	8 (61,5 %) 7 (53,8 %)	73 (58,9 %) 3 (2,4 %)	0,852 <0,001
Угрожающий выкидыш	4 (30,8 %)	44 (35,5 %)	0,734
Угрожающие преждевременные роды	1 (7,7 %)	7 (5,6 %)	0,764
Истмико-цервикальная недостаточность	2 (15,4 %)	15 (12,1 %)	0,732
Хроническая фетоплацентарная недостаточность	2 (15,4 %)	44 (35,5 %)	0,144
Задержка развития плода	2 (15,4 %)	7 (5,7 %)	0,177
Холестатический гепатоз	1 (7,7 %)	3 (2,4 %)	0,282
Гестационный сахарный диабет	2 (15,4 %)	7 (5,7 %)	0,177
Гестационная артериальная гипертензия	0	11 (8,9 %)	0,262
Преэклампсия	0	6 (4,9 %)	0,282
Многоводие	0	3 (2,4 %)	0,570
Маловодие	0	7 (5,7 %)	0,379

Анализируемые группы были сопоставимы по развитию анемии во время беременности: у 8 (61,5 %) женщин ОГ и у 73 (58,9 %) ГС, p=0,852, но наблюдалось статистически значимое увеличение анемии средней и тяжелой степени у женщин ОГ – у 7 (53,8 %) женщин в сравнении с 3 (2,4 %) женщинами ГС, p<0,001. В 6 (46,2 %) случаях в ОГ и в 1 (0,8 %) в ГС проводилась гемотрансфузия во время беременности, p<0,001. Развитие анемии при пиелонефрите во время беременности развивается в результате гемолиза эритроцитов под воздействием липополисахаридов, высвобождаемых из стенок бактерий, а также подавления эритропоэза под влиянием воспалительных цитокинов и острофазных белков, в меньшей степени в результате дефицита железа, снижения усвоения необходимых для кроветворения веществ, таких как витамин B12 и фолиевая кислота, а в тяжелых случаях – нарушения выработки эритропоэтина почками.

Также были проанализированы данные лабораторного обследования при госпитализации беременных в стационар с острой инфекцией почек, статистически значимые отличия представлены в таблице 2.

Таблица 2 – Данные лабораторного обследования в анализируемых группах при госпитализации беременных в стационар с острой инфекцией почек, имеющие статистически значимые различия

Показатель	Основная группа, n=13	Группа сравнения, n=124	p
Эритроциты, 10^{12}/л	3,19 (2,7–3,6)	3,8 (3,6–4,1)	0,001
Гемоглобин, г/л	96 (84–105)	113 (104–122)	<0,001
Гематокрит, %	29,4 (22,0–32,0)	33,9 (31,0–35,7)	0,010
Тромбоциты, 10^{9}/л	147 (119–210)	221 (195–267)	0,002
Палочкоядерные нейтрофилы, %	21 (10–47)	6 (4–10)	0,001
Лимфоциты, %	8 (6–13)	21 (14–26)	<0,001
Общий белок, г/л	53 (46–59)	65 (61–70)	<0,001

Согласно данным, представленным в таблице 2, выявлены статистически значимые различия по уровню общего белка при поступлении, что связано с потерей его через почки и снижением синтетической функции печени на фоне системного воспаления. Выявлен значительный рост палочкоядерных лейкоцитов и снижение лимфоцитов при поступлении у женщин ОГ, подтверждающие выраженность эндогенной интоксикации. В связи с этим нами рассчитан упрощенный ЛИИ по Островскому, в ОГ он составил 6,32 (3,76–10,11), в ГС – 2,57 (1,86–4,00), p<0,001. Уровень С-реактивного белка в ОГ был выше – 97,1 (27,8–171) мг/л, чем в ГС – 39,8 (7,3–98,4) мг/л, но различия не были статистически значимыми, p=0,203. Прокальцитонин является надежным маркером сепсиса, при поступлении данный показатель был доступлен для анализа только в 4 случаях ОГ и составил 1,34 (0,9–3,1) нг/мл. Анализируемые группы различались по уровню эритроцитов, гемоглобина и тромбоцитов при поступлении. Тромбоцитопения при сепсисе обусловлена преимущественно периферическим потреблением тромбоцитов вследствие их активации, хемотаксиса, секвестрации в микроциркуляторном русле, а также взаимодействием с нейтрофилами и образованием NET (внеклеточных ловушек нейтрофилов), что усиливает воспалительный ответ [25].

Для анализа ультразвукового исследования почек были доступны данные 8 женщин ОГ и 89 женщин ГС. Обращает на себя внимание, что в большинстве случаев при пиелонефрите во время беременности в связи с анатомическими особенностями поражалась правая почка, в то время как при уросепсисе значительно чаще наблюдалось двустороннее увеличение чашечно-лоханочной системы: в 7 (87,5 %) случаях ОГ и в 23 (26,5 %) случаях ГС, p=0,001. Также в ОГ отмечалось увеличение эхогенности паренхимы почек: у 2 (33,3 %) женщин ОГ и у 6 (7,6 %) ГС, но различия не достигли статически значимых различий, p=0,096.

Выделены следующие прогностические факторы развития уросепсиса во время беременности:

1. Семейное положение: незамужем или одинокая; ОШ 3,25, 95 % ДИ 1,16–9,4 (p=0,048),

2. Хронические заболевания ЛОР-органов и дыхательной системы; ОШ 5,61, 95 % ДИ 1,97–14,85 (p=0,002),

3. Камни мочевыделительной системы; ОШ 3,82, 95 % ДИ 1,38–10,62 (p=0,017),

4. Сочетание пороков мочевой и половой систем; ОШ 7,33, 95 % ДИ 2,18–24,67 (p=0,017),

5. Двустороннее увеличение чашечно-лоханочной системы; ОШ 19,48, 95 % ДИ 2,51–151,25 (p=0,011),

6. Уровень общего белка при поступлении 58,8 г/л и менее; ОШ 44,3, 95 % ДИ 5,7–346, (p<0,001),

7. Уровень палочкоядерных лейкоцитов при поступлении 13 % и более; ОШ 11,9, 95 % ДИ 3,4–41,3 (p=0,001),

8. Упрощенный ЛИИ по Островскому 6,5 и более; ОШ 8,9, 95 % ДИ 3,0–26,0 (p<0,001),

9. Уровень гемоглобина при поступлении 98,5 и менее; ОШ 12,7, 95 % ДИ 3,7–44,3 (p<0,001),

10. Уровень тромбоцитов при поступлении 163 и менее; ОШ 29,4, 95 % ДИ 8,8–98 (p=0,002).

Заключение

1. По результатам проведенного исследования выявлены клинические (хронические инфекционные заболевания ЛОР-огранов и дыхательной системы, камни мочевыделительной системы, сочетание пороков мочевой и половой систем), ультразвуковые (двустороннее увеличение чашечно-лоханочной системы) и лабораторные (уровень общего белка, палочкоядерных лейкоцитов, гемоглобина, тромбоцитов) показатели, которые позволяют выделить группу беременных женщин с острым пиелонефритом с высоким риском развития уросепсиса.

2. Рассчитанный упрощенный лейкоцитарный индекс по Островскому является простым в определении и информативным показателем, что позволяет интегрировать его в клиническую практику как надежный фактор, ассоциированный с развитием уросепсиса при значении 6,5 и более (ОШ 8,9, 95 % ДИ 3,0–26,0).

3. Комплексная оценка установленных факторов у женщин с острым пиелонефритом во время беременности позволяет определить группу женщин с высоким риском развития уросепсиса и оптимизировать акушерско-урологическую тактику.

Ограниченный размер выборки (n=13) обусловливает необходимость дальнейших исследований на более широкой группе пациенток для подтверждения полученных данных.

Литература

1. World Health Organization. Statement on Maternal Sepsis; Contract No.: WHO/RHR/17.02; World Health Organization. – Geneva, Switzerland, 2017.

2. Chen, L. The global burden and trends of maternal sepsis and other maternal infections in 204 countries and territories from 1990 to 2019 / L. Chen, Q. Wang, Y. Gao, J. Zhang, S. Cheng, H. Chen [et al.] // BMC Infectious Diseases. – 2021;21:1074.

3. Suggested Citation: Sepsis Alliance. Maternal Sepsis Fact Sheet. – 2024. – https://www.sepsis.org/education/resources/fact-sheets/

4. Knowles, S.J. Maternal sepsis incidence, aetiology and outcome for mother and fetus: A prospective study / S.J. Knowles, N.P. O'Sullivan, A.M. Meenan, R. Hanniffy, M. Robson // BJOG Int. J. Obstet. Gynaecol. – 2015, 122, 663–671.

5. Liu, P. Maternal sepsis in pregnancy and the puerperal periods: a cross-sectional study / P. Liu, X. Zhang, X. Wang, Y. Liang, N. Wei, Z. Xiao, T. Li, R. Zhe, W. Zhao, S. Fan // Front Med (Lausanne). – 2023 May 16;10:1126807.

6. Ali, A., Lamont, R.F. Recent advances in the diagnosis and management of sepsis in pregnancy / A. Ali, R.F. Lamont. – F1000Res. 2019 Aug 30;8:F1000 Faculty Rev-1546.

7. Nieuwoudt, C. Maternal Sepsis / C. Nieuwoudt, S.E. White, R.P. Heine, T.M. Widelock // Clin Obstet Gynecol. – 2024 Sep 1;67(3):589–604.

8. Radu, V.D. Factors Associated with Increased Risk of Urosepsis during Pregnancy and Treatment Outcomes, in a Urology Clinic / V.D. Radu, R.C. Costache, P. Onofrei, L. Antohi, R.L. Bobeica, I. Linga [et al.] // Medicina (Kaunas). – 2023 Nov 8;59(11):1972.

9. Серов, В.Н. Акушерство и гинекология: Клинические рекомендации / В.Н. Серов, Г.Т. Сухих. – М.: ГЭОТАР-Медиа. – 2014. – С.350–367.

10. Bonkat, G., Cai T, Veeratterapillay R, Bruyère F, Bartoletti R, Pilatz A, Köves B, Geerlings SE, Pradere B, Pickard R, Wagenlehner FME // Eur Urol Focus. – 2019. – № 5(1). – С. 5–9.

11. Al-Shahrani, G.S. Frequency of drug-resistant bacterial isolates among pregnant women with UTI in maternity and children's hospital, Bisha, Saudi Arabia / G.S. Al-Shahrani, T.M. Belali // Sci Rep. – 2024 Mar 28;14(1):7397.

12. De Souza, H.D. Bacterial profile and prevalence of urinary tract infections in pregnant women in Latin America: a systematic review and meta-analysis / H.D. De Souza, G.R.M. Diório, S.V. Peres, R.P.V. Francisco, M.A.K. Galletta // BMC Pregnancy Childbirth. – 2023 Nov 8;23(1):774.

13. Urinary Tract Infections in Pregnant Individuals // Obstet Gynecol. – 2023 Aug 1;142(2):435–445.

14. Edyedu, I. The role of pharmacological interventions in managing urological complications during pregnancy and childbirth: A review / I. Edyedu, O.P. Ugwu, C.N. Ugwu, E.U. Alum, V.H.U .Eze, M. Basajja, J.N. Ugwu, F.C. Ogenyi [et al.] // Medicine (Baltimore). – 2025 Feb 14;104(7):e41381.

15. Radu, V.D. Pregnancy outcomes in patients with urosepsis and uncomplicated urinary tract infections-a retrospective study / V.D. Radu, P. Vicoveanu, A. Cărăuleanu, A.M. Adam, A.S. Melinte-Popescu, G. Adam, P. Onofrei [et al.] // Medicina (Kaunas). – 2023 Dec 7;59(12):2129.

16. Al-Shahrani, G.S., Belali, T.M. Frequency of drug-resistant bacterial isolates among pregnant women with UTI in maternity and children's hospital, Bisha, Saudi Arabia / G.S. Al-Shahrani, T.M. Belali // Sci Rep. – 2024 Mar 28;14(1):7397.

17. Angulo-Zamudio, U.A. Virulence-associated genes and antimicrobial resistance patterns in bacteria isolated from pregnant and nonpregnant women with urinary tract infections: the risk of neonatal sepsis / U.A. Angulo-Zamudio, H. Flores-Villaseñor, N. Leon-Sicairos, D. Zazueta-Armenta, F.A. Martínez-Villa, G. Tapia-Pastrana, J. Angulo-Rocha, J. Murillo-Llanes, M.F. Barajas-Olivas, A. Canizalez-Roman // Can J Microbiol. – 2023 Dec 1;69(12):488–500.

18. Krawczyk, B. Uropathogenic escherichia coli associated with risk of urosepsis-genetic, proteomic, and metabolomic studies // B. Krawczyk, P. Wityk, M. Burzyńska, T. Majchrzak, M.J. Markuszewski // Int J Mol Sci. – 2025 Jun 13;26(12):5681.

19. Society for Maternal-Fetal Medicine (SMFM); Shields AD, Plante LA, Pacheco LD, Louis JM; SMFM Publications Committee. Electronic address: pubs@smfm.org. Society for Maternal-Fetal Medicine Consult Series #67: Maternal sepsis // Am J Obstet Gynecol. – 2023 Sep;229(3):B2-B19.

20. Behnia, F. Obstetric sepsis: Clinical pearls for diagnosis and management / F. Behnia, C.I. Omere, C.C. Clifford, L.D. Pacheco // Semin Perinatol. – 2024 Nov;48(7):151975.

21. Bowyer, L. SOMANZ position statement for the investigation and management of sepsis in pregnancy 2023 / L. Bowyer, B.A. Cutts, H.L. Barrett [et al.] //Aust N Z J Obstet Gynaecol. – 2025 Feb;65(1):37–46.

22. Singer, M. The third international consensus definitions for sepsis and septic shock (sepsis-3) / M. Singer, C.S. Deutschman, C.W. Seymour, M. Shankar-Hari, D. Annane [et al.] // JAMA. – 2016 Feb 23;315(8):801–10.

23. EAU Guidelines on urological infections, edition presented at the annual EAU Congress Milan 2023. – ISBN 978-94-92671.

24. Шипицына, Е.В., Хуснутдинова, Т.А., Савичева, А.М., Айвазян, Т.А. // Ж. акуш. и жен. болезн. – 2015. – № 6. – С. 91–104.

25. Серебряная, Н.Б. Тромбоциты в развитии сепсиса, септического шока и синдрома полиорганной недостаточности / Н.Б. Серебряная, П.П. Якуцени // Медицинская иммунология. – 2020. – № 6.

UROSEPSIS DURING PREGNANCY

Kapora T.Ch.[1], Kurlovich I.V.[1], Buryak D.V.[2], Viktor S.A.[1], Zubovskaya E.T.[1], Demidova R.N.[1]

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

A retrospective analysis was conducted on the birth histories of 13 pregnant women diagnosed with urosepsis and 124 women with acute pyelonephritis without septic complications. Factors associated with the development of urosepsis during pregnancy were identified, including

urolithiasis, congenital anomalies of the genitourinary system, and chronic diseases of the ENT organs and respiratory system. Statistically significant differences were observed in laboratory findings upon hospital admission among pregnant women with urosepsis, including decreased erythrocyte count, hematocrit, total protein levels, thrombocyts, and an elevated simplified leukocyte index according to Ostrovsky. These findings highlight prognostic factors that may aid in the early identification of at-risk groups and the optimization of obstetric and urological management strategies.

Keywords: urosepsis, pregnancy, pyelonephritis, sepsis, leukocyte index according to Ostrovsky.

Поступила 30.09.2025

УДК 618.61-073
https://doi.org/10.63030/2307-4795/2025.18.A.15

УЛЬТРАЗВУКОВАЯ ДИАГНОСТИКА СОСТОЯНИЯ ФАСЦИАЛЬНО-МЫШЕЧНЫХ СТРУКТУР В ПОСЛЕРОДОВОМ ПЕРИОДЕ

Корбут И.А., Будюхина О.А.

Учреждение образования
«Гомельский государственный медицинский университет»,
г. Гомель, Республика Беларусь

Резюме. *Обоснование.* Послеродовые изменения структур таза представляют значительный интерес для современного акушерства и гинекологии. Ультразвуковая диагностика позволяет объективно оценить анатомо-функциональное состояние тазовой диафрагмы, однако данные о нормативных показателях толщины симфиза и мышечно-фасциальных структур у женщин в послеродовом периоде остаются ограниченными.

Цель. Провести комплексную оценку ультразвуковых показателей состояния тазового дна у послеродовых женщин с анализом толщины симфиза и фасции в зависимости от возраста, паритета и массы новорожденных.

Методы. Проведено проспективное обследование 136 послеродовых женщин. Анализировались анамнестические данные и результаты ультразвукового исследования таза с измерением толщины симфиза и мышечно-фасциальных структур промежности. Статистическая обработка проводилась с применением методов описательной статистики и корреляционного анализа.

Результаты. Средние значения ширины симфиза составили 0,64±0,19, высота промежности 0,91±0,25 см. Корреляционный анализ подтвердил наличие слабых отрицательных корреляций между возрастом и толщиной симфиза (r=-0,198) и высоты промежности (r=-0,208). Вес ребенка таже оказывает влияние на размеры исследованных структур.

*Заключение***.** Ультразвуковая диагностика структур таза информативна для оценки послеродовых изменений и позволяет выявить отклонения на ранних этапах.

Ключевые слова: симфиз, фасция, послеродовый период, таз, ультразвуковая диагностика.

Введение. Дисфункция тазового дна представляет одну из наиболее актуальных проблем современной гинекологии, значительно влияя на качество жизни женщин репродуктивного возраста [1, 2]. К факторам риска возникновения этой патологии традиционно относят: беременность и роды, особенности конституции женщины, недостаточность параметральной клетчатки, нарушение структуры и функции связочного аппарата, хроническое повышение внутрибрюшного давления, гипоэстрогенемию, системную дисплазию соединительной ткани, нарушение иннервации и кровоснабжения тазового дна, биохимические изменения в тканях промежности, генетическая

обусловленность, дистрофические состояния [3]. В настоящее время используют более широкое понятие «дисфункция тазового дна», которое включает в себя нарушение мочеиспускания и дефекации, хроническую тазовую боль, пролапс гениталий, сексуальную дисфункцию, а также депрессию и социальную изоляцию. Беременность и роды являются основными факторами риска развития несостоятельности мышечно-фасциального аппарата тазовой диафрагмы [1]. По данным различных авторов, частота пролапса тазовых органов среди женщин репродуктивного возраста составляет от 25 до 63 %, при этом 10 % случаев регистрируется у пациенток до 30 лет [2].

Ультразвуковая диагностика состояния тазового дна получила широкое распространение благодаря своей неинвазивности, доступности и высокой информативности [5, 6]. Метод позволяет визуализировать глубокие поддерживающие структуры таза, включая мышцы, поднимающие задний проход, мышцы мочеполовой диафрагмы и фасциальные компоненты [3]. Трансперинеальное ультразвуковое исследование обеспечивает анатомически точное изображение структур тазового дна в режиме реального времени, при этом выполнение его вместе с традиционным ультразвуковым исследованием малого таза у женщин в послеродовом периоде [7, 8].

Лонный симфиз играет ключевую роль в поддержании стабильности тазового кольца и обеспечении нормального функционирования тазовых органов [5]. Нормальная ширина лонного сочленения у небеременных женщин составляет 4–6 мм, а у послеродовых пациентов может увеличиваться до 10 мм без развития патологических состояний. После родов отмечается быстрая динамика уменьшения данных размеров и возращения их к исходным значениям [9, 10, 11].

Фасциальные структуры тазового дна обладают высоким содержанием гладкомышечных элементов, что позволяет им активно участвовать в поддержании континенции [6]. Мышечно-фасциальный аппарат промежности подвергается травматизации при родах, что влияет на их толщину и структуру, однако количественные характеристики этих изменений по данным ультразвукового исследования представлены в литературе фрагментарно. С возрастом происходит ослабление мышечно-фасциального аппарата, связанное с гормональными изменениями и естественными процессами старения соединительной ткани [4, 13].

Цель работы – провести комплексную оценку ультразвуковых показателей состояния структур таза у послеродовых женщин.

Материалы и методы. Проведено проспективное обследование 136 послеродовых женщин, которым было проведено ультразвуковое обследование структур тазового дна в Гомельской областной клинической больнице в период с 2023 по 2025 год. Исследование выполнено в соответствии с принципами Хельсинкской декларации и одобрено локальным этическим комитетом учреждения.

Критериями включения являлись: женщины в послеродовом периоде (3–5 сутки), возраст от 18 до 45 лет, наличие полных данных ультразвукового исследования тазового дна и информированного согласия на проведение исследования. Критериями исключения были: наличие врожденных аномалий развития тазовых органов, онкологические заболевания в анамнезе, также исключались пациенты с тяжелой соматической, акушерской патологией, многоплодной беременностью, оперативными вмешательствами по экстренным показаниям.

Ультразвуковое исследование проводилось с использование аппарата Voluson 730 (General Electric) трансперинеальным доступом с использованием конвексного датчика 2–5 МГц. Измерялись следующие параметры: ширина симфиза (верхняя, средняя, нижняя треть), толщина фасциальных структур тазового дна в миллиметрах – высота промежности. Все измерения выполнялись в состоянии покоя пациентки.

Анализировались следующие анамнестические данные: возраст, количество родов в анамнезе, масса новорожденных при рождении. Пациентки были разделены на возрастные группы: 18–25 лет, 26–34 года, 35 лет и старше. По количеству родов выделены группы: первородящие (1 роды), повторнородящие (2 родов), многорожавшие (3 и более родов).

Статистическую обработку полученных результатов производили при помощи пакета прикладных программ Statistica 8.0 (StatSoft, USA). Для статистической обработки количественных данных применялись методы вариационной статистики Фишера – Стьюдента с определением доли (p %) изучаемого признака и стандартной ошибки доли (S_P %). Для величин, распределение которых по результатам проведенных тестов на нормальность (Шапиро – Уилка и Колмогорова – Смирнова) не соответствовало нулевой гипотезе закона нормального распределения, вычислены медиана и квартили (Me; 25-й – 75-й). Частотный анализ проведен при помощи критерия χ^2. Различия признавали статистически значимыми при $p<0,05$.

Результаты и их обсуждение. В исследование были включены 136 послеродовых женщин. Средний возраст пациенток составил 28,8±5,4 лет (от 18 до 45 лет). Распределение по возрастным группам показало, что наибольшую долю составили женщины 18–24 лет – 45 человек (33,1±4,0 %), а также 25–29 лет – 35 человек (25,7±3,8 %).

Первородящими были 55 женщин (40,4±4,2 %), вторые роды были у 41 (30,2±3,9 %) обследованной, многорожавшими были 40 (29,4±3,9 %) пациенток.

Средняя масса новорожденных при рождении была 3344±515 г (диапазон составил 1400 до 4510 г). Оперативное абдоминальное родоразрешение было у 14 (10,3±2,6 %) человек, показаниями были оперированная матка и осложнения настоящей беременности.

Средняя толщина лобкового симфиза составила 0,64±0,19 см (диапазон 0,32–1,20 см), а высоты промежности – 0,91±0,25 см (диапазон 0,40–1,90 см). Эти показатели соответствуют референсным значениям, описанным в современной литературе [5, 6].

Первородящие женщины демонстрировали большую толщину обеих изучаемых структур по сравнению с повторнородящими. У первородящих толщина симфиза составила 0,66 см против 0,60 см у повторнородящих, а высота промежности была 0,94 см против 0,82 см соответственно. Хотя различия не достигли статистической значимости ($p>0,05$), наблюдаемая тенденция согласуется с данными литературы о том, что наибольшие изменения в структурах тазового дна происходят при первых родах [10, 11].

Корреляционный анализ выявил слабую отрицательную обратную связь между паритетом и высотой промежности ($r=-0.243$), что указывает на прогрессивное истончение этой структуры с увеличением числа родов. Это соответствует результатам крупных исследований, показывающих, что паритет значимо коррелирует с морфологическими изменениями тазового дна. Однако отсутствие выраженной корреляции между паритетом и морфологическими изменениями структур тазового дна может объясняться тем, что возрастной фактор оказывает более значимое влияние на состояние соединительнотканных структур. Этот факт подтверждается данными о том, что дисфункция тазового дна чаще развивается в период менопаузы независимо от акушерского анамнеза

При анализе по возрастным группам была отмечена тенденция к уменьшению толщины обеих структур с увеличением возраста матери.

Толщина симфиза по возрастным группам составила: у обследованных в возрасте 18–25 лет 0,68±0,22 см, в возрасте 26–34 года 0,64±0,15 см, а у пациенток старше 35 лет – 0,56±0,16 см.

Высота промежности у женщин в этих же возрастных группах была 0,95±0,26 см, 0,88±0,23 см и 0,86±0,25 см соответственно. Однако у женщин старше 35 лет чаще было отмечено изменение структуры промежности в виде асимметрии, неоднородных (гипо- и гиперэхогенных) включений по сравнению с молодыми пациентками – 9 (22,0±6,5 %) и 13(13,7±3,5 %) соответственно. Выявление указанных дескрипторов может отражать дегенеративно-дистрофические процессы в тазовой диафрагме.

Корреляционный анализ подтвердил наличие слабых отрицательных корреляций между возрастом и толщиной симфиза ($r=-0,198$) и высоты промежности ($r=-0,208$). Эти результаты согласуются с данными о том, что женщины старше 25 лет имеют в 2,5 раза больший риск снижения силы мышц тазового дна после родов [13]. Возрастные изменения могут быть связаны со снижением эластичности соединительной ткани и замедлением восстановительных процессов [12, 13].

При анализе изучаемых структур у пациенток, рожавших через естественные родовые пути и с оперативным абдоминальным родоразрешением, не было выявлено статистически

значимых различий. Толщина симфиза составила 0,64±0,20 см и 0,63±0,14 см (p=0,866), а высота промежности 0,91±0,25 см и 0,89±0,26 см (p=0,803) соответственно. Это может указывать на преобладающую роль гормональных изменений беременности над механической травмой родов. Повышение уровня релаксина и прогестерона во время беременности приводит к размягчению соединительной ткани независимо от способа родоразрешения. Тем не менее другие исследования показывают, что кесарево сечение может частично защищать от некоторых видов травм тазового дна [14]. Небольшой объем выборки пациентов в нашем исследовании, которым была выполнена операция кесарева сечения, не позволил получить статистически значимые различия.

В крупных многоцентровых исследованиях изучалась корреляция между массой детей при рождении и параметрами тазового дна [15]. В нашем исследовании были получены следующие результаты: при массе ребенка менее 3000 г ширина симфиза была 0,66±0,18 см, высота промежности 0,81±0,17 см, при массе новорожденного 3000–3500 г ширина симфиза 0,64±0,19 см, высота промежности 0,95±0,23 см, а при массе более 3500 г ширина симфиза была 0,63±0,20 см, высота промежности 0,92±0,29 см. Отсутствие более выраженных различий может быть связано с относительно небольшим размером выборки, а в крупных исследованиях показана отрицательная корреляция между массой при рождении и функциональными параметрами тазового дна [15]. В нашем исследовании 8 женщин, родивших крупного новорожденного (более 4000 г), имели ширину симфиза 0,71±0,18 см, а высота промежности была 0,79±0,21 см с гипо- и гинерэхогенными включениями. Эти результаты отражают тенденцию к изменению в структуре мышечно-фасциального компартмента тазового дна как при давлении на диафрагму таза при беременности, так и возможной травматизации при прохождении ребенка по родовым путям.

Полученные данные свидетельствуют о значительной вариабельности ультразвуковых показателей состояния тазового дна у послеродовых женщин. Средние значения толщины симфиза 0,64±0,19 см соответствуют данным литературы о нормальных послеродовых изменениях лонного сочленения [6, 7]. Согласно результатам исследования Scriven U. и соавт., ширина симфиза после родов у женщин колеблется от 4,5 до 5,1 мм, что сопоставимо с нашими результатами.

Заключение. Ультразвуковое исследование тазового дна является высокоинформативным методом оценки послеродовых изменений мышечно-фасциального аппарата тазовой диафрагмы. Выявленные возрастные особенности толщины фасциальных структур свидетельствуют о необходимости дифференцированного подхода к диагностике и профилактике дисфункции тазового дна у женщин различных возрастных групп. Полученные результаты имеют важное практическое значение для планирования профилактических мероприятий и выбора тактики ведения послеродовых пациенток различных возрастных групп.

Результаты исследования показывают, что женщины старше 35 лет требуют особого внимания в отношении состояния структур тазового дна. Рекомендуется включение ультразвукового исследования тазового дна в алгоритм обследования послеродовых пациенток старшей возрастной группы с целью ранней диагностики и профилактики развития пролапса тазовых органов.

Дальнейшие исследования должны быть направлены на изучение динамики изменений ультразвуковых показателей в различные сроки послеродового периода и разработку нормативных значений для различных возрастных групп.

Ультразвуковая оценка структур таза целесообразна для раннего предупреждения осложнений послеродового периода. Полученные показатели могут служить ориентиром для диагностики и лечебной тактики при подозрении на симфизиопатию или повреждение фасций таза.

Литература

1. Силантьева, Е.С. Качество жизни женщин репродуктивного возраста, страдающих недостаточностью мышц тазового дна / Е.С. Силантьева, М.Р. Оразов, М.Б. Хамошина, Р.А. Солдатская // Трудный пациент. – 2021. – Т. 19. – С. 14–17. – https://doi.org/10.24412/2074-1995-2021-1-14-17.

2. Борисенко, В.Г. Гормональные аспекты дисфункции тазового дна / В.Г. Борисенко // Репродуктивное здоровье. – 2023. – № 5. – С. 23–28.
3. Шёльнер, К. Диагностика и лечение акушерских разрывов лобкового симфиза / К.Шельнер // Акушерство, гинекология и репродукция. – 2022. – Т. 16. – № 5. – С. 512–520.
4. Верчун, Н.М. Возрастные изменения структур тазового дна у женщин/ Н.М. Верчун // Современная гинекология. – 2024. – № 3. – С. 67–72.
5. Емельянова, Е.О. Послеродовые изменения лонного сочленения по данным УЗИ / Е.О. Емельянова // Ультразвуковая диагностика. – 2024. – № 2. – С. 45–51.
6. Wozniak, S. Sonographic Evaluations of the Pubic Symphysis at Different Gestational Ages in Singleton Pregnancies / S. Wozniak [et al.] // Diagnostics. – 2025. – № 15. – P. 1156.
7. Seidman, A.J. Postpartum Pubic Symphysis Diastasis / A.J. Seidman, H.M. Heneghan, N.N. Hanna // StatPearls Publishing. – 2025.
8. Qu, E. The ultrasound diagnostic criteria for diastasis recti and its correlation with pelvic floor dysfunction in early postpartum females / E Qu [et al.] // Quant Imaging Med Surg. – 2021. – № 11. – P. 706–716.
9. Beamish, N.F. Impact of postpartum exercise on pelvic floor disorders and return to sport: a systematic review and meta-analysis / N.F. Beamish [et al.] // Br J Sports Med. – 2025. – № 59 (8). – P. 562–570.
10. Cai, S. Clinical value of transperineal ultrasound in evaluating the pelvic floor function of postpartum women / S. Caiet [et al.] // Sci Rep. – 2024. – № 14. – P. 25014.
11. Manzotti, A. What is known about changes in pelvic floor muscle strength and tone in women during pregnancy and the postpartum period? / A. Manzotti [et al.] // Eur J Midwifery. – 2024. – № 8. – P. 23.
12. Chen, P. A study using ultrasound shear-wave elastography to assess the morphology and elasticity of the pubic symphysis and superior pubic ligament during pregnancy / P. Chen [et al.] // Diagnostics. – 2025. – № 15. – P. 1543.
13. Quiroz, L.H. Increasing Age Is a Risk Factor for Decreased Postpartum Pelvic Floor Strength / L.H. Quiroz et al.// Female Pelvic Medicine & Reconstructive Surgery. – 2017. – № 23. – P. 1097.
14. Seidman, A.J. Postpartum Pubic Symphysis Diastasis / A.J. Seidman, K. Carlson // [Updated 2025 May 4]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2025 Jan. – Available from: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK537043.
15. Zhu, J. Association between infant birthweight and pelvic floor muscle strength: a population-based cohort study / J. Zhu, J. Si, L. Zhao, W. Liu // BMC Pregnancy Childbirth. – 2023. – № 19. – P. 266. – https://doi.org/10.1186/s12884-023-05511-x.

ULTRASOUND DIAGNOSTICS OF PELVIC FLOOR CONDITION IN POSTPARTUM WOMEN ANALYSIS OF SYMPHYSIS AND FASCIAL STRUCTURE THICKNESS

Korbut I.A., Budyukhina O.A.

Educational Institution «Gomel State Medical University», Gomel, Republic of Belarus

Background Postpartum changes in pelvic floor structures represent significant interest for modern obstetrics and gynecology. Ultrasound diagnostics allows objective assessment of anatomical and functional state of pelvic diaphragm, however data on normative indicators of symphysis and fascial structure thickness in postpartum women remain limited. The study aimed to conduct comprehensive assessment of ultrasound indicators of pelvic floor condition in postpartum women with analysis of symphysis and fascia thickness depending on age, parity and newborn weight.

Objective: To analyze ultrasound findings of the symphysis and fascia in postpartum women with regard to age, parity, and newborn mass. *Methods*: A prospective study of 136 postpartum women was conducted Prospective statistical and correlation analysis of sonographic data. *Results*: The average values of the symphysis width were 0.64±0.19, and the height of the perineum was 0.91±0.25 cm. The correlation analysis confirmed the presence of weak negative correlations between age and the thickness of the symphysis (r=-0.198) and the height of the perineum (r=-0.208). The weight of the child also affects the size of the structures studied.

Conclusion: Ultrasound is informative for early detection of postpartum pelvic tissue abnormalities.

Keywords: ultrasound diagnostics, pelvic floor, postpartum period, symphysis, fascia, age-related changes.

Поступила 30.09.2025

УДК 618.3-06:616.711-007.55-055.26
https://doi.org/10.63030/2307-4795/2025.18.A.16

ФУНКЦИОНАЛЬНЫЕ ОГРАНИЧЕНИЯ И КАЧЕСТВО ЖИЗНИ У БЕРЕМЕННЫХ СО СКОЛИОЗОМ

Кручинская А.Н., Небышинец Л.М.

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

Резюме. Проведено сравнительное исследование функциональных ограничений и качества жизни у 66 беременных со сколиозом (основная группа) и 40 беременных без патологии позвоночника (группа сравнения) с использованием опросника Освестри (ODI). Установлено, что общий уровень функциональных нарушений в основной группе был статистически значимо выше, чем в группе сравнения (7,27±5,86 баллов против 4,78±5,53, p=0,014). В обеих группах наблюдения подавляющее большинство женщин были отнесены к категории с минимальными нарушениями жизнедеятельности (74,24 % (49/66) в основной группе и 82,5 % (33/40) в сравниваемой группе). Умеренные нарушения качества жизни отмечались у 22,73 % (15/66) пациенток основной группы и 17,50 % (7/40) группы сравнения. Тяжелые нарушения были зафиксированы лишь у 3,03 % (2/66) пациенток основной группы.

Беременные со сколиозом чаще сообщали об ограничениях в поднятии тяжестей – 18,2 % (12/66) против 10,0 % (4/40), p>0,05) и социальной активности – 6,0 % (4/66) против 2,5 % (1/40), p>0,05).

Ключевые слова: сколиоз, беременность, опросник Освестри, функциональные ограничения, качество жизни, недифференцированная дисплазия соединительной ткани.

Введение. Беременность представляет собой период значительных биомеханических и гормональных изменений, создающих уникальную нагрузку на позвоночник [1]. Быстрое увеличение массы тела, смещение центра тяжести и гиперлордоз поясничного отдела приводят к тому, что до 80 % беременных испытывают боль в спине, которая может существенно ограничивать их повседневную активность [2]. Наличие сколиотической деформации позвоночника создает дополнительный патологический фактор нагрузки. Искривленный позвоночник функционирует в условиях мышечного дисбаланса, а присоединение физиологических изменений во всех триместрах беременности может усугублять функциональные ограничения и выраженность болевого синдрома, что потенциально влияет на акушерские исходы [3]. Особого внимания заслуживают пациентки со сколиозом на фоне недифференцированной дисплазии соединительной ткани (НДСТ), у которых проявления системной дисфункции соединительной ткани могут потенцировать нестабильность позвоночных сегментов [4].

Цель работы – провести сравнительную оценку функциональных нарушений и интенсивности боли у беременных со сколиозом с использованием опросника Освестри.

Материалы и методы. Проведено сравнительное обсервационное исследование функциональных нарушений и выраженности болевого синдрома у беременных. В анкетное исследование включены 106 беременных, опрошенных во II и III триместрах: основная группа (n=66) с верифицированным диагнозом сколиоза и группа сравнения (n=40) без патологии позвоночника. Группы были сопоставимы по возрасту (33,48±6,07 и 30,55±8,30 лет соответственно), паритету беременности и сроку гестации. В основной группе выделены подгруппы: беременные с идиопатическим сколиозом (1А, n=27) и сколиозом на фоне НДСТ (1Б, n=39). Также проводилась оценка влияния сколиоза на функциональное состояние беременных с применением стратификации по степени тяжести деформации позвоночника, отражающей последовательное нарастание структурных изменений и биомеханических нарушений. Беременные основной группы (n=66) были разделены на три подгруппы в соответствии со степенью тяжести сколиотической

деформации позвоночника: с минимальными изменениями (I и I–II степени, n=19), с умеренной деформацией (II и II–III степени, n=23) и с выраженными изменениями (III, III–IV и IV степени, n=24).

Основным инструментом был валидированный русскоязычный опросник Освестри (Oswestry Disability Index – ODI) [5]. Опросник включает 10 разделов, оценивающих различные аспекты повседневной деятельности: интенсивность боли, самообслуживание, поднятие тяжестей, ходьбу, сидение, стояние, сон, сексуальную жизнь, социальную жизнь и передвижение. Каждый раздел оценивается от 0 до 5 баллов, после чего вычисляется общий процент функциональных нарушений по формуле: (набранная сумма баллов / максимально возможная сумма баллов) × 100 %. Полученный процент интерпретируется следующим образом: 0–20 % – минимальные нарушения, 21–40 % – умеренные нарушения, 41–60 % – тяжелые нарушения, 61–80 % – выраженная инвалидизация, 81–100 % – полная инвалидизация. При анализе результатов проведенного опроса выявлено, что 6 пациенток основной группы и 1 пациентка из группы контроля не отвечали на пункт опросника, касающийся сексуальной жизни, в связи с наличием медицинских противопоказаний, связанных с истмико-цервикальной недостаточностью и рекомендацией полового покоя. В соответствии с руководством к опроснику Освестри, общий процент функциональных нарушений для этих пациенток рассчитывался исходя из 9 заполненных разделов (максимально возможный балл – 45). Анализ частот по категории «Сексуальная жизнь» проводился на основе данных 96 пациенток (59 из основной группы и 37 из группы сравнения), ответивших на данный вопрос.

Для статистической обработки полученных результатов использовался пакет программ Microsoft 365 (Excel), Statistica 12. Проверка количественных значений исследуемых параметров на нормальность распределения проводилась с помощью критерия Шапиро – Уилка. В случае отсутствия нормального распределения количественные данные описывались с помощью медианы (Me) и нижнего и верхнего квартилей (Q1:Q3). Для сравнения независимых групп наблюдения применялся t-критерий Стьюдента (для параметрических) и U-критерий Манна – Уитни (для непараметрических) параметров. Анализ категориальных данных проводился с применением критерия χ^2 (хи-квадрат). Различия считались статистически значимыми при $p<0,05$. Для преодоления проблемы множественных сравнений применялась поправка Бонферрони (пороговый уровень статистической значимости с учетом числа проверенных гипотез $p<0,017$).

Результаты. Средний балл по ODI в основной группе составлял 7,61±7,55 балла и достоверно превышал таковой в группе сравнения – 4,78±5,53 баллов, p=0,041.

Распределение пациенток по степени нарушений жизнедеятельности в группах наблюдения было сходным. В обеих группах преобладали лица с минимальными нарушениями: 74,24 % (49/66) в основной группе и 82,5 % (33/40) в группе сравнения. На умеренные нарушения указывали 22,73 % (15/66) и 17,50 % (7/40) пациенток обеих групп соответственно. Тяжелые нарушения были зарегистрированы лишь в основной группе у 3,03 % (2/66) обследуемых, тогда как в группе сравнения такие случаи выявлены не были ($p>0,05$).

Анализ отдельных сфер жизни выявил специфические ограничения, характерные для беременных со сколиозом по сравнению с группой сравнения:

– достоверно чаще встречалась невозможность поднимать что-либо тяжелее легких предметов: 18,2 % (12/66) против 10,0 % (4/40) в группе сравнения, $p<0,05$;

– ограничения в социальной жизни и досуге из-за болей в спине отмечали 6,06 % (4/66) беременных со сколиозом против 2,5 % (1/40) из группы сравнения, $p>0,05$;

– нарушения сна, связанные с болью в спине, были более выражены в основной группе, а постоянные или частые нарушения сна отмечали 42,42 % (28/66) пациенток основной группы против 25,00 % (10/40) группы сравнения, $p>0,05$;

– сексуальная жизнь (n=96): среди ответивших на данный вопрос пациенток нормальную сексуальную жизнь без особой боли отмечали 88,14 % (52/59) пациенток основной группы и 86,48 % (32/37) пациенток группы сравнения. Небольшую и умеренную боль во время сексуальной активности испытывали 11,86 % (7/59) и небольшую боль – 13,51 % (5/37) пациенток соответственно ($p>0,05$).

При сравнении подгрупп основной группы было установлено, что в подгруппе 1А доля пациентов с легкой болью составила 18,51 % (5/27), в подгруппе 1Б – 17,95 % (7/39), p>0,05, с умеренной болью 44,44 % (12/27) и 17,95 % (7/39) соответственно, p<0,05, довольно сильная и очень сильная боль наблюдалась только в подгруппе 1Б – 7,69 % (3/39), p>0,05.

В обеих подгруппах беременных со сколиозом преобладали минимальные функциональные ограничения повседневной деятельности: 1А – 74,07 % (20/27), 1Б – 75,35 % (30/39). Умеренные нарушения имели 6 пациентов (22,2 %) в 1А подгруппе и 9 (23,07 %) в 1Б. Тяжелые нарушения встречались редко и в равной мере (по 1 пациенту в каждой подгруппе), p>0,05.

При изучении влияния сколиоза на функциональное состояние беременных было установлено, что, несмотря на отсутствие статистически значимых различий в общих баллах ODI между группами (p>0,05), распределение отдельных функциональных нарушений имело четкую зависимость от степени сколиоза (таблица 1).

Таблица 1 Показатели функциональных нарушений по опроснику Освестри у беременных в зависимости от степени сколиотической деформации

Параметр	Минимальная степень (N=19)	Умеренная степень (N=23)	Выраженная степень (N=24)	Критерий, p
Общий балл ODI, Me (Q_1:Q_2)	4 (1:9)	8 (1:14)	6 (4,5: 0,5)	>0,05
Общий процент нарушений ODI, Me (Q_1:Q_2)	8 (1:14)	16 (2:28)	12 (9:21)	>0,05
Интенсивность боли (доля с умеренной/сильной болью), % (n/N)	5,26 (1/19)	47,82 (11/23)	41,67 (10/24)	<0,05
Поднятие тяжестей (доля с ограничением до легких предметов), % (n/N)	31,58 (6/19)	34,78 (8/23)	45,83 (11/24)	>0,05
Нарушения сна (доля с прерыванием сна из-за боли), % (n/N)	15,78 (3/19)	56,52 (13/23)	33,33 (8/24)	>0,05
Социальная жизнь (доля с ограниченной активностью), % (n/N)	36,84 (7/19)	52,17 (12/23)	50,00 (12/24)	>0,05

Доля пациенток с умеренной и сильной болью, а также с нарушениями сна из-за боли была достоверно выше в группах с умеренной и выраженной деформацией по сравнению с группой с минимальным сколиозом (p<0,017). Наиболее значимые изменения наблюдаются при переходе от минимальной к умеренной степени деформации: частота умеренной и сильной боли возрастает в 9 раз – с 5,26 % (1/19) до 47,82 % (11/23), а нарушений сна – в 3,6 раза – с 15,78 % (3/19) до 56,52 % (13/23). При этом дальнейшее прогрессирование сколиоза до выраженной степени статистически не усиливает эти проявления. В противоположность этому ограничения в социальной жизни не показали

статистически значимых межгрупповых различий. Таким образом, основное негативное влияние на качество жизни беременных, связанное с болью и сном, проявляется уже при переходе от минимальной к умеренной степени сколиотической деформации.

Обсуждение. Беременность у женщин со сколиозом протекает на фоне более высокого уровня функциональных нарушений, однако у большинства пациенток эти нарушения носят минимальный характер. Ключевым клинически значимым порогом является переход сколиотической деформации от минимальной к умеренной степени, который ассоциирован с существенным усилением болевого синдрома и нарушением сна. Наличие сопутствующей НДСТ может усугублять интенсивность боли.

Заключение

1. У беременных со сколиозом зафиксирован статистически значимо более высокий общий уровень функциональных нарушений по сравнению с беременными без патологии позвоночника (7,61±7,55 балла против 4,78±5,53 балла, p=0,041).

2. Стратификация по тяжести сколиоза выявила, что основной негативный скачок в качестве жизни происходит при переходе от минимальной (I–I-II ст.) к умеренной (II–II-III ст.) степени деформации. В группе с умеренным сколиозом доля пациенток, испытывающих умеренную и сильную боль, возрастает в 9 раз (с 5,26 % до 47,82 %), а частота нарушений сна из-за боли – в 3,6 раза (с 15,78 % до 56,52 %). Дальнейшее прогрессирование сколиоза до выраженной степени не приводит к статистически значимому усилению этих проявлений.

3. Специфические функциональные ограничения у беременных со сколиозом по сравнению с группой сравнения наиболее отчетливо проявляются в сферах поднятия тяжестей (18,2 % против 10,0 %) и социальной активности (6,06 % против 2,5 %).

4. Сравнение подгрупп идиопатического сколиоза и сколиоза на фоне НДСТ не выявило статистически значимых различий в общем уровне функциональных ограничений. Однако в подгруппе с НДСТ достоверно чаще регистрировалась умеренная боль (44,.44 % в подгруппе 1А против 17,95 % в подгруппе 1Б, p<0,05).

5. Большинство беременных со сколиозом сохраняют приемлемое качество жизни. Несмотря на отягощающий фактор, у 74,24 % пациенток основной группы нарушения были классифицированы как минимальные. Тяжелые нарушения зафиксированы лишь у 3,03 % обследуемых.

Таким образом, проведенное исследование функциональных ограничений и качества жизни у беременных со сколиозом показало, что сколиотическая деформация умеренной и выраженной степени является немаловажным фактором, усугубляющим функциональные ограничения у беременных во II-III триместрах беременности. При этом наиболее уязвимыми сферами деятельности для беременных со сколиозом являются поднятие тяжестей, поддержание социальной активности и качество сна. Беременные со сколиозом нуждаются в мультидисциплинарном ведении с разработкой индивидуальных программ физической активности и эргономических рекомендаций. Использование опросника Освестри является валидным методом для выявления группы риска среди беременных с патологией позвоночника.

Литература

1. Ostgaard, H.C. Influence of some biomechanical factors on low-back pain in pregnancy / H.C. Ostgaard, G.B.J. Andersson, K. Schultz, E. Miller // Spine. – 1993. – Vol. 18. – № 1. – P. 61–65. – https://doi.org/ 10.1097/00007632-199301000-00010.

2. Ostgaard, H.C. Prevalence of back pain in pregnancy / H.C. Ostgaard, G.B.J. Andersson, E. Miller, K. Schultz // Spine. – 1991. – Vol. 16. – № 5. – P. 549–552. – https://doi.org/10.1097/00007632-199105000-00011.

3. Скрябин, Е.Г. Новый безопасный метод диагностики деформаций позвоночного столба и система немедикаментозного лечения вертеброгенного болевого синдрома у беременных женщин / Е.Г. Скрябин, М.Ф. Дуров, Н.Я. Прокопьев // Архив башкирской медицины. – 2019. – Т. 4. – № 2. – С. 63–68.

4. Wang, Shu-Ming. Low back pain during pregnancy: prevalence, risk factors, and outcomes / S.-M. Wang, P. Dezinno, I. Maranets [et al.] // Obstetrics and Gynecology. – 2004. – Vol. 104. – № 1. – P. 65–70. – https://doi.org/10.1097/01.AOG.0000129403.54061.0e.

5. Clark, E.M. The Impact of Small Spinal Curves in Adolescents Who Have Not Presented to Secondary Care: A Population-Based Cohort Study / E.M. Clark, J.H. Tobias, A.R. Ness, M.H. Taylor // Spine. – 2016. – Vol. 41. – № 10. – P. E611–E617. – https://doi.org/10.1097/BRS.0000000000001330.

6. Okun, M.L. Sleep disturbances in pregnancy: pathophysiology and potential implications for maternal and fetal health / M.L. Okun // Sleep Medicine Reviews. – 2011. – Vol. 15. – № 1. – P. 68–69.

7. Fairbank, J.C. The Oswestry Disability Index / J.C. Fairbank, P.B. Pynsent // Spine. – 2000. – Vol. 25. – № 22. – P. 2940–2952. – https://doi.org/10.1097/00007632-200011150-00017.

8. Черепанов, Е.А. Русская версия опросника Освестри: культурная адаптация и валидность / Е.А. Черепанов // Хирургия позвоночника. – 2009. – № 3. – С. 93–98.

9. Решетникова, Ю.С. Особенности течения сколиотической болезни позвоночника у беременных женщин / Ю.С. Решетникова, Е.Г. Скрябин // Акушерство, гинекология и репродукция. – 2020. – Т. 14. – № 2. – С. 198–206.

10. Ferreira, V.B. Multidisciplinary Management of Musculoskeletal Pain During Pregnancy: A Review of Literature / V.B. Ferreira, L. Iuamoto, W.T. Hsing // The Journal of the International Society of Physical and Rehabilitation Medicine. – 2021. – Vol. 4. – https://doi.org/10.4103/JISPRM-000099.

FUNCTIONAL LIMITATIONS AND QUALITY OF LIFE IN PREGNANT WOMEN WITH SCOLIOSIS

Kruchinskaya A.N., Nebyshinets L.M.

Institute for Advanced Training and Retraining of Healthcare Personnel,
Belarusian State Medical University,
Minsk, Republic of Belarus

A comparative study of functional limitations and quality of life was conducted in 66 pregnant women with scoliosis (main group) and 40 pregnant women without spinal pathology (comparison group) using the Oswestry Disability Index (ODI). The overall level of functional impairment in the main group was statistically significantly higher than in the comparison group (7.27±5.86 points vs. 4.78±5.53, p=0.014). In both groups, the vast majority of women were classified as having minimal disability (74.24 % (49/66) in the main group and 82.5 % (33/40) in the comparison group). Moderate quality of life impairments were noted in 22.73 % (15/66) of patients in the main group and 17.50 % (7/40) in the comparison group. Severe disabilities were recorded only in 3.03 % (2/66) of patients in the main group.

Pregnant women with scoliosis more frequently reported limitations in lifting heavy objects – 18.2 % (12/66) vs. 10.0 % (4/40), p>0.05) and in social activity – 6.0 % (4/66) vs. 2.5 % (1/40), p>0.05).

Keywords: scoliosis, pregnancy, Oswestry Disability Index, functional limitations, quality of life, undifferentiated connective tissue dysplasia.

Поступила 30.09.2025

УДК 618.14-006.36-089
https://doi.org/10.63030/2307-4795/2025.18.A.17

ОЦЕНКА СОСТОЯНИЯ ЗДОРОВЬЯ И КАЧЕСТВА ЖИЗНИ ПАЦИЕНТОВ НА ЭТАПЕ ПРЕДОПЕРАЦИОННОЙ ПОДГОТОВКИ К МИОМЭКТОМИИ

Кухарчик Ю.В.

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

Резюме. *Обоснование:* данное исследование направлено на восполнение существующего пробела в изучении взаимосвязи соматического и психологического компонентов здоровья у женщин перед миомэктомией, что соответствует современным тенденциям персонализированной медицины.

Цель исследования: оценить соматический статус и субъективные показатели качества жизни у женщин перед миомэктомией.

Материалы и методы. Проведено одномоментное (поперечное) исследование на базе отделения патологии беременности и гинекологии учреждения здравоохранения «Гродненский областной клинический перинатальный центр» в период с января 2019 по декабрь 2024 года. В исследование методом сплошной выборки включены 128 женщин репродуктивного возраста с верифицированным диагнозом миомы матки, госпитализированных для планового хирургического лечения. Все пациенты дали информированное согласие на участие в исследовании.

В исследовании проведена комплексная оценка состояния пациентов, включавшая анализ субъективных жалоб и объективных данных (детализированный сбор общего и гинекологического анамнеза, тщательный анализ клинических проявлений, интерпретация результатов лабораторных и инструментальных исследований) и психометрическую оценку (систематическое анкетирование с использованием валидированного опросника UFS-QOL, количественный анализ показателей качества жизни, оценка выраженности симптоматики по стандартизированной методике). Особое внимание уделялось оценке влияния миомы матки на различные аспекты качества жизни пациенток.

Результаты. Средний возраст обследованных пациентов составил 32,16±1,52 года (диапазон 28–45 лет). Анализ антропометрических данных выявил, что 39,8 % пациентов имели избыточную массу тела или ожирение. средний возраст менархе составил 12,1±1,6 года (10,5–16 лет). Основные характеристики менструального цикла: продолжительность менструации – 4,9±1,1 дня (2–8 дней); средняя длительность менструального цикла была в пределах 27,6±1,2 дня (21–34 дня). При анализе сопутствующей экстрагенитальной патологии установлено, что преобладающими являлись: железодефицитная анемия – 46,9 %, гипертоническая болезнь – 10,2 %, ожирение – 13,3 %. В структуре гинекологической патологии, помимо миомы матки, чаще всего встречались аномальные маточные кровотечения (39,8 %) и гиперпластические процессы эндометрия (22,7 %). Анализ результатов клинического анализа крови показал отклонения в уровне гемоглобина. Так, анемию средней степени диагностировали у 11,7 % пациентов, а анемию легкой степени установили у 43,8 % женщин.

Проанализировав результаты опросника по оценке качества жизни (UFS-QOL), мы установили, что большая часть обследованных отмечала степень выраженности симптомов миомы матки с присвоением среднего балла выраженности симптомов – 41,15±17,46 балла, при этом все параметры качества жизни были относительно низкими и составляли 54,71±19,52 балла по HRQL total. Следует отметить, что уровни беспокойства были в пределах 57,60±17,48 балла, настроения – 56,12±21,13 балла, самосознание – 64,32±27,84 балла, сексуальная функция – 57,48±32,84 балла. Также нами выявлены значимые корреляции, которые позволили нам сформулировать следующие закономерности: размер

миоматозного узла ≥45 мм увеличивал риск обильных менструаций (ОШ=5,948; 95 % ДИ 1,082–16,092; p<0,05); размер узла миомы ≥30 мм повышал вероятность железодефицитной анемии (ОШ=4,271; 95 % ДИ 1,319–8,327; p<0,05). При этом нами не обнаружено значимой статистической зависимости анемии от расположения миоматозных узлов (p>0,05).

Заключение. Выявленный полиморфизм клинических проявлений миомы матки подчеркивает необходимость ранней диагностики заболевания, комплексного мультидисциплинарного подхода к лечению, индивидуализированной предоперационной подготовки, системного мониторинга сопутствующих нарушений. Результаты могут быть использованы для совершенствования предоперационного консультирования, разработки программ психологической поддержки, включения оценки качества жизни в клинические рекомендации по ведению пациентов с миомой матки.

Ключевые слова: миома матки, железодефицитная анемия, миомэктомия, качество жизни.

Введение. Миома матки остается одной из наиболее распространенных доброкачественных опухолей репродуктивной системы у женщин, часто приводя к снижению качества жизни, репродуктивным нарушениям и необходимости хирургического вмешательства. Согласно данным эпидемиологических исследований, распространенность этого заболевания среди женщин репродуктивного возраста достигает 20–40 %, увеличиваясь до 70 % к 50 годам [1–4]. Следует отметить, что в последнее десятилетие отмечается устойчивая тенденция к «омоложению» заболевания − все чаще патология выявляется у пациентов моложе 30 лет [1, 3].

Особую клиническую значимость проблема приобретает в связи с тем, что у 15–30 % пациентов заболевание сопровождается выраженными клиническими проявлениями (меноррагии, болевой синдром, нарушения репродуктивной функции), требующими хирургического лечения [2, 5]. Ежегодно в мире выполняется около 100 тысяч оперативных вмешательств по поводу миомы матки, причем в 40–60 % случаев проводится органосохраняющая миомэктомия [3, 4]. Экономические затраты на лечение и реабилитацию пациентов с миомой матки составляют значительную статью расходов в системе здравоохранения [8].

Миомэктомия является органосохраняющим методом лечения, однако предоперационный период сопровождается не только соматическими симптомами (боли, кровотечения, анемия), но и психоэмоциональным стрессом, что может влиять на послеоперационную реабилитацию и общее самочувствие пациентов [6–9].

Оценка состояния здоровья и качества жизни женщин перед миомэктомией позволяет выявить ключевые факторы, влияющие на их физическое и психологическое благополучие. Как показывают исследования, субъективное восприятие болезни и уровень тревожности перед операцией могут значительно варьироваться, что требует индивидуального подхода к ведению таких пациентов [3, 4, 7, 9, 10]. В частности, использование специализированных опросников, таких как UFS-QOL, помогает более точно оценить влияние симптомов миомы на повседневную жизнь женщины [6, 7, 11, 12].

Несмотря на значительное количество исследований, посвященных миоме матки, вопросы взаимосвязи соматического статуса и субъективного качества жизни у пациентов на этапе предоперационной подготовки изучены недостаточно [2, 3, 9]. В частности, мало данных о том, как различные клинические проявления миомы (размер узлов, локализация, выраженность кровопотери) коррелируют с психологическим состоянием женщины перед операцией.

Проведение комплексной оценки состояния здоровья и качества жизни пациентов перед миомэктомией позволит: выявить группы риска по развитию послеоперационных осложнений, связанных с психоэмоциональным статусом; оптимизировать предоперационную подготовку с учетом индивидуальных особенностей пациентов; разработать рекомендации по психологической поддержке женщин на этапе планирования хирургического лечения.

Таким образом, данное исследование направлено на восполнение существующего пробела в изучении взаимосвязи соматического и психологического компонентов здоровья у женщин перед миомэктомией, что соответствует современным тенденциям

персонализированной медицины [3, 4, 10]. Полученные данные могут быть использованы для совершенствования клинических рекомендаций и повышения эффективности предоперационного ведения таких пациентов, а также проводимый комплексный анализ соматического статуса и субъективной оценки качества жизни у женщин, планирующих миомэктомию, может способствовать разработке персонализированных подходов к их ведению.

Цель работы – оценить соматический статус (клинические проявления миомы матки, сопутствующую патологию) и субъективные показатели качества жизни (физическое, психологическое, социальное функционирование) у женщин перед миомэктомией.

Материал и методы. Проведено одномоментное (поперечное) исследование на базе отделения патологии беременности и гинекологии учреждения здравоохранения «Гродненский областной клинический перинатальный центр» в период с января 2019 по декабрь 2024 года. В исследование методом сплошной выборки включены 128 женщин репродуктивного возраста (средний возраст 32,16±1,52 года) с верифицированным диагнозом миомы матки, госпитализированных для планового хирургического лечения. Все пациенты дали информированное согласие на участие в исследовании.

Критерии включения женщин в исследование: наличие миомы матки, наличие заполненных анкет (до миомэктомии, на 14 сутки после хирургического лечения и через 3 месяца после миомэктомии).

Критерии исключения пациентов из исследования: беременность, отсутствие миомы матки, хронические экстрагенитальные заболевания в стадии декомпенсации, острые или хронические инфекционные и воспалительные заболевания в стадии обострения, эндометриоз, подозрение на онкологическое заболевание.

Всем пациентам проведено комплексное клинико-анамнестическое обследование, включающее анализ жалоб и медицинской документации, оценку общего и гинекологического анамнеза, стандартное клинико-лабораторное обследование, инструментальная диагностика (ультразвуковое исследование – УЗИ).

Оценку качества жизни проводили с использованием валидизированного опросника UFS-QOL (Uterine Fibroid Symptom and Quality of Life), включающего: шкалу тяжести симптомов (Symptom Severity Score, оценка от 0 до 100 баллов); шкалу качества жизни (Health-Related Quality of Life); 6 субшкал: Concern, Activities, Energy/Mood, Control, Self-consciousness, Sexual function; общий показатель HRQL (0–100 баллов, где более высокие значения соответствуют лучшему качеству жизни) [7, 11, 12]. Опросник включал в себя оценку жалоб пациента и качества жизни за 3 месяца, предшествующих операции, и затем та же оценка выполнялась на 14 сутки после хирургического лечения. Через 3 месяца после миомэктомии проведен корреляционный анализ между основными показателями и изменением баллов анализируемых подшкал.

Обработку данных выполняли с использованием пакетов прикладных компьютерных программ: Microsoft Excel 2016 (для первичного накопления и систематизации данных), Statistics 11.0 (для статистического анализа). Различия между сравниваемыми сериями считались значимыми при доверительном уровне 95 % ($p<0,05$). Результаты представлены как среднее значение «M» и ошибка среднего арифметического «m» в виде M±m и Me (25 %; 75 %), где Me-медиана (25 %; 75 %) – верхний и нижний квартили.

Результаты и обсуждение. Средний возраст обследованных нами пациентов составил 32,16±1,52 года (диапазон 28–45 лет). Анализ данных показал, что по социальному статусу 62,5 % женщин были трудоустроены, 37,5 % респондентов отнесли себя к категории «домохозяйки». Что касается семейного положения, то распределение получилось следующим образом: 76,6 %женщин состояли в браке, 23,4 % были незамужними.

Анализ антропометрических данных выявил, что 39,8 % пациентов имели избыточную массу тела или ожирение, с дефицитом массы тела было 6,25 % обследованных, с нормальной массой тела – 53,95 % женщин.

Характеристика менструального цикла. Так, средний возраст менархе составил 12,1±1,6 года (10,5–16 лет). Основные характеристики менструального цикла:

продолжительность менструации – 4,9±1,1 дня (2–8 дней); средняя длительность менструального цикла была в пределах 27,6±1,2 дня (21–34 дня). Характеристика менструальной кровопотери представлена на рисунке 1.

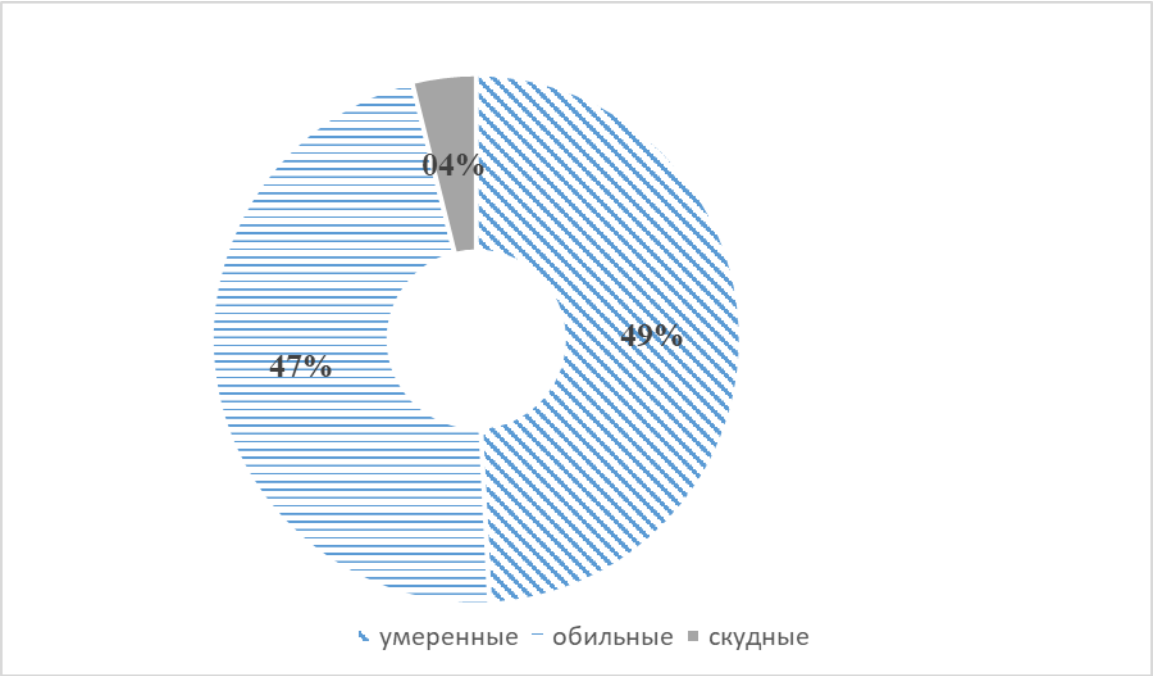


Рисунок 1 – Характеристика менструальной кровопотери

В таблице 1 представлены особенности акушерско-гинекологического анамнеза обследованных пациентов.

Таблица 1 – Характеристика акушерско-гинекологического анамнеза обследованных пациентов (n=128)

Показатели	%
Отсутствие беременности	21,9
Отсутствие родов	25,8
Кесарево сечение	18,8
Самопроизвольный выкидыш, количество	13,3
Аборты, количество	38,3

При анализе сопутствующей экстрагенитальной патологии установлено, что преобладающими являлись следующие заболевания: железодефицитная анемия – 46,9 %, гипертоническая болезнь – 10,2 %, ожирение – 13,3 %. Реже встречались патологии мочевыводящей системы (8,6 %), желудочно-кишечного тракта (10,9 %), щитовидной железы (6,3 %) и органов дыхания (5,5 %).

В структуре гинекологической патологии, помимо миомы матки, чаще всего встречались аномальные маточные кровотечения (АМК) (39,8 %) и гиперпластические процессы эндометрия (22,7 %), а также ряд женщин имели аденомиоз (12,5 %) и первичное бесплодие (7 %).

Анализ результатов клинического анализа крови. Нами установлены отклонения в уровне гемоглобина. Так, анемию средней степени диагностировали у 11,7 % пациентов, а анемию легкой степени установили у 43,8 % женщин, у остальных пациентов уровень гемоглобина находился в пределах нормы. Проанализировав имеющиеся изменения эритроцитарных индексов, выявили наличие микроцитоза (MCV 74,3±5,9 фл)

и гипохромии (МСН 22,4±5,3 пг), которые подтверждали железодефицитный характер анемии. Клинические проявления анемии отмечали 47,7 % пациентов. Среди основных жалоб были головокружения (7 %), слабость и снижение трудоспособности (42,2 %), учащенное сердцебиение (3,9 %), ломкость ногтей и выпадение волос (1,6 %). Всем пациентам с установленным диагнозом анемия была подобрана и назначена антианемическая терапия.

По данным УЗИ средний размер матки обследованных женщин соответствовал 8–10 неделям беременности. Установлено, что наиболее часто миоматозные узлы имели интрамуральную локализацию (75,8 % случаев), реже выявлялись субсерозное (45,3 %) и субсерозно-интрамуральное расположение (27,3 %), субмукозная локализация выявлена у 57,8 % пациентов.

Что касается характеристики миоматозных узлов, то средний размер узлов составил 39,3±24,8 мм (10–100 мм). Время от постановки диагноза миомы матки до обращения к врачу-акушеру-гинекологу составило в среднем 2,3±1,2 года (от 3 мес. до 4,5 лет), а до момента направления и выполнения хирургического лечения 2,9±1,6 года (от 1 года до 7 лет).

Основными показаниями к миомэктомии были субмукозная локализация узла у 57,8 % пациентов, большие размеры миоматозных узлов – 13,3 % обследованных, АМК с анемией – 11,7 % женщин, быстрый рост – 10,2 % женщин, перешеечная локализация – 7,0 % случаев.

Проанализировав результаты опросника по оценке качества жизни (UFS-QOL), установили, что большая часть обследованных отмечала степень выраженности симптомов миомы матки с присвоением среднего балла выраженности симптомов – 41,15±17,46 балла, при этом все параметры качества жизни были относительно низкими и составляли 54,71±19,52 балла по HRQL total. Следует отметить, что уровни беспокойства были в пределах 57,60±17,48 балла, настроения – 56,12±21,13 балла, самосознание – 64,32±27,84 балла, сексуальная функция – 57,48±32,84 балла. В таблице 2 представлены результаты анализа опросника по основным подшкалам.

Таблица 2 – Доля опрошенных пациентов с минимальным или максимальным баллом

Подшкала	Мин. балл, n (%)	Макс. Балл, n (%)
Исходный уровень (за 3 месяца до операции)		
Тяжесть симптомов	1 (0,8)	4 (3,1)
Беспокойство	7 (5,5)	17 (13,3)
Активность	1 (0,8)	9 (7,0)
Энергия/настроение	1 (0,8)	9 (7,0)
Контроль	1 (0,8)	5 (3,9)
Самооценка	5 (3,9)	7 (5,5)
Сексуальная функция	7 (5,5)	23 (18,0)
Общее качество жизни	1 (0,8)	2 (1,6)
На 14 сутки после операции		

Продолжение таблицы 2

Подшкала	Мин. балл, n (%)	Макс. Балл, n (%)
Тяжесть симптомов	0 (0,0)	0 (0,0)
Беспокойство	5 (3,9)	12 (9,4)
Активность	1 (0,8)	14 (10,9)
Энергия/настроение	1 (0,8)	21 (16,4)
Контроль	1 (0,8)	6 (4,7)
Самооценка	4 (3,1)	12 (9,4)
Сексуальная функция	11 (8,6)	33 (25,8)
Общее качество жизни	1 (0,8)	11 (8,6)

После проведенного хирургического вмешательства нами установлено увеличение количество женщин с максимальным количеством баллов по повышению качества жизни и уменьшение количества баллов по подшкалам, характеризующим ухудшение качества жизни обследуемых женщин (см. таблицу 2).

Корреляционный анализ полученных данных представлен в таблице 3.

Таблица 3 – Корреляция между якорным показателем и изменением баллов через 3 месяца после операции

Подшкала	N	Коэффициент Спирмена (rs)
Тяжесть симптомов	128	0,05
Беспокойство	118	-0,07
Активность	123	-0,08
Энергия/настроение	123	-0,14
Контроль	123	-0,21
Самооценка	121	-0,18
Сексуальная функция	116	-0,05
Общее качество жизни	123	-0,19

Из таблицы 3 следует, что пациенты, имеющие более низкий балл, демонстрируют значительное улучшение этих показателей, а высокий балл – значительное ухудшение. Так, например, по подшкале общего качества жизни по истечение 3 месяцев после хирургического лечения отмечено высокое качество жизни у 123 пациентов.

При выполнении поиска статистической взаимосвязи нами выявлены значимые корреляции, которые позволили нам сформулировать следующие закономерности: размер миоматозного узла ≥45 мм увеличивал риск обильных менструаций (ОШ=5,948; 95 % ДИ

1,082–16,092; p<0,05); размер узла миомы ≥30 мм повышал вероятность железодефицитной анемии (ОШ=4,271; 95 % ДИ 1,319–8,327; p<0,05). При этом нами не обнаружено значимой статистической зависимости анемии от расположения миоматозных узлов (p>0,05).

Заключение. Проведенное исследование позволило составить комплексный портрет пациентов, направляемых на плановую миомэктомию. Типичная представительница данной группы – женщина 34–36 лет с характерным симптомокомплексом, включающим снижение качества жизни по всем параметрам (эмоциональная лабильность, повышенная тревожность, сексуальная дисфункция), метаболические нарушения (избыточная масса тела), гинекологическую патологию (АМК), гематологические нарушения (железодефицитная анемия), повышенный кардиоваскулярный риск (на фоне гипертензии и ожирения).

Выявленный полиморфизм клинических проявлений миомы матки подчеркивает необходимость ранней диагностики заболевания, комплексного мультидисциплинарного подхода к лечению, индивидуализированной предоперационной подготовки, системного мониторинга сопутствующих нарушений.

Полученные данные обосновывают важность включения оценки качества жизни и коморбидного статуса в стандартный алгоритм ведения пациентов с миомой матки на этапе предоперационной подготовки.

Литература

1. Stewart, E.A. Epidemiology of uterine fibroids: a systematic review / E.A. Stewart, C.L. Cookson, R.A. Gandolfo [et al.] // BJOG. – 2017. – Vol. 124. – № 10. – P. 1501–1512. – https://doi.org/10.1111/1471-0528.14640.

2. Тихомиров, А.Л. Современные подходы к лечению миомы матки / А.Л. Тихомиров, Д.М. Лубнин // StatusPraesens. Гинекология, акушерство, бесплодный брак. – 2021. – № 2 (75). – С. 34–42.

3. Donnez, J. Uterine fibroid management: from the present to the future / J. Donnez, M.M. Dolmans // Human Reproduction Update. – 2016. – Vol. 22 (6). – P. 665–686.

4. Кузнецова, И.В. Качество жизни женщин с миомой матки: современные аспекты / И.В. Кузнецова, И.А. Аполихина // Акушерство и гинекология. – 2020. – № 5. – С. 22–28.

5. Стародубцева, Н.Л. Психологические аспекты хирургического лечения миомы матки / Н.Л. Стародубцева, А.Л. Унанян // Российский вестник акушера-гинеколога. – 2019. – Т. 19. – № 3. – С. 56–61.

6. Соловьева, А.В.Состояние здоровья и субъективная оценка качества жизни у женщин перед оперативным лечением (миомэктомией) / А.В. Соловьева, Е.Ю. Алейникова, Л.А. Чегус [и др.] // Женское здоровье и репродукция. – 2024. – № 1 (62). – С. 73–87. – https://doi.org/10.31550/2712-8598-2024-1-3-ZhZiR. – EDN JJGZZH.

7. Spies, J.B. The UFS-QOL, a new disease-specific symptom and health-related quality of life questionnaire for leiomyomata / J.B. Spies, K. Coyne, N. Guaou Guaou [et al.] // Obstet Gynecol. – 2002. – Vol. 99. – № 2. – P. 290–300.

8. ВОЗ. Качество жизни: определение, критерии и оценка. – Женева: ВОЗ, 2018. – 45 с.

9. Rosen, R. The Female Sexual Function Index (FSFI): a multidimensional self-report instrument for the assessment of female sexual function / R. Rosen, C. Brown, J. Heiman [et al.] // J Sex Marital Ther. – 2000. – Vol. 26. – №. 1. – P. 191–208. – https://doi.org/10.1080/009262300278597.

10. Munro, M.G. FIGO Menstrual Disorders Committee. The two FIGO systems for normal and abnormal uterine bleeding symptoms and classification of causes of abnormal uterine bleeding in the reproductive years: 2018 revisions /M.G. Munro, H.O.D. Critchley, I.S. Fraser // Int J Gynaecol Obstet. – 2018. – Vol. 143. – №. 3. – P. 393–408. – https://doi.org/10.1002/ijgo.12666.

11. Баратов, А.К. Анализ результатов опросника UFS-QOL до и после эмболизации маточных артерий при лейомиоме матки / А.К. Баратов, Ф.Р. Рахимов, Е.Л. Калмыков // Вестник Авиценны. – 2020. – Т. 22. – № 3. – С. 362–72. – https://doi.org/10.25005/2074-0581-2020-22-3-362-372.

12. Инструкция по обработке данных, полученных с помощью опросника SF-36. – URL: http://therapy.irkutsk.ru/doc/sf36a.pdf. – Дата обращения: 12.07.2025.

HEALTH STATUS AND QUALITY OF LIFE ASSESSMENT IN PATIENTS DURING PREOPERATIVE PREPARATION FOR MYOMECTOMY

Kukharchyk Y.V.

Grodno State Medical University,
Grodno, Republic of Belarus

Background. This study aims to address the existing gap in understanding the relationship between somatic and psychological health components in women undergoing myomectomy, aligning with contemporary personalized medicine approaches.

Objective. To evaluate somatic status and subjective quality of life indicators in women prior to myomectomy.

Materials and methods. A cross-sectional study was conducted at the department of pregnancy pathology and gynecology, Grodno regional clinical perinatal center, from january 2019 to december 2024. The study included 128 reproductive-aged women with confirmed uterine fibroids admitted for elective surgical treatment, selected via consecutive sampling. All participants provided informed consent.

A comprehensive patient assessment was performed, including: analysis of subjective complaints and objective data (detailed general/gynecological history, clinical evaluation, laboratory/instrumental findings), psychometric evaluation (standardized UFS-QOL questionnaire, quantitative quality of life assessment, symptom severity scoring), special attention was given to assessing fibroid impact on various quality of life domains.

Results. The average age of the examined patients was 32,16±1,52 years (range 28–45 years). Analysis of anthropometric data revealed that 39,8 % of patients were overweight or obese. The average age of menarche was 12,1±1,6 years (10,5–16 years). The main characteristics of the menstrual cycle: the duration of menstruation is 4,9±1,1 days (2–8 days); the average duration of the menstrual cycle was within 27,6±1.2 days (21–34 days). When analyzing the concomitant extragenital pathology, it was found that the predominant ones were: iron deficiency anemia – 46,9 %, hypertension – 10,2 %, obesity – 13,3 %. In the structure of gynecological pathology, in addition to uterine fibroids, the most common were abnormal uterine bleeding (39,8 %) and endometrial hyperplastic processes (22,7 %). Analysis of the results of a clinical blood test showed deviations in the hemoglobin level. Thus, moderate anemia was diagnosed in 11,7 % of patients, and mild anemia was established in 43,8 % of women. Having analyzed the results of the questionnaire for assessing the quality of life (UFS-QOL), we found that the majority of the examined patients noted the severity of uterine fibroid symptoms with an average symptom severity score of 41,15±17,46 points, while all quality of life parameters were relatively low and amounted to 54,71±19,52 points according to HRQL total. It should be noted that anxiety levels were within 57.60±17.48 points, mood – 56,12±21,13 points, self-awareness – 64,32±27,84 points, sexual function – 57,48±32,84 points. We also identified significant correlations that allowed us to formulate the following patterns: the size of the myomatous node ≥45 mm increased the risk of heavy menstruation (OR=5,948; 95 % CI 1,082–16,092; $p<0,05$); the size of the myomatous node ≥30 mm increased the likelihood of iron deficiency anemia (OR=4,271; 95 % CI 1,319–8,327; $p<0,05$). At the same time, we did not find a significant statistical dependence of anemia on the location of the myomatous nodes ($p>0,05$). Conclusion. The identified polymorphism of clinical manifestations of uterine myoma emphasizes the need for early diagnosis of the disease, a comprehensive multidisciplinary approach to treatment, individualized preoperative preparation, and systemic monitoring of concomitant disorders. The results can be used to improve preoperative counseling, develop psychological support programs, and include quality of life assessment in clinical guidelines for the management of patients with uterine fibroids.

Keywords: uterine fibroids, iron-deficiency anemia, myomectomy, quality of life.

Поступила 01.08.2025

УДК 618.14-007.44-084
https://doi.org/10.63030/2307-4795/2025.18.A.18

ГЕНИТАЛЬНЫЙ ПРОЛАПС У ЖЕНЩИН РЕПРОДУКТИВНОГО ВОЗРАСТА: ФАКТОРЫ РИСКА И АССОЦИИРОВАННЫЕ С НИМИ МЕРЫ ПРОФИЛАКТИКИ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

Лазута Г.С., Гурин А.Л.

ГУЗ «Городская поликлиника №3»,
Учреждение образования «Гродненский государственный медицинский университет»,
г. Гродно, Республика Беларусь

Резюме. В сфере современной гинекологической практики одной из наиболее актуальных и значимых медико-социальных проблем является дистенция органов малого таза, или генитальный пролапс. В последние десятилетия клиницисты отмечают устойчивую тенденцию к росту встречаемости данного патологического состояния разной степени выраженности. Данная динамика подтверждается многочисленными эпидемиологическими исследованиями, которые не только констатируют увеличение абсолютного числа случаев, но и указывают на явную тенденцию к его дальнейшему распространению в популяции.

Согласно данным, приведенным в ряде авторитетных научных публикаций, генитальный пролапс, варьирующийся от бессимптомных начальных стадий до выраженных форм, сопровождающихся нарушением функций смежных органов, выявляется у женщин самых разных возрастных категорий. Важно подчеркнуть, что данное заболевание не является исключительной прерогативой рожавших женщин; оно также диагностируется и у нерожавших пациенток [1], что указывает на многофакторную природу его возникновения, где помимо родовой травмы играют роль генетическая предрасположенность, образ жизни и состояние тканей органокомплекса малого таза.

Кроме того, эксперты в области общественного здоровья и клинической медицины строят тревожные прогнозы. Ожидается, что при сохранении текущих демографических тенденций и процесса старения населения уже к 2050 году распространенность генитального пролапса может увеличиться приблизительно в два раза [2]. Ввиду столь высоких рисков массового распространения генитальных пролапсов в популяции, а также того факта, что генитальный пролапс – это многофакторное полиэтиологическое состояние [3, 4], целесообразно проведение комплексного анализа существующих факторов риска формирования данного нарушения и подбора патофизиологически обоснованного комплекса профилактических мероприятий, направленных на предупреждение развития пролапса, а также на терапию легких стадий пролапсов и перевода их в состояние стойкой ремиссии или же достижение инволюционных изменений структур тазового дна.

Ключевые слова: генитальный пролапс, опущение женских половых органов, факторы риска пролапса гениталий, дистенция тазовых органов.

Цель работы – провести систематический анализ данных современной научной литературы о различных факторах риска формирования дистенции органокомплекса таза и формирования генитального пролапса. На основании полученных патофизиологических, генетических и иных данных сформировать вывод о возможностях превентивной этиологической профилактики генитальных пролапсов, а также о существующих способах терапии легких форм генитального пролапса, направленных на модификацию конкретных физиологических изменений.

Материалы и методы. Проведен анализ актуальных русскоязычных и англоязычных научных публикаций, описывающих факторы риска, а также патофизиологические, биохимические, генетические изменения, наблюдающиеся при дистенции тазовых органов у женщин. Проведен анализ актуальной литературы, описывающей различные способы терапии генитальных пролапсов, методики сопоставлены с известными соматическими

изменениями структуры и функций тазового органокомплекса с целью выявления этиологически обоснованных способов профилактики.

Результаты исследования. Проведен качественный анализ актуальных научных публикаций, освещающих тематику генитальных пролапсов у женщин и факторов риска, ассоциированных с данным состоянием. Все факторы можно глобально разделить на две группы: модифицируемые и немодифицируемые факторы риска. К факторам риска, которые мы не можем скорректировать медикаментозно или каким-либо иным способом (немодифицируемым), относят: возраст, генетическую предрасположенность, менопаузальный и постменопаузальный периоды, паритет родов, способы родоразрешения с учетом акушерского травматизма матери в анамнезе, перенесенные в прошлом акушерские операции с учетом их объема и травматичности.

В современной литературе большое внимание получило исследование генетической предрасположенности женщин [5] к формированию генитальных пролапсов. Существует ряд исследований, указывающих на важную роль нарушения экспрессии генов GPIIIa и генов рецепторов эстрогенов ERα и ERβ [6]. Кроме того, установлена связь между нарушениями SNP отдельных локусов гена FBLN5 и формированиями генитальных пролапсов, особенно характерная для пациенток, имеющих в анамнезе роды [7]. Такая зависимость возникает в результате того, что FBLN5 играет критически важную роль в обеспечении эластических свойств и структурной целостности ряда тканей, включая кожу, стенки кровеносных сосудов и фасциальные структуры соединительной ткани [8]. Патологическое снижение его экспрессии приводит к подавлению экспрессии ключевых ферментов биосинтеза эластина и коллагена и одновременному повышению активности протеолитических ферментов (протеаз) [9]. Совокупность этих патологических изменений ведет к деградации внеклеточного матрикса, что не только является непосредственной причиной возникновения и прогрессирования генитального пролапса, но и создает предпосылки для несостоятельности тканей после хирургического лечения, существенно повышая риск развития послеоперационных рецидивов.

Отдельно также стоит отметить работы, направленные на изучение взаимосвязи генетических нарушений синтеза коллагена и формирования генитальных пролапсов. Так, в ряде исследований отмечается существенная роль разнообразий вариантов нуклеотидной последовательности генов коллагена COL1A1, COL2A1, COL1A2, COL3A1, COL5A1, COL7A1, а также мутации в данных последовательностях [10, 11]. Одним из результатов подобных структурных нарушений цепей коллагена является несостоятельность мышечно-связочного аппарата малого таза, что ведет к опущению половых органов и формированию пролапса гениталий.

В литературе активно освещается и проблема генитального пролапса, ассоциированная с родами через естественные родовые пути и сопутствующими акушерскими особенностями: многоплодные беременности, крупный плод, а также травмы, возникающие при родовспоможении [10]. Патогенез данной причины достаточно очевиден – любое прохождение плода, особенно крупного, приводит к травматизации родовых путей, а также мышечного каркаса таза из-за его перерастяжения. К сожалению, далеко не во всех ситуациях удается полноценно профилактировать травматизацию в родах, в результате чего данный фактор стоит относить скорее к немодифицируемым факторам пролапса гениталий. Однако частично повлиять на него все же возможно – необходим тщательный сбор анамнеза, а также назначение мероприятий, направленных на укрепление тазовых структур в период восстановления женщины с учетом индивидуальных особенностей.

К модифицируемым факторам риска генитального пролапса у женщин репродуктивного возраста можно отнести такие состояния, как хронические заболевания, сопровождающиеся повышением внутрибрюшного давления или нарушениями состояния сосудистого русла и циркуляции крови по сосудам малого таза, вредные привычки, тяжелый физический труд или чрезмерные нагрузки, слабость мышечного каркаса, избыток массы тела, недостаточное поступление питательных веществ. Данные факторы также можно разделить на несколько подгрупп: состояния, связанные с повышением внутрибрюшного давления (хронический кашель, хронические запоры,

тяжелые физические нагрузки, избыток массы тела и т. д.), состояния, связанные с нарушением кровоснабжения (в том числе снижение линейной скорости кровотока и ухудшение трофических процессов тканей) или иннервации структур малого таза (сахарный диабет, атеросклеротические поражение сосудов, хронические интоксикации и т. п.), нарушения поступления или метаболизма питательных веществ и нарушение мышечного тонуса.

В рамках одного клинического случая могут встречаться как одиночные, так и множественные факторы риска, что требует от врача комплексного подхода для полноценной и эффективной профилактики формирования пролапса гениталий.

При выявлении триггерных факторов необходимо оценить степень их влияния на организм женщины и интенсивность, при высоких рисках формирования пролапса необходимо обеспечить женщине динамическое наблюдение. Кроме того, необходимо корректировать выявленные факторы риска, а именно: назначить консультацию смежных специалистов при наличии сопутствующих патологий, а также рекомендовать методики, направленные на повышение тонуса мышечного каркаса малого таза.

Сравнительный анализ различных подходов – от базовых упражнений до использования специализированных тренажеров – демонстрирует, что стратегии, фокусирующиеся на повышении мышечного тонуса, показывают наилучшие результаты и чаще ассоциируются со значительным регрессом заболевания.

Ключевым принципом успешной терапии является строго индивидуальный подбор методики, так как их эффективность неодинакова. В частности, было установлено, что стандартный комплекс упражнений для укрепления интимных мышц (упражнения Кегеля) существенно уступает в результативности программам с применением специализированных гинекологических тренажеров, например, запатентованной отечественной модели вагинального тренажера [3]. Данное превосходство обусловлено комплексом факторов, а именно: большей простотой применения моделей, а также отсутствием необходимости объективного контроля выполнения упражнений при помощи перинеометров.

Таким образом стоит резюмировать, что поскольку генитальный пролапс – многофакторное заболевание, для его профилактики необходимо комплексно оценивать имеющиеся факторы риска и корректировать их. В комплекс профилактических мероприятий стоит включать мероприятия, направленные на укрепление мышечного тонуса структур тазового дна, например специальные гинекологические тренажеры, а также корректировать сопутствующие состояния – проводить работу по нормализации сосудистого тонуса и проходимости, корректировать повышенное внутрибрюшное давление, вводить в рацион необходимые микро- и макронутриенты.

Заключение. В результате проведенного анализа существующих факторов риска возникновения генитальных пролапсов все факторы риска можно глобально поделить на модифицируемые и немодифицируемые. К первой группе относятся такие состояния, как тонус мышечного каркаса таза, сопутствующие соматические патологии соединительной ткани и сосудов, состояния, ассоциированные с повышением внутрибрюшного давления, вредные привычки, избыток массы тела. К немодифицируемым факторам риска относят возраст, генетическую предрасположенность, менопаузальный и постменопаузальный периоды, паритет родов, способы родоразрешения с учетом акушерского травматизма матери, перенесенные в прошлом акушерские операции с учетом их объема и травматичности.

Несмотря на то, что до недавнего времени основным фактором риска формирования генитального пролапса считались возраст, количество родов в анамнезе, способ родоразрешения, а также беременность несколькими плодами или крупный плод, в настоящее время генитальный пролапс принято рассматривать как многофакторное состояние, а факторы риска и анамнез женщины оценивать с учетом всех сопутствующих, в том числе не акушерских соматических изменений.

В ходе структуризации факторов риска и их сопоставления с актуальными в настоящий момент рекомендациями по профилактике и лечению легких форм пролапсов выявлено, что современная терапия часто не учитывает коморбидность или иные факторы

риска, продолжая расценивать пролапс как следствие акушерского травматизма, перенесенных родов или операций. В то же время, рассматривая комплексные патофизиологические изменения, возникающие при пролапсе гениталий у женщин, необходимо подчеркнуть необходимость работы с разнообразными звеньями патогенеза, в том числе привлекая специалистов смежных дисциплин и воздействуя на те звенья патогенеза, которые возможно скорректировать либо медикаментозно, либо иным способом. Работа с как можно большим числом отдельных звеньев патогенеза приводит как к непосредственному улучшению состояния женщины и переводу пролапса в ремиссию, так и к предупреждению рецидивов в дальнейшем. Кроме того, своевременное выделение факторов риска при проведении периодических осмотров и работа по их коррекции поможет снизить число пролапсов.

Литература

1. Соловьева, Ю.А. Медико-социальные аспекты и распространенность генитального пролапса у женщин / Ю.А. Соловьева, А.М. Березина. // Современные проблемы здравоохранения и медицинской статистики. – 2022. – 2022. – № 4. – ISSN 2312-2935, УДК 618.1-007.4-08. – https://doi.org/10.24412/2312-2935-2022-4-722-739.

2. Pelvic Organ Prolapse: ACOG Practice Bulletin, Number 214 // Obstet Gynecol. – 2019 Nov;134(5): e126-e142. – https://doi.org/10.1097/AOG.0000000000003519. PMID: 31651832.

3. Лазута, Г.С. Проблема дистенции тазовых органов и генитального пролапса I-II степени у женщин репродуктивного возраста и в постменопаузе (обзор литературы) / Г.С. Лазута, А.Л. Гурин // Журнал Гродненского государственного медицинского университета. – 2023. – Т. 21. – No 3. – С. 222–230.

4. Haylen, B.T. An International Urogynecological Association (IUGA)/International Continence Society (ICS) joint report on the terminology for female pelvic floor dysfunction / B.T. Haylen, D. de Ridder, R.M. Freeman, S.E. Swift, B. Berghmans, J. Lee, A. Monga, E. Petri, D.E. Rizk, P.K. Sand, G.N. Schaer // Int Urogynecol J. – 2010 Jan;21(1):5–26. – https://doi.org/10.1007/s00192-009-0976-9. – Epub 2009 Nov 25. PMID: 19937315.

5. Лукьянова, Д.М.Современные молекулярно-генетические и биохимические предикторы генитального пролапса (обзор литературы) / Д.М. Лукьянова, Ст. Смольнова, Л.В. Адамян // Проблемы репродукции. –2016;22(4):8-12. – https://doi.org/10.17116/repro20162248-12

6. Коннон, Р. Генетические маркеры пролапса гениталий у женщин репродуктивного возраста / Р. Коннон, Л.Я. Салимова, И.М. Ордиянц, М.Л. Ханзадян // Вестник РУДН. Серия: Медицина. – 2011. – № 6. – URL: https://cyberleninka.ru/article/n/geneticheskie-markery-prolapsa-genitaliy-u-zhenschin-reproduktivnogo-vozrasta. – Дата обращения: 02.09.2025.

7. Khadzhieva, M.B. Fibulin-5 (FBLN5) gene polymorphism is associated with pelvic organ prolapse / M.B. Khadzhieva, S.V. Kamoeva, A.G. Chumachenko, A.V. Ivanova, I.V. Volodin, I.S. Vladimirov // Maturitas. – 2014;78(4):287–292. – https://doi.org/10.1016/j.maturitas.2014.05.003

8. Liu, X. Failure of elastic fiber homeostasis leads to pelvic floor disorders / X. Liu, Y. Zhao, B. Pawlyk, M. Damaser, T. Li // Am J Pathol. – 2006; 168:519–528. – https://doi.org/10.2353/ajpath.2007.050399

9. Budatha, M. Dysregulation of protease and protease inhibitors in a mouse model of human pelvic organ prolapse / M. Budatha, S. Silva, T.I. Montoya, A. Suzuki, S. Shah-Simpson, C.K. Wieslander // PLoS One. – 2013;8(2):e56376. – https://doi.org/10.1371/journal.pone.0056376

10. Sioutis, D. Sp1 collagen I A1 polymorphism in women with stress urinary incontinence / D. Sioutis, E. Economou, I. Lambrinoudaki, V. Tsamadias, M. Creatsa, A. Liapis // Int Urogynecol J. – 2011;22(7): 835–839.

11. Martins, K. de F. Evaluation of demographic, clinical characteristics, and genetic polymorphism as risk factors for pelvic organ prolapse in Brazilian women // K. de F. Martins, Z.I. de Jármy-DiBella, A.M. da Fonseca, R.A. Castro, I.D. da Silva, M.J. Girao [et al.] // Neurourol Urodyn. – 2011;30(7):1325–1328. – https://doi.org/10.1002/nau.21066

12. Вазенмиллер, Д.В. Вагинальные роды как фактор развития пролапса гениталий / Д.В. Вазенмиллер, Н.Т. Абатов, Ж.О. Бащжанова // Медицина и экология. – 2015. – № 4 (77).

GENITAL PROLAPSE IN WOMEN OF REPRODUCTIVE AGE: RISK FACTORS AND ASSOCIATED PREVENTIVE MEASURES (LITERATURE REVIEW)

Lazuta G.S., Gurin A.L.

Grodno City Polyclinic No. 3, Grodno State Medical University, Grodno, Republic of Belarus

In the field of modern gynecological practice, one of the most pressing and significant medico-social problems is pelvic organ descent, or genital prolapse. In recent decades, clinicians have noted a steady trend towards an increase in the incidence of this pathological condition of varying severity. This dynamic is confirmed by numerous epidemiological studies, which not only report an increase in the absolute number of cases but also indicate a clear tendency for its further spread in the population.

According to data from a number of authoritative scientific publications, genital prolapse, ranging from asymptomatic initial stages to severe forms accompanied by dysfunction of adjacent organs, is detected in women of various age categories. It is important to emphasize that this disease is not exclusive to women who have given birth; it is also diagnosed in nulliparous patients [1], indicating a multifactorial nature of its origin, where besides birth trauma, genetic predisposition, lifestyle, and the condition of the pelvic organ complex tissues play a role.

Furthermore, experts in the fields of public health and clinical medicine are making alarming predictions. It is expected that if current demographic trends and the population aging process continue, the prevalence of genital prolapse could approximately double by 2050 [2]. Given such high risks of mass spread of genital prolapse in the population, as well as the fact that genital prolapse is a multifactorial polyetiological condition [3,4], it is advisable to conduct a comprehensive analysis of existing risk factors for the development of this disorder and to select a pathophysiologically sound set of preventive measures aimed at preventing the onset of prolapse, as well as treating mild stages of prolapse and achieving their transition into a state of stable remission or involutional changes in the pelvic floor structures.

Keywords: Genital prolapse, pelvic organ prolapse, risk factors for genital prolapse, pelvic organ dysfunction.

Поступила 08.09.2025

УДК 618.414.1-071.3
https://doi.org/10.63030/2307-4795/2025.18.A.19

КЛИНИЧЕСКАЯ ТОПОГРАФИЯ НИЖНЕГО СЕГМЕНТА

Малевич Ю.К.

г. Минск, Республика Беларусь

Резюме. Нижний сегмент – не анатомическое или функциональное, а клиническое понятие, ассоциируется с грозными акушерскими осложнениями (разрывы матки гематомы), и требующими выполнения сложных, как правило, нетипичных, оперативных вмешательств. При этом клиническая топография области нижнего сегмента не получала должного внимания. В статье обосновываются и указываются условные клинические границы нижнего сегмента. Верхняя – место плотного прикрепления брюшины к передней поверхности матки, нижняя – уровень влагалищных сводов. Приводятся данные о строении нижних отделов матки, особенностях кровоснабжения и венозного оттока, полиморфизме маточных артерий и закономерностях венозной сети, описываются связочный аппарат и клетчаточные пространства области клинического нижнего сегмента.

Ключевые слова: топография нижний сегмента – кровоснабжение, связочный аппарат, клетчаточные пространства.

Цель работы – изложить особенности топографии нижнего сегмента, необходимые для производства оперативных вмешательств.

Материал и методы. 40-летний личный опыт оказания помощи при нестандартных ситуациях, анализ мировой литературы, итоги клинико-анатомических конференций, форумов различных масштабов и уровня.

Введение. Нижний сегмент (НС) в современном акушерстве в зависимости от экстренной клинической ситуации, связанной с кровотечениями или необходимостью оказания неотложной помощи, ассоциируется с разными участки родового канала. В частности, при разрывах в сводах, разрывах шейки переходящих 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, наложении контракционных швах – НС – нижние отделы матки [3]. Кроме того, морфологического подтверждения таких образований, как контракционное кольцо и гистологический зев шейки матки, которые считались анатомическими границами НС, в настоящее время не получено и никаких особенных функций НС, как функционального образования не выявлено, становится очевидным, что НС это не анатомическое и не функциональное образование, а клиническое понятие. Поэтому целесообразно говорить о клиническом нижнем сегменте.

Результаты. Употребляя термин клинический нижний сегмент необходимо ориентироваться на его условные клинические границы.

Верхняя – место плотного прикрепления брюшины к передней поверхности матки. Очевидно, что разрывы матки происшедшие выше пузырно-маточной складки являются полными с кровотечением различной интенсивности (не обязательно профузным) в свободную брюшную полость, легко визуализируются, для остановки требующие гистерэктомии или ушивания разрыва после освежения краев и условно могут быть отнесены к оперативным вмешательствам среднем степени сложности. Наоборот, разрывы, происшедшие ниже пузырно-маточной складки, являются неполными, с образованием гематом различной величины и локализации, с выраженной имбибицией клетчатки кровью, не сообщающиеся с брюшной полостью, но могут распространяться на забрюшинную клетчатку и пристеночную клетчатку таза, грубо нарушающие топографию таза, сдавливающие мочевой пузырь, затрудняющие визуализацию сосудов для гемостаза, мочеточников, связок, относящиеся к оперативным вмешательствам повышенной сложности, требующим нередко одновременно работы урологов, сосудистых хирургов.

Нижняя – уровень влагалищных сводов. Разрывы, происходящие в области влагалищных сводов, классическое акушерство справедливо приравнивает к разрывам матки, как по клинике, так и по сложности оперативных вмешательств. В литературе их называют разрывами нижнего сегмента, а хотя на самом деле происходят в шейке. Они также сопряжены с образованием гематом, имбибицией тканей кровью, распространением на клетчатку малого таза, требующих лапаротомии и, как правило, гистерэктомии.

Брюшина полностью не покрывает переднюю поверхность нижних отделов матки Выраженность и объем пузырно-маточного углубления различны в каждом индивидуальном случае и зависят от наполнения мочевого пузыря. Подбрюшинная зона в зависимости от высокого или низкого расположения нижнего полюса плода может находиться или в области малого таза, или в брюшной полости, часто соотносясь со степенью раскрытия шейки матки в родах. Ниже plica vesicouterinae стенка матки покрывается только поперечной фасцией со слоем рыхлой клетчатки. Установлено, что в конце беременности и в родах длина шейки матки не изменяется, анатомический зев преобразуется в акушерский, а нижние участки матки расширяются, как и другие ее части, образуя плодовместилище.

Характеристика структуры тела и нижних отделов матки представлена в табл. 1.

Таблица 1 – Характеристика структуры тела и нижних отделов матки

Слои	Тело матки	Нижние отделы матки
Брюшина	Плотно прикреплена к миометрию	Расположена свободно, образуя углубление между мочевым пузырем (excavatio vesicouterina) и прямой кишкой (excavatio rectouterina)

Продолжение таблицы 1

Слои	Тело матки	Нижние отделы матки
Миометрий	3 слоя: внешний продольный, средний косой и внутренний циркулярный. Средний слой формирует 8-образные волокна вокруг кровеносных сосудов, которые уменьшают послеродовое кровотечение, действуя как «живые» лигатуры. Сокращения: активные – происходит контракция (сжатие), ретракция (смещение) мышечных волокон, что приводит к перемещению волокон в дно матки к концу родов.	2 слоя: внешний продольный и внутренний циркулярный. Сокращения: дистракция мышечных волокон – истончение маточного зева до полного открытия к концу родов
Децидуальная оболочка	Хорошо развита	Плохо развита
Плодные оболочки	Тесно связаны	Не связаны

При изучении толщины трех отделов передней стенки матки: верхнего, среднего и нижнего, оказалось, что в сроки беременности 33–36 недель толщина верхнего отдела передней стенки нижнего сегмента матки равна в среднем 4,3 ±0,2 мм, среднего – 4,4 ±0,1 мм и нижнего – 5,2 ±0,2 мм, а при сроке беременности 37–40 недель – 3,9 ±0,1, 3,7 ±0,1 и 4,2 ± ±0,2 мм соответственно. а во время родов существенно истончается – до 3 мм.[1]

При производстве операций на матке во время беременности или в послеродовом периоде в основном указываются широкие (lig. latum uteri) и круглые (lig. teres) связки. Закрепляющие связки, конгломерат в области акушерского зева, именуемый retinaculum uteri, кроме крестцово-маточных связок (lig. sacro-uterinae) не конкретизируется, пузырно-маточные (lig. vesico-uterinae), прямокишечно-маточные (lig. recto-uterinae), лобково-маточные связки (lig. pubo-uterinae), а также кардинальные связки (связки Макенродта, lig. cardinale), как правило, даже не упоминаются. Указанные связки во время беременности растягиваются и истончаются, а иногда гипертрофируются, и, самое главное, проходящие в них сосуды не исчезают. До родов они растянуты и напряжены, а после – спадаются, становятся дряблыми.

Истинная топография маточной артерии и вне беременности далека от трафаретных представлений (отходит от внутренней подвздошной артерии и на уровне внутреннего зева делится на восходящую маточную и нисходящую влагалищную ветки). Она может отходить от запирательной артерии, нижней пузырной, внутренней срамной, средней или верхней прямокишечной, пупочной, верхней или нижней ягодичной артерий. Кроме того существует четыре варианта подхода маточных артерий в матке: правая и левая маточные артерии могут подходить к боковым краям матки на разных уровнях (ассиметричный подход), например одна из них (правая или левая) подходит к матке ближе к верхнему концу шейки, в то время как другая – ближе к нижнему концу или на уровне середины шейки матки (вариант встречается в 26 % случаев); обе маточные артерии подходят к матке на уровне середины шейки матки (29 %); обе маточные артерии подходят к матке ближе к нижнему концу шейки (24 %); обе маточные артерии подходят к матке ближе к верхнему концу шейки – этот вариант встречается в 21 % случаев. Разветвление маточной артерии на нижнюю и верхнюю ветви может происходить 2–5 стволами, причем справа и слева их количество может быть различным [4].

Говоря о венозном оттоке, в классической топографии указывается лишь о закономерности «две вены на одну артерию» и возможности формирования регионарных венозных сплетений в малом тазу, которые широко анастомозируют друг с другом. Вместе с тем увеличение объема циркулирующей крови почти на 25–40 %, ее вязкости, повышенное давление в брюшной полости и малом тазу, формирование маточно-плацентарного кровообращения, снижение тонуса стенок вен приводят к существенному расширению вен малого таза и образованию дополнительных венозных сплетений в виде конгломератов. Составляющие их вены не имеют клапанов. Поэтому в венозном русле

малого таза возможны перетоки венозной крови из одного сплетения в другое. Кроме того, стенки вен срастаются с окружающими соединительнотканными образованиями: фасциями, связками, соединительнотканными перегородками. Поэтому при повреждениях вен (при травмах, ранениях) просвет их не спадается, и это сопровождается более длительными и обильными кровотечениями. Кроме того, свойственная малому тазу ассиметрия венозной системы и вне беременности, в виде более разветвленного (рассыпной) типа венозной сети слева и магистрального – справа, в большей степени проявляется во время гестации. Гораздо чаще встречающаяся 1 позиция плода, затылок которого вызывает сильное сдавливание вен, способствует застою до 1 л крови. Именно поэтому чаще слева в малом тазу формируются все виды гематом, а классическое акушерство изначально рекомендует делать эпизиотомию в правую сторону (вначале эта рекомендация возникла по наитию, а оказывается, она научно обоснована).

Боковые клетчаточные пространства области нижнего сегмента сообщаются с висцеральными клетчаточными пространствами всех органов таза. Наибольшее практическое значение имеет сообщение с околоматочной клетчаткой, а также висцеральной клетчаткой мочевого пузыря и прямой кишки. Околоматочная, или параметральная, клетчатка (parametrium) в большинстве случаев необильная, рыхлая и часто непосредственно связана с параректадьным и пристеночным пространствами. Она наиболее выражена в нижних отделах матки, а в области надвлагалищной части шейки клетчатка достигает значительной толщины. Различают предшеечную, две боковые и позадишеечную околоматочную клетчатку. Боковые околоматочные клетчаточные пространства ограничены спереди и сзади брюшинными листками широкой связки, изнутри – ребром матки, снаружи – пристеночной фасцией таза, сверху – перекинувшейся через маточную трубу брюшиной и снизу – верхней фасцией диафрагмы таза. Боковая околоматочная клетчатка особенно обильна: она сообщается с пристеночным (боковым) клетчаточным пространством таза вдоль основания широких связок матки, по ходу маточных сосудов, в том числе и клетчаткой, в которой расположены основные группы лимфатических узлов. Вверху околоматочная клетчатка сообщается с забрюшинной клетчаткой, сбоку и сзади, через над- и подгрушевидные отверстия – с клетчаткой ягодичной области, по ходу круглой маточной связки – с внутренним отверстием пахового канала и далее – с клетчаткой передней брюшной стенки. Кровь и гной, образующиеся в околоматочной клетчатке, может распространяться в основном по следующим направлениям: а) вдоль круглой маточной связки к внутреннему отверстию пахового канала и затем – на переднюю брюшную стенку; б) в сторону подвздошной ямки, а оттуда – в забрюшинную клетчатку, околопочечную и даже поддиафрагмальное пространство [2].

Заключение. Хирургическая характеристика клинического нижнего сегмента:

1. Расположен забрюшинно.
2. После извлечения плода располагается в малом тазу.
3. Стенка неравномерная по толщине и неоднородная по структуре.
4. Кровоснабжение обильное, нередко атипичное.
5. Вены могут образовывать узлы, конгломераты.
6. Связочный аппарат разнообразный и полиморфный, резко индивидуализирован, возможны явления как гипертрофии, так и атрофии, но всегда васкуляризирован.
7. Окружающая клетчатка соединяется с околоматочным, забрюшинным, паравагинальным пространствами.
8. Хирургическая патологии НС – это ТОП уровень по диагностике, акушерской тактике и профессионализму врача.
9. В контексте известной аббревиатуры 4 Т (о послеродовых кровотечениях) применительно к НС ее следует расширить дополнительными 4 Т, т. к. во время операций в области НС – ТЕСНО, ТЕМНО, ТРАВМООПАСНО, ТРЕВОЖНО.

Литература

1. Глушко, А.А. Ультразвуковое исследованиенижнего сегмента матки в первом периоде родов / А.А. Глушко, В.В. Поляков // Вестник Российской ассоциации акушеров-гинекологов. – 1996. – № 1. – С. 61–66.

2. Карелина, Н.Р. Клетчаточные пространства женского малого таза / Н.Р. Карелина, А.С. Уварова, А.Р. Хисамутдинова, М.А. Зимина, Л.Ю. Артюх // Российские биометрические исследования. – Т. 7. – № 2. – 2022. – С. 91–101.

3. Малевич, Ю.К. Загадочность нижнего сегмента / Ю.К. Малевич // Современные перинатальные медицинские технологии в решении проблем демографической безопасности : сборник научных трудов. Выпуск 16. – 2023. – С. 135–138.

4. Сапин, М.Р. Функциональная анатомия органов малого таза / М.Р. Сапин, Д.Б. Никитюк, С.В. Чава. – Элиста, ЗАОР НПП Джангар, 2010. – 136 с.

CLINICAL TOPOGRAPHY OF THE LOWER SEGMENT

Malevich Y.

Minsk, Republic of Belarus

The lower segment is not an anatomical or functional, but a clinical concept, associated with formidable obstetric complications (uterine ruptures, hematomas), and requiring complex, usually atypical, surgical interventions. At the same time, the clinical topography of the lower segment area did not receive due attention. The article indicates the conditional clinical boundaries of the lower segment. The upper one is the place of tight attachment of the peritoneum to the anterior surface of the uterus, the lower one is the level of the vaginal arches. Data on the structure of the lower parts of the uterus, features of blood supply and venous outflow, polymorphism of the uterine arteries and patterns of the venous network are presented, the ligamentous apparatus and cellular spaces of the clinical lower segment are described.

Keywords: the lower segment, matosnach arterich topography, ligamentous apparatus, cellular spaces.

Поступила 18.09.2025

УДК 618.146-007.15+616-006.6]-055.2-053.81
https://doi.org/10.63030/2307-4795/2025.18.A.20

ЦЕРВИКАЛЬНАЯ ИНТРАЭПИТЕЛИАЛЬНАЯ НЕОПЛАЗИЯ ТЯЖЕЛОЙ СТЕПЕНИ В СОЧЕТАНИИ СО ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫМ ЗАБОЛЕВАНИЕМ У ЖЕНЩИН МОЛОДОГО ВОЗРАСТА: КЛИНИЧЕСКИЕ СЛУЧАИ

Марковская Т.В.

Государственное учреждение
«Республиканский центр медицинской реабилитации и бальнеолечения»,
г. Минск, Республика Беларусь

Резюме. В настоящей статье представлена актуальная информация о роли вируса папилломы человека (ВПЧ) в развитии не только цервикальной интраэпителиальной неоплазии (CIN) и рака шейки матки (РШМ), но и злокачественных заболеваний другой локализации. Современные условия диктуют проводить обследование на ВПЧ не только при цервикальном скрининге, но также при мониторинге раннего выявления рецидива CIN после хирургического лечения. В своей работе мы представили уникальные случаи диагностики HSIL CIN 2–3, ассоциированные с ВПЧ у женщин молодого возраста, у которых были диагностированы онкологические заболевания другой локализации.

Ключевые слова: рак шейки матки, вирус папилломы человека, CIN, HSIL, конизация, аденокарцинома толстой кишки, карцинома неба.

Введение. Общеизвестно, что CIN характеризуется процессами нарушения созревания и дифференцировки многослойного плоского эпителия слизистой, покрывающей влагалищную часть шейки матки. CIN (SIL – сквамозное

интраэпителиальное поражение) включает поражения низкой степени (Low-grade squamous intraepithelial lesions, LSIL – койлоцитоз, плоскую кондилому, CIN 1) и высокой степени (High-grade squamous intraepithelial lesions, HSIL – CIN 2, CIN 3, cancer in situ) [1]. Главным этиологическим фактором развития CIN и РШМ является ВПЧ. HSIL относится к облигатному предраку шейки матки, что в большинстве случаев требует локального хирургического лечения. Активное наблюдение при CIN 2 возможно у фертильных женщин до 30 лет и при отсутствии ВПЧ высокого канцерогенного риска (ВКР). В такой ситуации регресс может достигать 66 %. Однако отдаленный риск (через 20 лет) РШМ у женщин с CIN 2 при активном наблюдении остается несколько повышенным в сравнении с локальным хирургическим лечением (2,65 % против 0,76 % соответственно) [2].

Согласно литературным данным, рецидивирование HSIL после локального хирургического лечения может достигать 4,8–14,4 % случаев, а аденокарцинома in situ (AIS) – до 14,3 %, что повышает риск развития плоскоклеточного рака и аденокарциномы [3].

В современных условиях обследование на ВПЧ является первостепенным при диагностике CIN, мониторинге раннего выявления рецидива после лечения, а также при цервикальном скрининге. Согласно нормативным документам в Республике Беларусь женщинам, которым в текущем году на момент тестирования исполнилось 30, 36 лет (в возрастном интервале 30–39 лет) с периодичностью 1 раз в 6 лет и 40, 45, 50, 55 и 60 лет (в возрастном интервале 40–60 лет) с периодичностью 1 раз в 5 лет выполняется ВПЧ-тест путем определения наличия 14 генотипов ВПЧ ВКР (16-го, 18-го, 31-го, 33-го, 35-го, 39-го, 45-го, 51-го, 52-го, 56-го, 58-го, 59-го, 66-го и 68-го генотипов) с отдельной идентификацией 16-го и 18-го генотипов методом полимеразной цепной реакции (ПЦР). Женщинам, которым в текущем году на момент тестирования исполнилось 21, 24 и 27 лет (в возрастном интервале 21–29 лет), выполняется цитологическое исследование с окраской по Папаниколау (далее – ПАП-тест) с периодичностью 1 раз в 3 года. Женщинам, которые по возрасту не попадают в вышеуказанные категории, выполняется цитологическое исследование мазков из шейки матки. После хирургического лечения HSIL CIN2 контрольные ПАП-тесты рекомендуется проводить через 6, 12, 18, 24 месяца, а затем при отрицательных результатах ежегодно до 5 лет [4].

Актуальность профилактики РШМ обусловлена его распространенностью, в том числе среди женщин репродуктивного возраста. Эффективность скрининга как вторичной профилактики, включающей цитологическое исследование (ПАП-тест), а также выявление ДНК ВПЧ ВКР, зависит не только от степени охвата части популяции, но и от чувствительности и специфичности применяемого диагностического теста [5]. В качестве стандарта диагностики РШМ цитологический скрининг демонстрирует низкую чувствительность для патологии (51–60 %) и относительно высокую специфичность для нормы. По данным одного из последних метаанализов, чувствительность цитологического исследования при CIN 3 составляет 52,8–75,4 %, а специфичность – 78,0–85,6 %. Внедрение жидкостной цитологии позволяет улучшить качество и адекватность полученного материала. Данные результатов ранее описанного метаанализа показали, что чувствительность и специфичность ASC-US+ (атипичные клетки плоского эпителия неясного значения) составляли 52–94 % и 73–97 % для обнаружения CIN 2 и 52–98 % и 73–97 % – для обнаружения CIN 3 соответственно. Чувствительность и специфичность LSIL+ составляли 42–87 % и 90–99 % – для обнаружения CIN 2 и 92–98 % для обнаружения CIN 3 соответственно [5].

В поисках усовершенствования ранней диагностики интраэпителиальных поражений некоторые исследователи предлагают также использовать диагностику в реальном времени при помощи оптикоэлектронных технологий, в основе которых лежит эффект флуоресценции в различных спектрах светового излучения. Ядерно-цитоплазматическая перестройка в отдельных клетках, а также изменение пространственных взаимоотношений при плоскоклеточных интраэпителиальных поражениях различной степени выраженности приводят к изменению физико-химических и оптических характеристик ткани. Различия в способности поглощать и отражать оптические сигналы разных длин волн позволяют дифференцировать нормальные и атипично измененные участки исследуемой ткани [5].

В данной статье представлена актуальная информация о роли ВПЧ ВКР в развитии не только РШМ, но и злокачественных заболеваний другой локализации.

Цель работы – ознакомить различных специалистов (акушеров-гинекологов, онкологов, врачей общей практики) с представленными клиническими случаями сочетания онкологических заболеваний и CIN тяжелой степени у молодых женщин, а также подчеркнуть особую роль ВПЧ ВКР в развитии другой злокачественной патологии.

Материалы и методы. В основу нашей публикации положены материалы изучения литературных данных, а также проанализированные частные случаи нашей практики развития CIN тяжелой степени у молодых женщин с онкопатологией другой локализации. В настоящей работе мы представили уникальные случаи диагностики HSIL CIN 2–3, ассоциированные с ВПЧ ВКР у женщин репродуктивного возраста, у которых были диагностированы онкологические заболевания. Публикация клинических случаев осуществлена с информированного согласия пациенток. В подготовке настоящей статьи автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

Результаты и их обсуждение. ВПЧ является одним из наиболее опасных канцерогенов для человека. В настоящее время из 448 типов ВПЧ, которые были задокументированы, достоверно классифицированы как высоко канцерогенные: 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 68, 73 и 82 типы. В свою очередь 6, 11, 42, 43, 44 типы обладают низким риском онкогенности. ВПЧ 16 типа является самым канцерогенным типом ВПЧ, вызывая около 60 % ВПЧ – ассоциированного РШМ [6]. Также доказано, что ВПЧ 45 типа отвечает за примерно 5 % случаев РШМ, а ВПЧ 18 – около 15 % [5]. Помимо РШМ, онкогенные типы ВПЧ способствуют развитию рака влагалища и вульвы, полового члена и анального канала, плоскоклеточной карциномы головы и шеи [6]. Кроме того, папилломавирусная инфекция лежит в развитии орофарингеального рака, который находится на втором месте по распространенности (22,2 %) после РШМ. Следовательно, онкогенный потенциал различных типов ВПЧ и их способность вызывать другие заболевания представляют серьезную опасность для организма человека.

В нашей публикации приводим клинические примеры выявления и лечения HSIL, ассоциированные с ВПЧ ВКР у молодых женщин, у которых имели место злокачественные заболевания другой локализации.

Клинический случай 1. Пациентка М., жительница г. Минска в возрасте 27 лет, обратилась к нам на консультацию акушера-гинеколога в УЗ «РЦМРиБ» по вопросу преконцептивной подготовки в мае 2021 года. Жалоб при обращении не предъявляла, из хронических заболеваний имела диффузный узловой зоб, онкоанамнез отягощен – у бабушки по материнской линии заболевание молочных желез. Менструальная функция не нарушена, индекс массы тела 25,46 см/м², телосложение женское, тип конституции нормостенический, кожа и видимые слизистые розовые, живот мягкий, безболезненный при пальпации, стул регулярный, оформленный, молочные железы мягкие, безболезненные. Из особенностей локального статуса – наличие ободка гиперемии вокруг наружного зева шейки матки. Пациентке было предложено выполнить скрининг на инфекции, передающиеся половым путем (ИППП), ПАП-тест, ультразвуковое исследование органов малого таза (УЗИ ОМТ), УЗИ молочных желез (МЖ). В результате обследования получены следующие результаты. По данным «Фемофлор скрин» патогенных микроорганизмов не выявлено. По результатам ПАП-теста обнаружено HSIL. При расширенной кольпоскопии получена абнормальная картина 2 степени (грубая мозаика, ацетобелый эпителий). При УЗИ МЖ – патологии не выявлено. При УЗИ ОМТ – обнаружены: миома матки малых размеров, полип эндометрия, киста левого яичника малых размеров (24 мм) с мелкодисперсной взвесью. Учитывая полученные результаты, пациентке было предложено выполнить скрининг на ВПЧ ВКР и прицельную биопсию шейки матки. По результатам скрининга на ВПЧ (Квант 21) обнаружен 31 тип ВПЧ с вирусной нагрузкой 6,8 Lg, а по результатам биопсии шейки матки – HSIL-CIN2, вирусное поражение. 8 июня 2022 года в УЗ «6-я ГКБ» гинекологического отделения пациентке выполнена под контролем гистероскопии полипэктомия и диагностическое выскабливание слизистой полости матки и цервикального канала. По результатам гистологического исследования подтвержден железистый полип эндометрия. Патологии

цервикального канала не обнаружено. Несмотря на малые размеры образования яичника, нами было рекомендовано обследовать желудочно-кишечный тракт (ФГДС, ФКС) в целях подготовки для дальнейшего оперативного лечения кисты яичника. В процессе обследования (ФКС) – в восходящем отделе ободочной кишки обнаружено бессимптомное злокачественное образование – аденокарцинома. Следующим этапом 31 марта 2022 года пациентке в условиях УЗ «МГКОЦ» была выполнена правосторонняя гемиколэктомия лапароскопическим доступом. Учитывая начальную стадию заболевания, другие методы лечения не потребовались. Далее пациентка была госпитализирована в УЗ «ГГБ» для цистэктомии. По результатам гистологического исследования получена смешанная серозно-муцинозная цистаденома. 2 сентября 2022 года нами была выполнена радиоволновая конизация шейки матки в пределах здоровых тканей, по результатам гистологического исследования конуса – LSIL-CIN1. Период лечение всей описанной патологии у данной пациентки занял 16 месяцев с момента первичного обращения. В настоящее время пациентка наблюдается у онкологов, а также по CIN в нашем центре. По результатам УЗИ ОМТ – патологии со стороны эндометрия не выявлено. При проведении расширенной кольпоскопии выявлена нормальная КС картина, ПАП-тесты (через 6, 12, 18, 24, 30 месяцев) – NILM, ВПЧ ВКР не обнаружены. На данном этапе пациентке 30 лет, она планирует беременность. Уникальность данного клинического случая заключается в комбинации наличия серьезных патологий у одной пациентки молодого возраста, не предъявляющей никаких жалоб со стороны органов и систем. Комплексное обследование и скрининг шейки матки позволили не только обнаружить онкопатологию и предраковое заболевание, но и своевременно провести все необходимые методы лечения.

Клинический случай 2. Пациентка Е., жительница г. Минска в возрасте 33 лет, обратилась к нам на консультацию врача-акушера-гинеколога в УЗ «РЦМРиБ» для профилактического осмотра. Жалоб при обращении не предъявляла, в анамнезе – карцинома неба, состояние после хирургического лечения в 2021 году. Также онкоанамнез отягощен – у дедушки по материнской линии рак грудной железы. Менструальная функция не нарушена, беременностей не было, не замужем, индекс массы тела 23,83 см/м², телосложение женское, тип конституции нормостенический, кожа и видимые слизистые розовые, живот мягкий, безболезненный при пальпации, стул регулярный, оформленный, молочные железы мягкие, безболезненные. Из особенностей локального статуса – наличие ободка гиперемии вокруг наружного зева шейки матки. Учитывая анамнез и данные объективного осмотра, пациентке предложено выполнить ПАП-тест, скрининг на ВПЧ ВКР, скрининг на ИППП, УЗИ ОМТ, УЗИ МЖ и кольпоскопию. По результатам ПАП-теста – NILM, ВПЧ (Квант 21) – выявлен 16 тип с вирусной нагрузкой 6,7 Lg, при кольпоскопии обнаружена абнормальная кольпоскопическая картина: пунктации, ацетобелый эпителий, иоднегативный эпителий, зона трансформации 1 тип, кондиломы вульвы. При УЗИ ОМТ патологии не выявлено, при УЗИ МЖ – фиброзно-кистозная мастопатия. В результате обследования на ИППП патологии не выявлено. Учитывая полученные результаты, следующим этапом нами проведена прицельная биопсия шейки матки. Гистологическое заключение биопсии: HSIL-CIN3 на фоне вирусного поражения шейки матки. Следующим этапом пациентке рекомендовано и проведено раздельное диагностическое выскабливание слизистой шейки матки и полости матки с последующим пересмотром гистологических препаратов онкологами. 10 июня 2024 года пациентка консультирована в ГУ «РНПЦ Онкологии и медицинской радиологии имени Н.Н. Александрова», заключение прежнее, рекомендовано радиоволновая конизация по месту жительства. 15 июля 2024 года нами выполнена радиоволновая конизация шейки матки, иссечение кондилом вульвы. По результатам гистологического исследования получено: в конусе очаговые признаки вирусного поражения многослойного плоского эпителия шейки матки с очаговой LSIL, остроконечные кондиломы. При контрольном тестировании на ВПЧ ВКР от 29 декабря 2024 года – не обнаружено, ПАП-тест – NILM, заключение кольпоскопии: неудовлетворительная кольпоскопическая картина, нормальный многослойный плоский эпителий экзоцервикса, зона трансформации 3 тип. При повторном тестировании 3 апреля 2025 года ВПЧ ВКР не обнаружено, ПАП-тест – NILM. В настоящее

время пациентка находится под динамическим наблюдением, жалоб не предъявляет. Данный клинический случай представляет особый интерес для разных специалистов (онкологов, акушеров-гинекологов, врачей общей практики), так как ВПЧ ВКР являются основными причинами в возникновении не только РШМ, но также одними из этиологических факторов развития рака другой локализации, в том числе и рака неба, обнаруженного и пролеченного у пациентки Е. в 2021 году.

Заключение. Причиной повышенного риска развития РШМ является персистенция ВПЧ после эксцизионного лечения и рецидив CIN 2+. Комплексная фармакотерапия может включать противовирусные препараты, снижающие вероятность персистенции ВПЧ-инфекции и рецидивирования заболевания [3]. Вопросы профилактики рецидивов CIN после хирургического лечения предусматривают комплексный подход, включая в том числе своевременное выявление сопутствующих оппортунистических микст-инфекций.

Многоэтапный комплексный подход, включающий выявление цервикальной ВПЧ-инфекции ВКР после эксцизионного лечения CIN, оценку радикальности резекции с указанием вовлеченности ее краев и своевременных мер по устранению неэффективного лечения, а также последующее активное наблюдение, позволят избежать прогрессирования предрака шейки матки и возникновения его рецидива.

Описанные нами клинические случаи представляют общий интерес для ряда смежных специалистов: акушеров-гинекологов, онкологов, врачей общей практики, которые встречаются с пациентами на этапе первичной диагностики. Проводя скрининговые исследования на ВПЧ ВКР у молодых женщин, необходимо помнить о возможности развития или наличия онкопатологии другой локализации, ассоциированной с папилломавирусной инфекцией.

Литература

1. Хачатурян, А.Р. Алгоритмы диагностики и лечения доброкачественных заболеваний и предрака шейки матки / А.Р. Хачатурян, М.И. Ярмолинская // Акуш. и гинекол. – 2021. – № 9. – С. 36–40.

2. Lycke, K.D. Untreated cervical intraepithelial neoplasia grad 2 and subsequent risk of cervical cancer: population based cohort study / K.D. Lycke, J. Kahlert, L.K. Petersen, R.K. Damgaard, L.C. Cheung, P.E. Gravitt [et al.] // BMJ. – 2023; 383: e075925. – URL: https://dx.doi.org/10.1136/bmi-2023-075925. – Дата обращения: 22.06.2025.

3. Клинышкова, Т.В. Рецидивирование цервикальной интраэпителиальной неоплазии: современный взгляд на проблему / Т.В. Клинышкова, М.С. Буян, И.Б. Самосудова // Акуш. и гинекол. – 2024. – № 4. – С. 34–38.

4. Приказ Министерства здравоохранения Республики Беларусь от 4 апреля 2025 г. № 389 «Об утверждении порядка организации и проведения ранней диагностики предопухолевых и опухолевых заболеваний отдельных локализаций». – URL: https://minzdrav.gov.by/ru/novoe-na-sayte. – Дата обращения: 01.07.2025.

5. Хачатурян, А.Р. Современные неинвазивные способы диагностики цервикальной интраэпителиальной неоплазии и их эффективность / А.Р. Хачатурян, М.И. Ярмолинская // Акуш. и гинекол. – 2024. – № 8. – С. 106–113.

6. Горбунова, Е.А. Первичная профилактика от вируса папилломы человека в России: анализ международного опыта и определение лучшей стратегии / Е.А. Горбунова, И.А. Аполихина, А.Е. Голубенко, Т.В. Припутневич // Акуш. и гинекол. – 2024. – № 5. – С. 158–165.

SEVERE CERVICAL INTRAEPITHELIAL NEOPLASIA IN COMBINATION WITH MALIGNANT DISEASE IN YOUNG WOMEN: CLINICAL CASES

Markovskaya T.V.

State Institution «Republican Center for Medical Rehabilitation and Balneotherapy», Minsk, Republic of Belarus

This article presents current information on the role of human papillomavirus (HPV) in the development of not only cervical intraepithelial neoplasia (CIN) and cervical cancer (CC), but also malignancies elsewhere. Current conditions dictate the use of HPV testing not only during cervical screening but also for monitoring the early detection of CIN recurrence after surgical

treatment. In our study, we presented unique cases of HPV-associated HSIL CIN 2–3 in young women diagnosed with cancer elsewhere.

Keywords: cervical cancer, human papillomavirus, CIN, HSIL, conization, colon adenocarcinoma, palatal carcinoma.

Поступила 26.09.2025

УДК 618.3-06:616.127-005.8
https://doi.org/10.63030/2307-4795/2025.18.A.21

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ У ПАЦИЕНТКИ С ИНФАРКТОМ МИОКАРДА ВО ВРЕМЯ БЕРЕМЕННОСТИ

Михалевич С.И.[1], Недень Л.Ч.[2], Рубахова Н.Н.[3], Лемешевская Т.В.[3], Креер С.А.[1]

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

Резюме. В современной медицине врачи-акушеры-гинекологи сталкиваются с коморбидными заболеваниями у пациентов, которые нуждаются в динамическом наблюдении и лечении врачей различных специальностей. Успешное завершение беременности у данных женщин будет зависеть от преемственности в работе врачей. В статье представлен клинический случай инфаркта миокарда во время беременности, особенностях ведения пациента, которые способствовали пролонгированию беременности и рождению доношенного ребенка.

Ключевые слова: беременность, инфаркт миокарда, акушерство, кесарево сечение.

Экстрагенитальные заболевания играют ведущую роль среди причин материнской заболеваемости и смертности. Острый инфаркт миокарда (ОИМ), который развивается во время беременности, является грозным осложнением. Несмотря на то, что это редкая патология, тем не менее характеризуется высокой материнской и неонатальной смертностью. Среди более чем 43 миллионов пациентов данная патология выявлена у 3786 (8,7 на 100 тыс. беременных), при этом в 86 % случаев ОИМ развивался в дородовом периоде [1]. При анализе показателя материнской смертности при ОИМ отмечается около 7 % [2]. Динамическое наблюдение и лечение беременных с сердечно-сосудистыми заболеваниями (ССЗ) – сложная задача, так как на современном этапе нет данных рандомизированных многоцентровых клинических исследований в этой популяции пациентов. Рекомендации по лечению заболеваний беременных основаны на данных популяционных исследований, реестров и мнении экспертов. Также известно, что число ОИМ увеличилось за последние два десятилетия за счет прежде всего увеличения возраста беременной, достаточно высокой распространенности сердечно-сосудистых факторов риска, таких как артериальная гипертензия (АГ), сахарный диабет, ожирение и никотиновая интоксикация, курение вейпов. Известный факт, что беременность также признана фактором риска ОИМ, при этом во время беременности в 4 раза возрастает риск возникновения ОИМ по сравнению с небеременными женщинами аналогичной возрастной категории [3, 4, 5, 6]. Наиболее частыми причинами ОИМ, по данным литературных источников, являются спонтанная диссекция коронарной артерии (СДКА), которая составляет 27–43 %, атеросклероз составляет 27–40 %, затем тромбоз и эмболия КА без атеросклероза – 8–17 %, спазм КА в 2–5 % случаев. ОИМ во время беременности может проявляться в любом триместре, но максимальная заболеваемость приходится на III триместр и первые 6 недель после родов, особенно в раннем послеродовом периоде

[4, 5]. Также в различные триместры прослеживается связь с определенными факторами. Так, в I триместре чаще ОИМ на фоне атеросклероза, а в III триместре и послеродовом периоде на фоне СДКА. В 60 % случаев поражаемыми участками являются передняя стенка левого желудочка (ЛЖ) [4–8]. В статье приводится описание клинического наблюдения инфаркта миокарда у женщины во время беременности, анализируются особенности клинико-анамнестической картины патологии, подходы к терапии.

Пациент В., 36 лет. В анамнезе перенесла простудные заболевания, острое нарушение мозгового кровоснабжения (ОНМК) в 2021 году, аллергий не было, трансфузиологический анамнез не отягощен, черепно-мозговых травм не было. Менструации с 13 лет, установились сразу, по 4 дня, через 28 дней, регулярные, безболезненные. Отягощенный акушерско-гинекологический анамнез (ОАГА): дисплазия шейки матки 1 степени, преждевременные роды в сроке 30 недель. Описание беременностей: в 2014 году преждевременные роды, вес новорожденного 1380 г. Сопутствующие заболевания: хронический тонзиллит, носительство генетических аллельных полиморфизмов предрасположенности к тромбофилии умеренного риска в гомо- и гетерозиготном состоянии: F1, FGG, F11, PAI-1, VEGF, EPO, eNOS (G894 T), PRAD, MTHFR, MTR. Операции: аппендэктомия в 2002 году.

В 14 недель беременности направлена из женской консультации с диагнозом «Дистония неуточненная. Панические атаки. Беременность 14 недель без угрозы прерывания» в стационар. При поступлении в отделение реанимации учреждения здравоохранения (УЗ) «4-я городская клиническая больница имени Н.Е. Савченко» предъявляла жалобы по типу ангинозных болей, со слов пациента в анамнезе имели место панические атаки, по назначению невролога принимала адаптол ситуационно. При обследовании на момент поступления общий анализ крови (ОАК), общий анализ мочи (ОАМ), гемостазиограмма, включая д-димеры в норме. Тест на коронавирус отрицательный. Подозрение на инфаркт миокарда нижней стенки левого желудочка по данным электрокардиографии (ЭКГ), а затем анализы на кардиомаркеры с 0,22 нг/мл до 6,01 нг/мл в течение суток, в биохимическом анализе крови (БАК) креатинкиназа от 50,8 Е/л до 1024,45 Е/л, МВ креатинкиназа от 17,22 Е/л до 145,53 Е/л в течение суток. Выполнено ультразвуковое исследование (УЗИ) сердца: аорта не расширена, аортальный клапан не изменен, митральная регургитация 2 степени, трикуспидальная регургитация 1 степени, полости сердца не расширены, миокард не утолщен, гипокинез среднего сегмента задней стенки. Фракция выброса 62 % в М-режиме, 63 % в В-режиме. Перикард не изменен. Учитывая данные обследований, выстален диагноз: острый крупноочаговый инфаркт нижней стенки миокарда левого желудочка 07.02.2025. Беременность 14 недель. Хронический тонзиллит, носительство генетических аллельных полиморфизмов предрасположенности к тромбофилии умеренного риска в гомо- и гетерозиготном состоянии: F1, FGG, F11, PAI-1, VEGF, EPO, eNOS (G894 T), PRAD, MTHFR, MTR. Антифосфолипидный синдром (АФС) – ? Хроническая сердечная недостаточность, функциональный класс 2, Н1. Перенесенное острое нарушения мозгового кровоснабжения в 2021 году. Профиль артериального давления – от 110/70 до 115/80 мм рт. ст. Экстренный ультразвуковой скрининг брюшной полости и малого таза – без структурной патологии. Прогрессирующая беременность. Выполнены 08.02.25 коронарография и зондирование аорты. Выявлены тромботическая окклюзия в дистальном отделе и атеросклеротическая узурация контуров огибающей ветви левой коронарной артерии. Выполнены хирургические вмешательства: 08.02.25 первичное чрезкожное коронарное вмешательство (ПЧКВ). Эндоваскулярная балонная дилатация коронарных артерий (ЭБД). На контрольной ангиографии – оптимальный результат. Рекомендовано гепарин по 1 тыс. ЕД в час 24 часа, консультация гематолога, ревматолога, эндокринолога, невролога. Пациенту предложено прерывание беременности, от которого она отказалась. Рекомендовано на амбулаторном этапе провести врачебно-консультационную комиссию в женской консультации по окончанию острого периода инфаркта миокарда и направить в государственное учреждение «Республиканский научно-практический центр «Мать и дитя» (далее – РНПЦ «Мать и дитя») в сроке беременности 18–19 недель. ЭКГ от 13.02.25 – ритм синусовый. Рубцовые изменения в миокарде нижней стенке левого желудочка. Пациенту

при выписке назначен фрагмин 5 тыс. МЕ 2 раза в сутки, метопролол 12,5 мг 2 раза в сутки под контролем частоты сердечных сокращений не ниже 55 ударов в минуту, аспикард 75 мг в сутки ежедневно, препараты магния курсами до 36 недель берменности. Пациент переведен в кардиологическое отделение указанного учреждения здравоохранения. 14.02.25 антитромбин III – 80,31 %, волчаночный антикоагулянт – 1,14, протеин С – 109,98 %, протеин S – 61 %. Обследована ревматологом – данных о наличии АФС не получено. Согласован перевод беременной в РНПЦ «Мать и дитя». С 20.02.25 по 07.03.25 находилась на лечении в отделении патологии № 1. Учитывая данные анамнеза, согласно постановлению № 88 от 10.12.14 Министерства здравоохранения Республики Беларусь, женщине предложено прерывание беременности по медицинским показаниям со стороны матери (п. 7.4.1), от которого получен письменный отказ. Проведена беседа о возможных рисках для текущей беременности, плода, здоровья женщины. Учитывая отказ пациента от прерывания беременности, рекомендовано: фраксипарин 0,6 мл подкожно 2 раза в день под контролем коагулогарммы, антиХа-активности, д-димеров, с возможной коррекцией дозы, с антиагрегантной целью – аспикард 75 мг в сутки, метопролол 25 мг 2 раза в день, дообследование на АФС, наследственные тромбофилии, консультация гематолога. УЗИ плода от 05.03.25 18 недель и 6 дней. ВПС не выявлено. Исследование на полиморфизм генов F5, F2 не выявлены. Обследование на АФС-антитела к кардиолипину IgG, M, бета-гликопротеину 18, 26 и 2 соответственно. Д-димеры 0,44. Коагулограмма, ОАМ, ОАК, антитромбин III, тропонин I, посевы из влагалища, мочи, УЗИ вен нижних конечностей в норме. Женщина в удовлетворительном состоянии переведена для реабилитации в УЗ «4-я городская клиническая больница имени Н.Е. Савченко». После реабилитации женщина наблюдалась в УЗ «4-я женская консультация». Направлена на плановую госпитализацию в РНПЦ «Мать и дитя» в 27 недель беременности. Пациент обследован по протоколу Министерства здравоохранения Республики Беларусь № 17 от 19.02.2018. Кардиотокография (КТГ) в норме. При УЗИ выявлена истмико-цервикальная недостаточность (ИЦН), учитывая преждевременные роды в анамнезе, наличие 1 степени чистоты влагалища, получение согласия пациентки введен акушерский разгрузочный пессарий, который введен без осложнений. Проведена терапия, направленная на пролонгирование беременности. Беременная принимала фраксипарин 0,6 мл 2 р в день подкожно ежедневно, ацетилсалициловая кислота 75 мг в сутки, метлопролол 25 мг 1 т 2 раза в сутки, папаверин 2,0 внутримышечно при наличии болей внизу живота, курс дексаметазона.

25.05.25 по 10.06.25 беременная находилась на плановой госпитализации в РНПЦ «Мать и дитя» в сроке беременности 30–31 неделя. КТГ в норме ежедневно. Профиль артериального давления от 110/80 мм рт. ст. до 115/80 мм рт. ст. Продолжен прием фраксипарина 0,6 мл 2 р в сутки ежедневно, метопролола 25 мг 2 раза в сутки, ацетилсалициловой кислоты 75 мг в сутки, санация влагалища румизолом 2 раза в неделю. Наблюдение кардиолога. По данным ЭКГ – изменения в миокарде левого желудочка. ЧСС 85 в минуту. Ритм синусовый. УЗИ сердца – незначительные нарушения локальной сократимости левого желудочка. функция миокарда левого желудочка удовлетворительная. Фракция выброса 66 % в М-режиме, 62 % в В-режиме. Все клинико-лабораторные исследования в пределах физиологической нормы во время беременности. Рекомендована плановая госпитализация по показаниям и в 36 недель беременности в РНПЦ «Мать и дитя».

Планово паступила беременная в отделение экстрагенитальной патологии РНПЦ «Мать и дитя» 10.07.2025. Состояние при поступлении удовлетворительное. Жалоб не предъявляла.

Диагноз: беременность 36 недель (254 дня), головное предлежание. ИЦН смешанного генеза (коррекция РАП от 14.05.25). ОАГА (преждевременные роды в 30 недель в анамнезе, дисплазия шейки матки – состояние после РВК от 12.2023). ИБС: постинфарктный кардиосклероз (крупноочаговый инфаркт миокарда нижней стенки левого желудочка от 07.02.2025. Состояние после ПЧКВ от 08.02.2025, ЭБД. Недостаточность МК с МР 2. Носительство генетических аллельных полиморфизмов предрасположенности к тромбофилии умеренного риска в гомо- и гетерозиготном состоянии: F1, FGG, F11,

PAI-1, VEGF, EPO, eNOS (G894 T), PRAD, MTHFR, MTR. Состояние после перенесенного ОНМК в 2021 году, Н0. Хронический тонзиллит, ремиссия.

При УЗИ плода: предполагаемый вес плода – 3010–3550 г., нарушение маточно-плодово-плацентарного кровотока 1А степени. По данным кардиотокографии состояние плода удовлетворительное. АД в пределах 120/70– 125/80 мм рт. ст.

Креатинкиназа МВ от 12.07.25 – 10 Е/л, от 14.07.25 – 8 Е/л. Креатинкиназа от 12.07.25 92 Е/л, а 14.07.25 – 69 Е/л. МНО от 10.07.25 – 0,84, фибриноген –6, 32 г/л. АЧТВ – 21,9 сек, ПВ – 10 сек, биохимический анализ, общий анализ крови, общий анализ мочи в пределах нормы. Осмотрена кардиологом.

Беременной назначены: диавитол 10,0 на физиологическом растворе 100,0 внутривенно капельно ежедневно, пирацетам 5,0 внутривенно фракционно 1 раз в сутки ежедневно. Фрагмин 5 тыс МЕ 2 раза в день подкожно через 12 часов. Метопролол 25 мг по 1 таблетке утром и вечером под контролем АД, ЧСС, пульса. Контроль клинико-лабораторных исследований, КТГ пониторинг, УЗИ и ДПМ.

Учитывая экстрагенитальную патологию (ИБС: постинфарктный кардиосклероз (крупноочаговый инфаркт миокарда нижней стенки левого желудочка от 07.02. 2025. Состояние после ПЧКВ от 08.02.2025, ЭБД. Недостаточность МК с МР 2). Консилиумом решено родоразрешение проводить путем оперативного родоразрешения – кесарева сечения. С целью профилактики тромбоэмболических осложнений продолжить фрагмин 5 тыс. МЕ 2 раза в день подкожно через 12 часов, с отменой за 12 часов до операции. Предоперационная антибиотикопрофилактика – цефазолин 2,0 внутривенно за 30 минут до операции.

15.07.25 родилась живая, доношенная девочка, массой 3070 г, длиной 49 см, с оценкой по шкале Апгар 8 и 8 баллов, закричала сразу. Продолжительность операции 46 минут. Кровопотеря составила 700,0 мл. После операции назначена антибактериальная терапия, учитывая характер соскоба. Послеродовый период протекал без осложнений. УЗИ органов малого таза трансабдоминально – эхопризнаки послеоперационного послеродового периода на 7 сутки. Рубец без особенностей.

Заключение. Анализируя литературные данные и представленное клиническое наблюдение, пришли к выводу, что благодаря преемственности в работе акушеров-гинекологов, кардиологов, кардиохирургов, врачей ультразвуковой диагностики и функциональной диагностики и проведением целого комплекса профилактических и лечебных мероприятий беременность у данной женщины успешно завершена. Такие пациенты требуют дальнейшего диспансерного наблюдения у специалистов амбулаторного звена.

Литература

1. Tripathi, B. Trends in Incidence and Outcomes of Pregnancy-Related Acute Myocardial Infarction (From a Nationwide Inpatient Sample Database) / B. Tripathi, V. Kumar, A. Pitiliya, S. Arora, P. Sharma, M. Shah, V. Atti, P. Ram, B. Patel, N.J. Patel, A. Tripathi, S. Savani, E. Wojtaszek, T. Patel, A. Deshmukh, V. Figueredo, R. Gopalan // Am J Cardiol. – 2019;123(8): 1220–7. – https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2019.01.030.

2. Elkayam, U. Pregnancy- associated acute myocardial infarction: a review of contemporary experience in 150 cases between 2006 and 2011 / U. Elkayam, S. Jalnapurkar, M.N. Barakkat, N. Khatri, A.J. Kealey, A. Mehra, A. Roth // Circulation. – 2014;129(16): 1695–702. – https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.113.002054.

3. Gedeon, T. Acute myocardial infarction in pregnancy / T. Gedeon [et al.] // Curr. Probl. Cardiol. – 2022. – Vol. 47. – № 11. – Article ID 101327.

4. Gibson, P. Incidence of myocardial infarction in pregnancy: a systematic review and meta-analysis of population-based studies / P. Gibson [et al.] // Eur. Heart J. – 2017. – Vol. 3. – № 3. – P. 198–207.

5. O'Kelly, A. Acute coronary syndrome in pregnancy and the post-partum period / A. O'Kelly [et al.] // J. Cardiovasc. Dev. Dis. – 2022. – Vol. 9. – P. 198.

6. Roth, A. Acute myocardial infarction associated with pregnancy / A. Roth, U. Elkayam // J. Am. Coll. Cardiol. – 2008. – Vol. 52. – № 3. – P. 171–180.

7. James, A.H. Acute myocardial infarction in pregnancy: a United States population-based study / A.H. James [et al.] // Circulation. – 2006. – Vol. 113. – № 12. – P. 1564–1571.

8. Smilowitz, N. Acute Myocardial Infarction during pregnancy and puerperium in the United States / N. Smilowitz [et al.] // Mayo Clin. Proc. – 2018. – Vol. 93. – № 10. – P. 1404–1414.

A CLINICAL CASE OF PREGNANCY IN A PATIENT WITH A MIRROR ARRANGEMENT OF ORGANS

Mikhalevich S.I.[1], Neden L.C.[2], Rubakhova N.N.[3], Lemeshevskaya T.V.[3], Kreyer S.A.[1]

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

In modern medicine, obstetrician-gynecologists face comorbid diseases in patients who require dynamic monitoring and treatment by doctors of various specialties. The successful completion of pregnancy in these women will depend on the continuity of medical care. The article presents a clinical case of myocardial infarction during pregnancy, as well as the management features that contributed to the prolongation of pregnancy and the birth of a full-term baby.

Keywords: pregnancy, myocardial infarction, obstetrics, caesarean section.

Поступила 30.09.2025

УДК 618.146-089.84:618.41-036
https://doi.org/10.63030/2307-4795/2025.18.A.22

РОДОРАЗРЕШЕНИЯ ЖЕНЩИН С КОРРЕКЦИЕЙ ИСТМИКО-ЦЕРВИКАЛЬНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ МЕТОДОМ ВАГИНАЛЬНОГО СЕРКЛЯЖА ТЕСЬМОЙ

Мицкевич Е.А., Харленок В.И., Вашневская Е.В., Данилович С.С., Пуляров А.Г., Семукова О.С.

Учреждение образования «Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет»,
Учреждение здравоохранения «Витебский областной клинический родильный дом»,
УЗ «Витебский городской клинический родильный дом №2»,
г. Витебск, Республика Беларусь

Резюме. Исследованы особенности родов после выполнения вагинального серкляжа для коррекции истмико-цервикальной недостаточности (ИЦН). Определено, что при соблюдении дифференцированного подхода к определению показаний к вагинальному серкляжу, использовании современных технологий и материалов, синергии с гестагенами, доношенные беременности составляют до 90 %. Роды протекают быстрее в основном за счет скорости раскрытия шейки матки в латентную фазу первого периода родов как у перво-, так и у повторнородящих (27 % и 26 % соответственно). Риск преждевременных родов после выполнения серкляжа возрастает в 13 раз у женщин с высоким паритетом (≥5 беременностей и/или ≥3 родов) и ИЦН в анамнезе, что необходимо учитывать при планировании «логистики» беременности. Дети, рожденные на фоне ИЦН, корригированной вагинальным серкляжем тесьмой, статистически значимо не различаются по заболеваемости, потребности и показаниям ко второму этапу выхаживания.

Ключевые слова: истмико-цервикальная недостаточность, вагинальный серкляж, роды после вагинального серкляжа.

Актуальность. Проблема невынашивания беременности является актуальной для любого общества. Снижение рождаемости, рост бесплодия, преждевременные роды – универсальные тренды последних лет. Поэтому совершенствование медицинской помощи при угрозе невынашивания является первоочередной задачей медицинской науки в борьбе с медицинскими, социальными и экономическими последствиями досрочного прерывания

беременности. Однако настоящий эффект от всех усилий сохранения беременности мы получаем после родоразрешения, имея здоровую мать и ребенка. В этом отношении здоровье матери определяется отсутствием осложнений беременности, родов и физиологичным послеродовым периодом. А здоровье новорожденного – прежде всего своевременностью и физиологичностью родов, которые являются закономерным результатом бережно сохраненной беременности.

Истмико-цервикальная недостаточность вносит свой значимый вклад в проблему невынашивания. Эффективность разных методов коррекции ИЦН продолжает оспариваться. Использование серкляжа показано при отягощенном анамнезе и экстремально короткой шейке матке согласно многочисленным международным рекомендациям и национальным протоколам. В публикации 2023 года представлен обзор актуальных руководств Американской коллегии акушеров и гинекологов (ACOG), Королевской коллегии акушеров и гинекологов (RCOG), Общества акушеров и гинекологов Канады (SOGC) и Международной федерации гинекологии и акушерства (FIGO) по короткой шейке матки [1]. Все медицинские сообщества согласны с тем, что вагинальный серкляж оправдан у женщин с предшествующими спонтанными преждевременными родами или выкидышем во втором триместре, и/или короткой длиной шейки матки, выявленной по данным УЗИ. При этом RCOG, SOGC и FIGO рекомендуют проводить вагинальный серкляж женщинам с тремя или более преждевременными родами в анамнезе и/или выкидышами во втором триместре беременности, в то время как ACOG предлагает использовать его при одноплодной беременности с одним или более выкидышами во втором триместре в анамнезе, связанными с бессимптомным раскрытием шейки матки, или при предшествующем вагинальном серкляже в связи с бессимптомным раскрытием шейки матки во втором триместре.

При этом дискуссионным остается вопрос о необходимости повторного использования серкляжа во время последующей беременности: с одной стороны, факторы риска у пациентки сохраняются, шейка скомпрометирована шовным материалам (в некоторых случаях после прорезывания шовного материала), с другой стороны, сценарий беременности не обязательно будет идентичным.

Кроме того, после вагинального серкляжа единогласно не рекомендуются динамическое ультразвуковое измерение длины шейки матки, постельный режим и рутинное использование антибиотиков, токолиза и прогестерона.

Продолжается изучение преимуществ шовного материала и техники серкляжа. Исследование, проведенное в Великобритании, с участием семидесяти пяти родильных домов и 2000 женщин [2], обратилось к эффективности использования монофиламентного шовного материала по сравнению с плетеным шовным материалом при невынашивании беременности у женщин, которым требуется наложение вагинального шва на шейку матки. Различий в частоте невынашивания беременности между группами монофиламентных нитей и плетеных нитей не выявлено.

Своевременность оказания медицинской помощи, синергия с гестагенами, использование современных материалов делает эту процедуру безопасной и эффективной. Так, в публикации Jafarzade A. и соавт. (2024) представлены результаты сравнения перинатальных исходов экстренного и планового наложения вагинального серкляжа [3]. В это ретроспективное исследование было включено в общей сложности 247 пациентов с одноплодной беременностью, из которых 142 были с экстренным серкляжем и 105 пациентов с плановым серкляжем. Отмечено, что срок родов в неделях был больше при плановом наложении серкляжа, чем при экстренном (в среднем 34,6 недель против 30,8 недель). Срок наложения серкляжа был статистически значимо больше при экстренном наложении акушерского серкляжа (19,2 недель против 16,3 недель, $p<0,0001$). Неонатальные осложнения, такие как высокие значения С-реактивного белка, использование антибиотиков и его продолжительность, потребность в интубации, были значительно выше в группе экстренного серкляжа, чем в группе планового серкляжа ($p<0,016$). Примечательно, что не было обнаружено существенной разницы по исследуемым показателям среди пациентов, получавших и не получавших прогестерон после серкляжа. Основным выводом исследования является обоснованность планового вагинального

серкляжа при отягощенном анамнезе перед выжидательной тактикой и выполнением экстренного серкляжа.

Подобные выводы представляют Curtis M. и соавт. в 2022 г.: значительно более высокий уровень живорождения после наложения профилактического убедительно свидетельствует о его важной роли у пациентов с отягощенным акушерским анамнезом [4].

Результаты серкляжа, а также влияющие на него факторы исследовались в 2024 году. Chen C и соавт. с помощью одномерного логистического регрессионного анализа выявили 11 потенциальных факторов риска несостоятельности серкляжа [5]: вагинит, синдром поликистозных яичников (СПКЯ), раскрытие шейки матки, предоперационный С-реактивный белок, рутинное промывание влагалища после серкляжа, роды, срок гестации, количество дней после серкляжа, хориоамнионит, внутриматочная инфекция, разрыв шейки матки и преждевременный разрыв плодных оболочек. Многомерный логистический регрессионный анализ показал, что СПКЯ и раскрытие шейки матки после вагинального серкляжа были независимыми факторами риска несостоятельности серкляжа, в то время как рутинное промывание влагалища было защитным фактором против несостоятельности.

В ретроспективном анализе 2024 г. [6] исследовали результаты вагинального серкляжа, выполненного пациентам с одноплодной беременностью сроком от 16 до 27 недель, с длиной шейки матки по данным трансвагинального УЗИ <25 мм и предшествующими преждевременными родами/выкидышем во втором триместре или пролабированием плодного пузыря и/или с длиной шейки матки по данным трансвагинального УЗИ <15 мм. При многофакторном анализе независимыми факторами риска выкидыша или преждевременных родов были длина шейки матки <10 мм (коэффициент шансов, ОШ 3,44), раскрытие шейки матки (ОШ 4,76) и экстракорпоральное оплодотворение (ОШ 4,66). Наличие в анамнезе выкидышей, преждевременных родов и пороков развития матки не повышало риск родов после серкляжа до 37 недель. В группе преждевременных родов у 14 % пациенток наблюдался преждевременный разрыв плодных оболочек (ПРПО), а у 10 % – хориоамнионит, тогда как в группе срочных родов таких случаев не было. Положительный результат мазка из влагалища во время цервикального серкляжа не был достоверно связан с преждевременными родами при многофакторном анализе, но оказался значимым фактором риска как хориоамнионита (ОР 11,03), так и ПРПО (ОР 5,28).

В тоже время в имеющихся источниках информации имеются минимальная информация об особенностях родоразрешения таких пациентов. Так, при поиске соответствующей информации в базе данных PubMed за 5 лет (2020–2025 гг) по запросу «вагинальный серкляж» получено 213 ответов, «сроки родоразрешения после вагинального серкляжа» – 8 ответов. Однако по запросу «особенности родоразрешения после серкляжа» и «особенности шейки матки после серкляжа» получено 0 и 1 ответ соответственно. Такая сложившаяся картина кажется нам незаслуженно оставленной без внимания. Именно роды – родовой акт, послеродовой период с оценкой состояния новорожденного – являются главным результатом и итогом многочисленных усилий по сохранению беременности на фоне ИЦН. Данное исследование позволит оценить эффективность и безопасность использования существующих методик и шовного материала в отношении родовой деятельности и раскрытия шейки матки. Результаты работы могут повлиять на индивидуальный подход к определению обоснованности серкляжа для наилучших перинатальных результатов. Учитывая, что именно родовой акт является своеобразным венцом беременности, исследование его особенностей у женщин, перенесших вагинальный серкляж, представляется интересным как с точки зрения совершенствования хирургической тактики его выполнения, так и с точки зрения оценки отдаленных результатов его эффективности и безопасности. Поскольку именно здоровье ребенка и сохранение репродуктивного здоровья матери будут ключевыми аспектами оценки качества оказания медицинской помощи пациентам с ИЦН.

Понимание проблем родоразрешения после использования серкляжа позволит на практике быть готовым к специфическим особенностям родового процесса, возможным осложнениям и в целом оптимизировать тактику оказания помощи пациентам с ИЦН.

Цель работы – определить особенности родоразрешения женщин с коррекцией истмико-цервикальной недостаточности методом вагинального серкляжа тесьмой для совершенствования медицинской помощи.

Материалы и методы. В исследовании приняли участие 50 беременных женщин, получавших в 2022–2025 гг. медицинскую помощь в учреждениях здравоохранения г. Витебска – в Учреждении здравоохранения «Витебский областной клинический родильный дом» и Учреждении здравоохранения «Витебский городской клинический родильный дом №2». Основную группу составили 30 родивших пациентов с ИЦН, корригированной вагинальным серкляжем. Критерием включения в основную группу было ИЦН, корригированное вагинальным серкляжем во время беременности. Контрольную группу составили 20 родивших женщин без ИЦН. Критерием включения в контрольную группу было отсутствие ИЦН во время настоящей и предшествующих беременностей. Критерием исключения в обеих группах – отказ от дальнейшего наблюдения.

Для вагинального серкляжа использовали тесьму из полиэфира отечественного производства и нити капрона. Показания, техника операции, обследование и дальнейшее наблюдение определялись клиническим протоколом и инструкциями по применению методов лечения и медицинской профилактики ИЦН [7–9]. Исследование выполнено в рамках задания 01.10 «Разработать и внедрить алгоритмы оказания медицинской помощи пациентам с истмико-цервикальной недостаточностью на основе состояния внеклеточного матрикса шейки матки» (ГНТП «Научно-техническое обеспечение качества и доступности медицинских услуг», 2021–2025 годы).

Анализ полученных данных выполнен при помощи компьютерных программ Microsoft Excel (из пакета Microsoft Office 2016), STATISTICA (версия 12.0). Применяли методы непараметрической статистики. Результаты представлены медианой (Me) и процентами (%). Достоверность различий качественных признаков в исследуемых группах определяли на основании величины критерия согласия ($\chi 2$). Для определения вероятности развития событий использовали метод относительного риска (ОР). Результаты исследований считали достоверными, а различия между показателями значимыми при вероятности безошибочного прогноза не менее 95 % ($p<0,05$).

Результаты и обсуждение. Пациенты основной и контрольной групп были сопоставимы по возрасту (32 и 33,5) и паритету: медианное значение беременностей было 3 и 2, родов – 2 и 2 соответственно.

Женщины статистически значимо не различались по распространенности соматических, эндокринных и гинекологических заболеваний, а также привычное невынашивание беременности было у 7 (23,3 %) и 1 (4,5 %) пациентов, ИЦН в анамнезе – у 9 (30,0 %) и 2 (9,1 %) пациентов, поздний выкидыш в анамнезе – у 3 (10,0 %) и 1 (4,6 %) пациентов соответственно.

Срок дебюта ИЦН был 20 недель беременности, срок выполнения серкляжа – 21 неделя. В структуре причин ИЦН были: гормональная этиология (гиперандрогения, в том числе в структуре СПКЯ) – 6 (20,0 %), травматическая рубцовая деформация шейки матки (РДШМ), диатермоэлектроэксцизия (ДЭЭ), в том числе повторная, три и более инструментальных расширений цервикального канала – 11 (36,7 %), фенотипические признаки недифференцированной дисплазии соединительной ткани (НДСТ) – 4 (13,3 %). Сочетание гиперандрогении и травматического фактора ИЦН было у 10,0 % пациентов. Очевидной причины не было у 30,0 % пациентов.

Среди пациентов, получивших профилактический вагинальный серкляж (5, 16,7 %), в структуре показаний были: у 3 – ≥2 прерывания беременности в сочетании с иными факторами риска, чаще – с неэффективностью лечебного вагинального серкляжа в анамнезе (2) и гиперандрогенией (3).

Материалом серкляжа были: тесьма из полиэфира – 22 (73,3 %), капроновые нити – 8 (26,7 %); техника операции в собственной модификации – 20 (66,7 %), по Макдональду – 10 (33,3 %). У одной женщины диагностирована несостоятельность серкляжа и выполнен повторный.

В основной группе 6 пациентов ранее пренесли ИЦН с коррекцией вагинальным серкляжем (20 %), из них у двух было прорезывание шовного материала на фоне

начавшихся преждевременных родов. У данных женщин шейка матки была рубцово изменена, плотная, со сформированным внутренним зевом, однако старые разрывы после прорезывания продолжались до сводов. Таким образом, во время настоящей беременности, после перенесенного ранее серкляжа, показанием к вагинальному серкляжу были сочетание отягощенного анамнеза и высокий риск ИЦН во время настоящей беременности.

Во время беременности использовали гестагены 24 (80 %) пациента основной группы, в том числе с первого триместра – 10 (36,6 %). В контрольной группе гестагены использовали 4 (18,2 %) пациента. Все пациенты получали микронизированный прогестерон вагинально в дозе 200–600 мг/сут.

Серкляж удален планово в 37 недель всем пациентам, а медианные значения срока родов в группах исследования были 38 и 39 недель. Роды через естественные родовые пути были у 26 (86,7 %) пациентов основной группы и 20 (90,9 %) пациентов контрольной группы. Кесарево сечение выполнялось в основной группе по показаниям: ПРПО, рубец на матке; клинически узкий таз; хроническая плацентарная недостаточность (ХПН) и острая гипоксия плода. В контрольной группе показаниями к кесареву сечению были ХПН и острая гипоксия плода в сочетании с ПРПО; незрелая шейка матки в сочетании с ПРПО.

В результате дифференцированного подхода к определению показаний к профилактическому и лечебному вагинальному серкляжу, совершенствования хирургической техники и ведения послеоперационного периода в основной группе 27 из 30 (90 %) беременностей завершились после 37 недель. Преждевременные роды наступили в сроках 33, 34 и 35 недель беременности. В контрольной группе в сроке преждевременных родов были одни (34 недели гестации), что статистически значимо не различалось.

Особенностями начала родов были в основной и контрольной группах были соответственно: спонтанная родовая деятельность – 21 и 18 случаев, ПРПО – 5 и 4 случая, плановая амниотомия – 4 случая и 1. При разных сценариях практически всегда роды начинаются самостоятельно, без стимуляции и родовозбуждения (1 против 5 при p=0,031). Шейка матки оценена на начало первого периода родов как «зрелая» у всех пациентов основной группы.

Изучили некоторые характеристики родовой деятельности у женщин с ИЦН, корригированной серкляжем, и без ИЦН (таблица 1).

Таблица 1 – Характеристики родовой деятельности у первородящих (1) и повторнородящих (2) женщин с ИЦН, корригированной серкляжем и без ИЦН

Показатель	Основная группа (n=30)		Контрольная группа (n=22)		p
	1 (n=7)	2 (n=23)	1 (n=3)	2 (n=19)	
Продолжительность родов, ч	5,7	4,8	8,9	6,3	$p_{1–1}$=0,035 $p_{2–2}$=0,042
Продолжительность первого периода родов, ч	4,3	4,1	7,2	5,6	$p_{1–1}$=0,038 $p_{2–2}$=0,049
Скорость раскрытия шейки матки в латентной фазе, см в час	0,32	0,29	0,44	0,39	$p_{1–1}$=0,049 $p_{2–2}$=0,092
Скорость раскрытия шейки матки в активной фазе, см в час	1,9	1,9	2,2	2,0	$p_{1–1}$=0,128 $p_{2–2}$=0,207

В основной группе продолжительность родов составила 4–6 часов, что в целом оказалось быстрее на 2–3 часа, чем у женщин без ИЦН при статистически значимых различиях. Также отмечена значимая разница в скорости раскрытия шейки матки в латентной фазе у первородящих, однако на небольшом количестве наблюдений.

В родах 26 (86,7 %) пациентов после серкляжа не нуждались в спазмолитиках. Пациенты контрольной группы получали их в 100 % случаях.

В основной группе не отмечено родового травматизма, в том числе разрывов шейки матки. У пациентов с прорезыванием швов накануне родов (2 – в 37 недель беременности) не было дополнительной кровопотери, однако разрывы ожидаемо достигали сводов влагалища и требовали тщательного ушивания.

Медианное значение веса новорожденных было 3205 и 3355 гр соответственно. Оценка по шкале Апгар составила 8–8, 8–9 баллов у 27 (90,0 %) и 20 (90,9 %) пациентов соответственно.

В основной группе преждевременные роды произошли у трех женщин. В первом случае у пациента с шестой беременностью, третьими родами, ИЦН в анамнезе, которой был выполнен профилактический вагинальный серкляж, в 33 недели в стационаре спонтанно развилась регулярная родовая деятельность, серкляж удален до прорезывания. Ребенок родился с весом 1800 гр, 5–6 баллов по шкале Апгар. У второго пациента с пятой беременностью, третьими родами, ИЦН в анамнезе, плановым лечебным вагинальным серкляжем, в 34 недели также в стационаре спонтанно развилась регулярная родовая деятельность, серкляж удален до прорезывания. Ребенок родился с весом 2230 гр, 6–6 баллов по шкале Апгар. В третьем случае преждевременные роды в 35 недель начались ПРПО, в результате кесарева сечения родился ребенок 2605 гр в удовлетворительном состоянии, выписан домой.

В данном наблюдении у пациентов с серкляжем сочетание высокого паритета (≥5 беременностей и/или ≥3 родов) и ИЦН в анамнезе увеличивало риск преждевременных родов в 13 раз (ОР 13.000; 95 % ДИ 1.503–112.429) с чувствительностью 0,667 и специфичностью 0,926.

Также в основной группе в тяжелом состоянии (5–7 баллов по шкале Апгар) родился доношенный ребенок весом 2605 гр с врожденным пороком сердца (ВПС) – мышечный дефект межжелудочковой перегородки (ДМЖП), без гиперволемии.

В контрольной группе 7–8 баллов по шкале Апгар получил доношенный ребенок 1680 гр на фоне хронической плацентарной недостаточности, острой гипоксии плода и 5–7 баллов по шкале Апгар – доношенный ребенок 3550 гр с острой асфиксией в родах.

Во втором этапе выхаживания нуждались 6 и 3 ребенка соответственно, что не имело статистически значимых различий. Показаниями были как недоношенность в сочетании с респираторным дистресс-синдромом 1 типа в случаях, указанных выше, так и ВПС.

Клинические признаки внутриутробного инфицирования имели 5 и 3 детей соответственно, по данным гистологического исследования последа – у 16 и 10 женщин. Посев околоплодных вод у двух пациентов с преждевременными родами в основной группе дал положительную культуру: Enterococcus faecalis и Staphylococcus epidermidis.

Заключение

1. При соблюдении дифференцированного подхода к определению показаний к хирургической коррекции, использовании современных технологий и материалов, синергии с гестагенами, доношенные беременности у пациентов с ИЦН и вагинальным серкляжем достигают 90 %.

2. Роды после серкляжа наступают без стимуляции и родовозбуждения и, как правило, без спазмолитиков. Роды протекают быстрее в основном за счет скорости раскрытия шейки матки в латентную фазу первого периода родов как у перво-, так и у повторнородящих (27 % и 26 % соответственно).

3. Риск преждевременных родов после выполнения серкляжа возрастает в 13 раз у женщин с высоким паритетом (≥5 беременностей и/или ≥3 родов) и ИЦН в анамнезе, что необходимо учитывать при планировании тактики ведения беременности и логистики.

4. Дети, рожденные на фоне ИЦН, корригированные серкляжем, статистически значимо не различаются в заболеваемости, потребности и показаниям ко второму этапу выхаживания.

Литература

1. Terry, H.L. Genitourinary Fistulas After Cerclage: A Case Series and Scoping Review / H.L. Terry, D.J. Shim, M.M. Doering, S.E. Beermann, R.M. Rampersad, S.C. Wood, C. Ghetti, S. Sutcliffe, J.L. Lowder // Urogynecology (Phila). – 2025 Apr 3. – https://doi.org/10.1097/SPV.0000000000001680. Epub ahead of print. PMID: 40179040.

2. Hodgetts Morton V. Cerclage suture type to prevent pregnancy loss in women requiring a vaginal cervical cerclage: The C-STICH RCT / V. Hodgetts Morton, C.A. Moakes, J. Daniels, L. Middleton, A. Shennan, P. Brocklehurst, F. Israfil-Bayli [et al.] // Health Technol Assess. – 2024 Aug;28(40):1–44. – https://doi.org/10.3310/YKTW8402. PMID: 39239933; PMCID: PMC11403380.

3. Jafarzade, A. Perinatal outcomes of emergency and elective cervical cerclages / A. Jafarzade, S. Aghayeva, T.M. Mungan, A. Biri, E. Jabiyev, O.U. Ekiz // Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol X. – 2024 Jan 26;21:100276. – https://doi.org/10.1016/j.eurox.2023.100276. PMID: 38323103; PMCID: PMC10844811.

4. Curtis, M. Live birth rate after cervicoisthmic cerclage in patients with previous late miscarriage and/or premature delivery / M. Curtis, M. Massoud, M. Doret-Dion, G. Dubernard, C. Huissoud, D. Gavanier, F. Golfier, P.A. Bolze // J Gynecol Obstet Hum Reprod. – 2022 Dec;51(10):102496. – https://doi.org/10.1016/j.jogoh.2022.102496. Epub 2022 Oct 27. PMID: 36309342.

5. Chen, C. Nomogram-based risk assessment for emergency cervical cerclage failure in patients with cervical insufficiency / C. Chen, S. Guo, C. Fan, F. Gao // Heliyon. – 2024 Jun 13;10(13):e32923. – https://doi.org/10.1016/j.heliyon.2024.e32923. PMID: 39027507; PMCID: PMC11255580.

6. Cassardo, O. Predictors of preterm birth following emergency and ultrasound-indicated cervical cerclage: A retrospective study on 136 singleton pregnancies / O. Cassardo, M. Scarrone, G. Perugino, M. Di Maso, M. Wally Ossola, E. Ferrazzi, F. D'Ambrosi // Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol. – 2024 Nov;302:249–253. – https://doi.org/10.1016/j.ejogrb.2024.09.011. Epub 2024 Sep 10. PMID: 39340892.

7. Об изменении постановления Министерства здравоохранения Республики Беларусь от 19 февраля 2018 г. № 17 [Электронный ресурс] : постановление Министерства здравоохранения Республики Беларусь, 26 авг. 2024 г., № 131 // Национальный правовой Интернет-портал Республики Беларусь. Режим доступа: https://medcenter.by/wp-content/uploads/2024/09/izmenenija-v-klin-prot-aig.pdf – Дата доступа: 30.08.2024.

8. Мицкевич, Е.А. Методы медицинской профилактики истмико-цервикальной недостаточности путем лапароскопического и вагинального серкляжа с применением тесьмы из полиэфира: инструкция по применению, утв. М-вом здравоохранения Респ. Беларусь 24.06.24 / Е.А. Мицкевич; Вит. гос. мед. ун-т. – Витебск, 2024. – 11 с.

9. Мицкевич, Е.А. Метод лечения истмико-цервикальной недостаточности путем вагинального серкляжа с применением тесьмы из полиэфира : инструкция по применению, утв. М-вом здравоохранения Респ. Беларусь 24.06.24 / Е.А. Мицкевич; Вит. гос. мед. ун-т. – Витебск, 2023. – 9 с.

DELIVERY CHARACTERISTICS IN WOMEN WITH CERVICAL INSUFFICIENCY CORRECTION BY VAGINAL TAPE CERCLAGE

Mitskevich E.A., Harlenak V.I., Vashneuskaya E.V., Danilovich S.S., Puliarou A.G., Semukova O.S.

Vitebsk State Order of Peoples' Friendship Medical University,
Vitebsk Regional Clinical Maternity Hospital,
Vitebsk City Clinical Maternity Hospital № 2,
Vitebsk, Republic of Belarus

The characteristics of labor after vaginal cerclage for cervical insufficiency correction were studied. It was determined that with a differentiated approach to determining indications for vaginal cerclage, the use of modern technologies and materials, and synergy with progestogens, full-term pregnancies reach 90 %. Labor proceeds more quickly, primarily due to the rate of cervical dilation during the latent phase of the first stage of labor in both primiparous and multiparous women (27 % and 26 %, respectively). The risk of preterm labor after cerclage increases 13-fold in women with high parity (≥5 pregnancies and/or ≥3 births) and a history of cervical insufficiency, which should be considered when planning the logistics of pregnancy. Children born with cervical insufficiency corrected with vaginal cerclage tape do not differ statistically significantly in terms of morbidity, need, or indications for second-stage care.

Keywords: cervical insufficiency, vaginal cerclage, childbirth after vaginal cerclage.

Поступила 15.09.2025

УДК 618.3-027.11
https://doi.org/10.63030/2307-4795/2025.18.A.23

ФАКТОРЫ РИСКА И ПРИЧИНЫ НЕРАЗВИВАЮЩЕЙСЯ БЕРЕМЕННОСТИ

Можейко Л.Ф., Веремеева О.П.

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

Резюме. В представленном статье проанализированы данные современной литературы и результаты собственных исследований причин неразвивающейся беременности, включая генетические аномалии и хромосомную патологию, а также наиболее часто встречающиеся факторы риска.

Ключевые слова: неразвивающаяся беременность, замершая беременность, внутриутробная гибель плода, анэмбриония, плодное яйцо.

Введение. В условиях неблагоприятной демографической ситуации проблема невынашивания беременности имеет важное медико-социальное значение [1]. За последнее десятилетие частота неразвивающейся беременности увеличилась с 10–20 % до 45–88,6 % [2]. Невынашивание беременности по-прежнему остается актуальной медицинской и социально значимой проблемой, так как прерывание желанной беременности всегда является психологической катастрофой для семьи, нередко приводит к бесплодному браку, оказывая негативное влияние на демографическую ситуацию в Республике Беларусь. Вместе с тем эту проблему можно рассматривать как продолжение естественного отбора на этапе внутриутробного развития, когда прерывание неблагоприятной беременности в ранние сроки расценивается как естественный процесс, защищающий человечество от генетически обусловленного вырождения. При этом хромосомные нарушения являются ведущими, но не единственными причинами, приводящими к ранним потерям беременностей. Таким образом, в медицинской практике сформировалась двойственность в понимании невынашивания беременности: с одной стороны – это медицинская патология, которая требует активных лечебных вмешательств, направленных на сохранение желанной беременности, с другой стороны – это физиологический процесс, способствующий элиминации генетически неполноценных беременностей [3, 4].

Общеизвестно, что наиболее частыми причинами неразвивающейся беременности являются хромосомные аномалии эмбриона, врожденные аномалии матки, инфекционные и воспалительные заболевания, нарушение процесса имплантации плодного яйца, нейроэндокринные расстройства [3]. По мнению большинства исследователей, нарушение эмбрионального развития и гибель плода происходит ввиду хромосомных и геномных мутаций, среди которых лидируют трисомии (52–63 %), полиплоидии (17–21 %), моносомии (11–13 %) [2, 3, 7]. Причем чем старше возраст матери, тем они чаще встречаются. Также следует отметить, что с увеличением возраста женщины возрастает риск анеуплоидии, что сопровождается необратимой потерей беременности. Как свидетельствуют результаты исследований последних лет, в ранние сроки риск потери беременности в возрасте 21–25 лет составляет 8,9 %, достигая 74,7 % у женщин старше 45 лет. При этом гораздо чаще сбалансированные структурные хромосомные аномалии встречаются при привычном невынашивании беременности (5 %) в сравнении с нормальной популяцией (0,34 %) [7, 8].

Материалы и методы. В гинекологическом стационаре УЗ «1 ГКБ» г. Минска проведен анализ причин неразвивающейся беременности в ранние сроки беременности в период с 2023 по 2025 годы. В исследование были включены 35 пациенток в возрасте 23–42 лет с разным уровнем дохода и образования. Для установления возможной причины невынашивания оценивали следующие факторы риска: возраст, курение, употребление алкоголя, стрессовые ситуации, а также сопутствующую соматическую и генитальную патологии. В исследуемой группе средний возраст женщин составил 34,2±5,1 лет

с распределением по возрастным группам: в группу от 23 до 27 лет включены 8 (22,8 %) пациентов; в группу 28–32 лет – 7 (20,0 %); 33–37 лет – 12 (34,3 %) и в группу 40–42 лет – 8 (22,9 %) женщин.

Наиболее высокая доля неразвивающихся беременностей приходилась на возрастную группу женщин от 33 до 42 лет – более половины (57,2 %) всех случаев, что подтверждает тенденцию к увеличению неразвивающейся беременности у женщин старше 30-летнего возраста. При этом наши результаты свидетельствуют, что у 22 (63 %) женщин именно первая беременность была неразвивающейся. У остальных 13 (37 %) пациентов наблюдались повторные случаи неблагоприятных исходов беременности, что свидетельствует о наличии рецидивирующих факторов риска и подчеркивает необходимость проведения комплексного обследования таких пациентов для своевременного выявления факторов риска и их коррекции с целью снижения вероятности повторных неблагоприятных исходов беременности.

На основании проведенного исследования нами выявлена высокая частота различных факторов риска, ассоциированных с неблагоприятными исходами. Согласно собственному опыту и литературным данным, курение во время беременности увеличивает вероятность неразвивающейся беременности в 1,5–2 раза, а наличие хронического стресса – в 1,3–1,8 раз [3, 4, 5].

В нашей выборке все пациентки также имели сочетание указанных факторов риска, что обусловило высокую встречаемость неразвивающейся беременности. Так, у 24,3 % женщин отмечалось курение, у 42,9 % – высокий уровень стрессовых факторов в быту и у 28,6 % – наличие сопутствующих заболеваний. Совокупность этих факторов способствует синергетическому увеличению вероятности развития НРБ и подчеркивает необходимость комплексного подхода к медицинской профилактике при ведении таких пациентов, что согласуется с данными других авторов [5, 6, 7].

Для установления возможных причин невынашивания в исследуемой группе женщин нами проведено исследование полученного соскоба и биологического материала неразвивающейся беременности на численные хромосомные аномалии методом NGS (Next Generation Sequencing). Полученные результаты свидетельствуют, что у 18 (51,43 %) эмбрионов были выявлены различные формы трисомии (5 – по хромосоме 13; 2 – по хромосоме 15; 2 – по хромосоме 16; 2 – по хромосоме 19; 2 – по хромосоме 22 и 5 – по хромосоме 21), у 4 (11,43 %) эмбрионов отмечен мозаицизм по половым хромосомам, а у 13 (37,14 %) эмбрионов нарушений в кариотипе не выявлено.

Общеизвестно, что инфекционный фактор играет значимую роль при развитии неразвивающейся беременности, так как эмбриональные клетки, децидуа с их высокой метаболической активностью представляют собой среду для размножения микроорганизмов, в результате чего и происходит нарушение дифференцировки зародышевых листков, эмбриопатии и гибель эмбриона [2]. Доказано, что возбудителями внутриутробной инфекции являются более 27 видов бактерий, вирусы, паразиты, 6 видов грибов, 4 вида простейших и риккетсии [3]. Для обозначения группы внутриутробных инфекций, вызывающих поражения центральной нервной системы плода предложена аббревиатура TORCH – toxoplasmosis (токсоплазмоз), other (другие инфекции), rubella (краснуха), cytomegalia (цитомегаловирус), herpes simplex (герпесная инфекция).

Результаты собственных исследований на TORCH инфекции в группе пациентов с неразвивающейся беременностью позволили выявить токсоплазмоз у 1 (25 %) пациентки и герпетическую инфекцию у 3 (75 %) женщин. Проведенное бактериологическое исследование посева из влагалища у исследуемых пациенток с неразвивающейся беременностью позволило диагностировать избыточный рост бактерий в 22 (62,8 %) случаях; Staphylococcus – у 7 (31,7 %) женщин, E. Coli – у 5 (22,7 %), Staphylococcus в сочетании с E. Coli – у 3 (13,6 %), Enterococcus – у 2 (9,1 %), а также их сочетание у 5 (20 %) женщин, что подтверждает негативную роль условно-патогенной флоры в развитии нарушений микробиоценоза влагалища и ранних репродуктивных потерь.

Кроме того, важная роль в невынашивании беременности принадлежит экстрагенитальной патологии, причем особого внимания заслуживает гипергомоцистеинемия, патология системы крови (наследственные тромбофилии,

антифосфолипидный синдром), эндокринные нарушения (гиперандрогения, дислипидемия, заболевания щитовидной железы), а также дефицит витамина Д [2]. Также следует помнить о роли фолиевой кислоты, в синтезе ДНК, РНК и метаболизме аминокислот, о преобразовании ее в активную молекулу 5-метилтетрагидрофолат – важный субстрат активной фолиевой кислоты в печени, участвующий в дальнейшем во многих метаболических реакциях, включая превращение гомоцистеина в метионин, биосинтез глицина из серина и биосинтез молекул-предшественников ДНК [3]. В метаанализе, проведенном Рамазановой Ф.У. с соавт. (2022), включавшем 1588 женщин с репродуктивными потерями, указано на статистически значимые полученные данные о полиморфизме гена метилен тетрагидрофолат редуктазы, повышающем риск невынашивания беременности. Отмечено, что в 45 % случаев причиной возникновения неразвивающейся беременности является гипергомоцистеинемия, в частности, мутация метилен тетрагидрофолат редуктазы [1, 5].

Анализируя результаты коагулограммы при неразвивающейся беременности нами были отмечены гиперкоагуляционные сдвиги в основных показателях системы гемостаза (повышенная активность прокоагулянтов, снижение антикоагулянтной и фибринолитической активности крови). В связи с чем необходимо своевременная диагностика антифосфолипидного синдрома у пациенток при неразвивающейся беременности, так как определение антифосфолипидных антител у таких пациенток в десятки раз выше, чем в популяции. Оценивая эндокринную патологию, особая роль отводится гиперандрогении – патологическому состоянию организма, обусловленному избыточной продукцией андрогенов, синтезирующихся в надпочечниках и яичниках (адреногенитальный синдром, поликистоз яичников, гиперандрогения смешанного генеза). В отличие от более выраженных клинических форм, проявляющихся бесплодием, при неразвивающейся беременности ее причиной чаще являются стертые неклассические формы гиперандрогении, выявляемые при нагрузочных пробах. Причиной невынашивания в таких случаях является предлежание ветвистого хориона, так как имплантация происходит преимущественно в нижних отделах матки [2, 3, 4, 8]. Кроме того, следует учитывать роль дефицита витамина Д в генезе репродуктивных потерь. Существует мнение, что витамин Д является одним из иммунных регуляторов имплантации, так как, с одной стороны, он инициирует местную противовоспалительную реакцию, с другой – индуцирует рост децидуальной ткани, оказывая протективное действие на беременность [2]. В этой связи дефицит витамина Д большинство авторов расценивают как фактор риска неразвивающейся беременности. Согласно данным исследований Хаддад Х. с соавт. (2023), при снижении концентрации витамина Д ниже 50 нмоль/л частота неразвивающейся беременности увеличивается в 2 раза [2].

Заключение. Таким образом, согласно данным литературы и результатам собственных исследований, факторы, приводящие к неразвивающейся беременности, довольно разнообразны. Несмотря на доказанную роль хромосомных аберраций в генезе невынашивания беременности, исследование кариотипов эмбриона и плода при указанной патологии в клинической практике проводится лишь спорадически, что обусловлено рядом объективных и субъективных причин. Вместе с тем большинство хромосомных аномалий, приводящих к преждевременному завершению беременности, наследственно не обусловлены и часто выявляются случайно. Возможно поэтому не существует четких критериев и методов своевременной и эффективной профилактики указанных нарушений при последующих беременностях, в том числе генетических.

Несмотря на тот факт, что значительная часть потерь при беременности остается необъяснимой, а причины нередко непредсказуемы, с целью профилактики привычного невынашивания беременности необходимо своевременно выявлять причины и факторы риска самопроизвольных выкидышей, включая неразвивающиеся беременности, что позволит оптимизировать алгоритм обследования супружеской пары до первого эпизода невынашивания беременности. При этом важна как медицинская, так и социальная пропаганда значимости преконцепционной подготовки на уровне первичного звена акушерско-гинекологической помощи, своевременное выявление и адекватное лечение генитальной и экстрагенитальной патологии на прегравидарном этапе. Полученные нами

результаты проведенного исследования убеждают в необходимости разработки и внедрения в практику лечебно-профилактических мероприятий среди женщин репродуктивного возраста с учетом выявленных факторов риска, а также о важности ранней консультативной помощи профильных специалистов таким пациентам для своевременной диагностики и коррекции сопутствующей патологии, что позволит снизить частоту неразвивающихся беременностей и улучшить репродуктивные исходы, в связи с чем дальнейшие научные исследования в этом направлении следует продолжать.

Литература

1. Рамазанова, Ф.У. Роль полиморфизных локусов в патогенезе неразвивающейся беременности: проспективное когортное исследование / Ф.У. Рамазанова, В.Е. Радзинский, М.Б. Хамошина и др. // Кубанский научно-медицинский вестник. – 2022. – № 3. – С. 46–61.

2. Хаддад, Х. Патогенетические аспекты неразвивающейся беременности / Х. Хаддад, А.А. Оразмурадов, Ж.Ж. Сулейманова [и др.] // Акушерство и гинекология: новости, мнения, обучение. – 2023. – № 11. – С. 139–143.

3. Назирова, М.У. Особенности неразвивающейся беременности / М.У. Назирова, М.Х. Каттаходжаева, Н.Ж. Сулейманова // Central Asian journal of academic research. – 2024. – № 2. – P. 29–34.

4. Pregnancy loss: A 40-year nationwide assessment / O. Lidegaard, A.P. Mikkelsen, P. Egerup [et al.] // Acta Obstetrics and Gynecology. – 2020. – № 11. – P. 1492–1496.

5. Румянцева, З.С. Предикторы неразвивающейся беременности и роль прегравидарной подготовки в профилактике повторных репродуктивных потерь / З.С. Румянцева, Э.Ю. Люманова, Н.И. Волоцкая [и др.] // Вятский медицинский вестник. – 2021. – № 1. – С. 64–69.

6. Фролов, А.Л. Генетические факторы тромбофилии и состояние системы гемостаза у женщин, перенесших неразвивающуюся беременность / А.Л. Фролов, В.А. Кулавский, Ф.М. Канева [и др.] // Российский вестник акушера-гинеколога. – 2014. – № 14. – С. 24–28.

7. Ковалев, В.В. Учебное пособие: Генетические аспекты невынашивания беременности / В.В. Ковалев, Е.В. Кудрявцева, Н.М. Миляева, И.В. Лаврентьева. – Екатеринбург, 2022. – 104 с.

8. Kaiser-Rogers, K.A. Usefulness and limitations of FISH to characterize partially cryptic complex chromosome rearrangements / K.A. Kaiser-Rogers, K.W. Rao, R.C Michaelis [et al.] // Am. J. Med.Genet. – 2000. – № 95. – P. 28–35.

RISK FACTORS AND CAUSES OF AN UNDEVELOPING PREGNANCY

Mozheiko L.F., Veremeeva O.P.

Educational Institution Belarusian State Medical University, Minsk, Republic of Belarus

The presented article analyzes the data of modern literature and the results of own research on the causes of non-developing pregnancy, including genetic abnormalities and chromosomal pathology, as well as the most common risk factors.

Keywords: non-developing pregnancy, frozen pregnancy, intrauterine fetal death, anembryony, and the ovum.

УДК [618.3:616.8-009.24-02]:[616.98:578.854.1]-06
https://doi.org/10.63030/2307-4795/2025.18.A.24

ОСОБЕННОСТИ ПРЕЭКЛАМПСИИ В ПОСТКОВИДНЫЙ ПЕРИОД

Недосейкина М.С.

Учреждение образования «Гомельский государственный медицинский университет», г. Гомель, Республика Беларусь

Резюме. Целью настоящего исследования является изучение особенностей течения преэклампсии в до- и постковидный период. Течение беременности у женщин с преэклампсией после начала пандемии короновирусной инфекции характеризуется ранним началом появления симптомов, увеличением доли преждевременной отслойки нормально расположенной плаценты и плацентарной недостаточности. Осложненное течение беременности на фоне преэклампсии в постковидном периоде ассоциировано с перенесенной инфекцией COVID-19.

Ключевые слова: преэклампсия, COVID-19, постковидный период, осложнения.

Введение. Преэклампсия (ПЭ) с развивающимся при ней синдромом полиорганной недостаточности продолжается оставаться серьезной проблемой современного акушерства. В настоящее время ситуация усугубляется поздним возрастом первой беременности и высокой частотой беременностей после вспомогательных репродуктивных технологий, что делает каждую такую беременность уникальным опытом в жизни женщины. Этот общемировой репродуктивный тренд еще более усугубился в период пандемии COVID-19, при которой, кроме отсрочки наступления беременности на позднее время, наслоились патологические изменения в женском организме после перенесенной короновирусной инфекции.

Новая короновирусная инфекция COVID-19 во время беременности значимо увеличивает риск гестационной гипертензии, преждевременных родов, плацентарной недостаточности и ПЭ, ассоциирована с повышением материнской и перинатальной смертности [1, 2, 3]. Вакцинация беременных от SARS-Cov-2 снижает вероятность развития ПЭ и других акушерских осложнений у беременных при заражении новой короновирусной инфекцией [4].

В научной литературе описан preeclampsia-like syndrome (ПЭ-подобный синдром) у беременных и родильниц с тяжелой формой короновирусной инфекции [5]. Это, вероятно, повлияло на увеличение частоты ПЭ, так как при наличии клинических симптомов ПЭ и неясности разграничивающих диагностических критериев врачами был выставлен именно этот диагноз.

Большинство экспертов в области гипертензивных расстройств у беременных прогнозируют рост числа ПЭ в постковидную эпоху. Сложность патогенетических механизмов и полиморфность поражения самим вирусом, а также длительно сохраняющиеся изменения в организме не позволяют предсказать развития событий при наступлении беременности. Это, безусловно, требует тщательного изучения данной проблемы, чтобы сформировать правильное и единое понимание для своевременной диагностики и профилактики гипертензивных расстройств у беременных, в том числе с короновирусной инфекцией в анамнезе.

Цель работы – изучить особенности течения ПЭ у пациенток, родоразрешенных в до- и постковидный периоды.

Материалы и методы исследования. Проведено ретроспективное поперечное исследование. Изучена медицинская документация (история родов, диспансерная карта беременной и родильницы, история развития новорожденного) пациенток с тяжелой ПЭ, родоразрешенных в родовом отделении учреждения «Гомельская областная клиническая больница» за период 2018–2023 годы.

В ходе исследования сформированы две группы. Беременные женщины, родоразрешенные в 2018–2019 году, были отнесены в группу доковидного периода (N=41),

так как первые пациенты с новой короновирусной инфекцией на территории Республики Беларусь были выявлены в 2020 году. В группу постковидного периода вошли пациентки (N=93), родившие в 2020–2023 годах. Включение во вторую группу выполнено без учета перенесенной короновирусной инфекции и вакцинации, только на основании диагноза тяжелой ПЭ.

В группах изучено течение беременности, родов и послеродового периода у женщин с ПЭ, а также особенности течения неонатального периода у их новорожденных детей. Проанализированы гемодинамические и гемостазиологические показатели у женщин с ПЭ при поступлении в стационар и перед родоразрешением. Учитывались следующие гемодинамические параметры – систолическое артериальное давление (САД), диастолическое артериальное давление (ДАД) и частота сердечных сокращений (ЧСС).

На основании величин САД и ДАД рассчитано по формуле 1 значение среднего артериального давления (срАД).

$$\text{срАД} = \frac{2\text{ДАД} + \text{САД}}{3} \quad (1)$$

Для расчета ударного объема (УО) предварительно рассчитали пульсовое давление с последующим расчетом значения по формуле 2.

$$\text{УО} = 113{,}3 - (0{,}58 \times \text{ПД}) - (0{,}29 \times \text{ДАД}) - 9{,}4 \times \frac{\text{рост}}{\text{масса тела}} \quad (2)$$

Оценка УО также была проведена по данным ультразвукового исследования сердца. В большинстве случаев исследование выполнялось однократно, поэтому в данной работе УО по результатам эхокардиографии учитывался у всех пациенток только измеренный при поступлении в стационар.

Среди гемостазиологических параметров изучены уровни фибриногена и тромбоцитов.

При наличии указаний в медицинской документации о перенесенной короновирусной инфекции (только подтвержденные по результатам полимеразной цепной реакции на SARS-Cov-2) и вакцинации эти данные вносились в базу данных пациентов для более детализированного анализа.

Статистическую обработку данных выполняли с помощью пакета программ MedCalc 10.2.0.0 («MariaKerke», Бельгия).

Для описания признаков, не подчиняющихся закону нормального распределения, применяли следующие критерии – медиана (Me), 25 и 75 процентили (25–75 %). Данные представлены Me; 25–75 %. Для описания качественных признаков применяли долю (P) и 95 % доверительный интервал (CI_p), рассчитанный по методу Клопера – Пирсона (P %; CI_p).

Парное межгрупповое сравнение признаков, распределение которых отличалось от нормального, рассчитывали по критерию Манна – Уитни (U). Для сравнения двух зависимых групп использовался критерий Вилкоксона (T).

Для выявления корреляций количественных признаков, распределение которых не соответствовало нормальному закону, использовали коэффициент Спирмена (r_S).

Общее межгрупповое различие для качественных признаков рассчитывали с помощью критерия хи-квадрат (χ^2) с поправкой Йейтса на непрерывность, для малых выборок использовали точный критерий Фишера (ТКФ).

Различия считали статистически значимыми при $p \leq 0{,}05$.

Результаты исследования. Среди родоразрешенных пациенток на третьем технологическом уровне в Гомельской области в 2021 и 2022 году отмечена тенденция к увеличению частоты случаев тяжелой ПЭ, однако статистически значимых различий не получено. Данные представлены на рисунке 1.

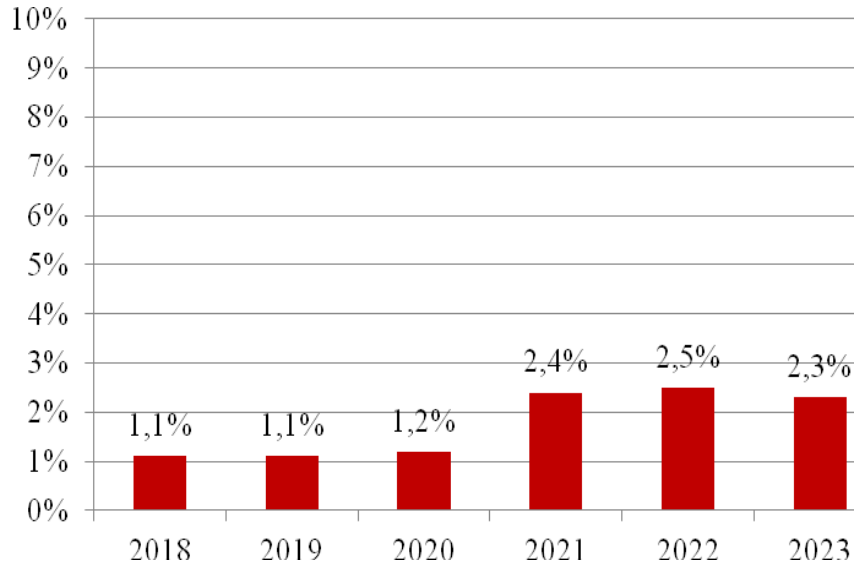


Рисунок 1 – Частота тяжелой ПЭ среди женщин, родоразрешенных на третьем технологическом уровне за период 2018–2023 гг.

Новая короновирусная инфекция диагностирована у 49 (53 %; N=93) пациенток второй группы. На момент включения в исследование, т. е. при родоразрешении, у беременных не было признаков инфекции и при поступлении у них был отрицательный экспресс-тест на SARS-Cov-2.

Наибольшая заболеваемость короновирусной инфекцией среди женщин второй группы пришлась на 2021 год – 23 случая инфекции, примерно у половины из них (11; 48 %; N=23) беременность наступила в последующие 2022 и 2023 годы. Из них в 3 случаях у пациенток до наступления беременности диагностировано среднетяжелое течение короновирусной инфекции с поражением легких. Тяжелого течения короновирусной инфекции не выявлено среди женщин, включенных в исследование. Треть пациенток (16; 33 %; N=49) перенесли короновирусную инфекцию в первом и втором триместре данной беременности.

Изучен срок начала проявлений гипертензивных расстройств у беременных в до- и постковидный периоды. Установлено, что значимо более ранний срок первых клинических проявлений ПЭ выявлен у пациенток в постковидном периоде с 30 (28; 33) недели против 34 (31; 35) недель у женщин с тяжелой ПЭ, родивших в 2018–2019 годах (U=121, p=0,02).

Ранняя ПЭ отмечена у 10 (24 %; 12–40) беременных в доковидный период и у 44 (47 %; 37–58) пациенток в постковидный период (χ^2=5,3; p=0,02). Большинство беременных обеих групп (66 % в 2018–2019 гг. и 71 % в 2020–2023 гг.), несмотря на срок постановки диагноза ПЭ, были родоразрешены до 36 недель, поэтому доля преждевременных родов среди женщин обеих групп практически не различалась.

Течение беременности у пациенток с тяжелой ПЭ было более осложненным в постковидном периоде. Наибольший процент преждевременной отслойки нормально расположенной плаценты (ПОНРП) выявлен у 17 (18 %; 11–28) беременных с тяжелой ПЭ, родоразрешенных за период 2020–2023 годы, по сравнению с 1 (2 %; 1–13) случаем у беременной с тяжелой ПЭ в 2018 году (χ^2=4,8; p=0,03).

В развитии ПЭ одним из патогенетических механизмов является плацентарная ишемия, что позволяет рассматривать ПЭ как модель плацентарной недостаточности. Тем не менее диагноз плацентарной недостаточности выставляется не во всех случаях ПЭ, а только при наличии изменений кардиотокографии, доплерометрических индексов маточно-плацентарного кровотока и по данным фетометрии.

Доля верифицированной плацентарной недостаточности (62; 67 %; 56–76) была выше у пациенток с ПЭ в постковидном периоде по сравнению с 15 (37 %; 22–53) случаями в доковидном периоде (χ^2=9,3; p=0,002). Среди женщин с ПЭ, родоразрешенных в 2020–2023 годах, при наличии у них в анамнезе перенесенной короновирусной инфекции

у 100 % (N=49) наблюдали сочетание тяжелой ПЭ с плацентарной недостаточностью по сравнению с 13 (30 %; N=44) беременными, у которых в анамнезе не было короновирусной инфекции (ТКФ; p<0,0001).

Исходя из своего собственного предыдущего исследования [6], в котором были проанализированы параметры гемодинамики у пациенток с изолированной ПЭ и у беременных с тяжелой ПЭ в сочетании с плацентарной недостаточностью, а также более частого сочетания ПЭ и верифицированной плацентарной недостаточности у женщин, родивших в 2020–2023 годах, было решено сравнить гемодинамические параметры у женщин с ПЭ в зависимости от периода родоразрешения.

У пациенток с тяжелой ПЭ, родоразрешенных в постковидный период, при поступлении в стационар выявлены более высокие значения ЧСС, САД, ДАД и срАД и более низкие значения УО, как рассчитанного по формуле, так и измеренного при ультразвуковом исследовании (таблица 1).

Таблица 1 – Измеренные и рассчитанные гемодинамические показатели у беременных в исследуемых группах при поступлении в стационар, Me (25; 75)

Показатель, единица измерения	2018–2019 гг. (N=41)	2020–2023 гг. (N=93)	Уровень статистической значимости
ЧСС, уд/мин	80 (70; 83)	89 (82; 100)*	U=61, p=0,01
САД, мм рт. ст.	150 (140; 160)	175 (165; 200)*	U=57, p=0,01
ДАД, мм рт. ст.	95 (85; 100)	110 (100; 115)*	U=58, p=0,01
срАД, мм рт. ст.	110 (105; 120)	126 (120; 140)*	U=61, p=0,01
УО, мл	40 (38; 46)	31 (30; 33)*	U=135, p<0,0001
$УО_{узи}$, мл	80 (77; 91)	72 (66; 78)*	U=51, p=0,036

Примечание: * Статистически значимое различие по сравнению с группой 2018–2019 гг.

Для более детализированного анализа в каждой группе была выделена подгруппа беременных с тяжелой ПЭ в сочетании с плацентарной недостаточностью. У пациенток с ПЭ и плацентарной недостаточностью, родоразрешенные в 2020–2023 годах, диагностированы более высокие значения ЧСС, ДАД, срАД и более низкие уровни УО по сравнению с женщинами с сочетанием ПЭ и плацентарной недостаточностью, родивших в 2018–2019 годах (таблица 2).

Таблица 2 – Измеренные и рассчитанные гемодинамические показатели при поступлении в стационар у беременных с ПЭ и плацентарной недостаточностью в зависимости от периода родоразрешения, Me (25; 75)

Показатель, единица измерения	2018–2019 гг. (N=15)	2020–2023 гг. (N=62)	Уровень статистической значимости
ЧСС, уд/мин	80 (77; 86)	90 (88; 100)*	U=59, p=0,01
САД, мм рт. ст.	160 (157; 167)	162 (155; 180)	p=0,6
ДАД, мм рт. ст.	95 (90; 100)	110 (100; 120)*	U=53, p=0,001
срАД, мм рт. ст.	100 (95; 120)	128 (121; 142)*	U=51, p=0,001
УО, мл	40 (39; 46)	30 (29; 32)*	U=135, p<0,0001
$УО_{узи}$, мл	80 (77; 90)	64 (60; 70)*	U=129, p=0,001

Примечание: * Статистически значимое различие по сравнению с подгруппой 2018–2019 гг.

Непосредственно перед родоразрешением у беременных с ПЭ второй группы выявлены более высокие значения ЧСС, САД и низкие значения УО (таблица 3).

Таблица 3 – Измеренные и рассчитанные гемодинамические показатели у беременных в исследуемых группах перед родоразрешением, Me (25; 75)

Показатель, единица измерения	2018–2019 гг. (N=13)	2020–2023 гг. (N=15)	Уровень статистической значимости
ЧСС, уд/мин	84 (80; 90)	100 (90; 108)*	U=123, p=0,002
САД, мм рт. ст.	150 (145; 160)	170 (160; 180)*	U=143, p=0,002
ДАД, мм рт. ст.	90 (82; 100)	97 (90; 110)	p=0,3
срАД, мм рт. ст.	100 (95; 110)	106 (100; 110)	p=0,4
УО, мл	37 (34; 38)	29 (28; 31)*	U=67, p=0,003

Примечание: * Статистически значимое различие по сравнению с группой 2018–2019 гг.

Концентрация фибриногена на момент поступления у беременных обеих групп значимо не отличалась, а уровень тромбоцитов в периферической крови был значимо ниже у женщин с ПЭ в постковидном периоде и составил 200 (180; 204) х 10^9/л по сравнению с 252 (212; 335) х 10^9/л в первой группе (U=71, p=0,01).

Перед родоразрешением пациентки с ПЭ во второй группе имели более низкие значения фибриногена 3,3 (3,1; 3,6) г/л как по сравнению с первой группой 4,5 (4,2; 4,6) г/л (U=56, p<0,0001), так и по сравнению с исходными значениями при поступлении 4,5 (4,4; 4,7) г/л (T=3; p=0,002).

Сходная ситуация отмечена и в отношении уровня тромбоцитов. Женщины второй группы перед родоразрешением имели более низкие уровни тромбоцитов 150 (140; 180) х 10^9/л по сравнению с 224 (203; 249) х 10^9/л в первой группе (U=58, p<0,0001), а также со своими собственными значениями при поступлении 200 (180; 204) х 10^9/л (T=2,5; p=0,002).

В группе беременных, родоразрешенных в доковидный период, концентрация фибриногена и уровень тромбоцитов значимо не изменились по сравнению со значениями при поступлении в стационар.

В обеих группах подавляющее большинство женщин родоразрешены путем операции кесарево сечение. Структура показаний к операции в группах исследования представлена на рисунке 2.

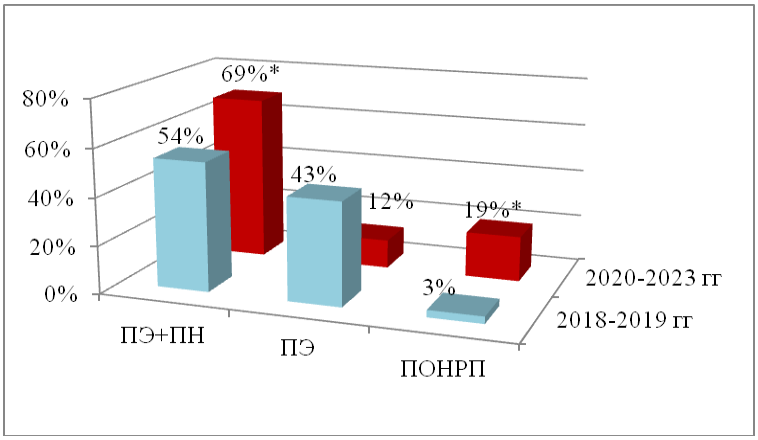


Рисунок 2 – Структура показаний для операции кесарево сечение у пациенток с ПЭ за периоды 2018–2019 гг. и 2020–2023 гг.

Анализ гемостазиологических параметров перед родоразрешением, а также большой процент ПОНРП и оперативное родоразрешение позволяет предположить большую кровопотерю после родов во второй группе исследования. Это подтверждается частотой ранних послеродовых кровотечений (33 % против 12 %; χ^2=5,4; p=0,02), а также большим объемом кровопотери после родов, который составил 900 (800; 1000) мл у женщин, родоразрешенных в постковидный период, по сравнению с 600 (500; 700) мл у родильниц с тяжелой ПЭ за период 2018–2019 гг. (U=144, p=0,002).

Установлена прямая сильная связь между количеством осложнений у пациенток с тяжелой ПЭ (ПОНРП, плацентарной недостаточности, послеродовые кровотечения) и позитивным анамнезом по короновирусной инфекции (r_s=0,69; p=0,01), но не выявлено взаимосвязи этих осложнений в зависимости от степени тяжести проявлений инфекции.

К сожалению, доля вакцинированных беременных среди включенных в исследования была мала, поэтому влияние вакцинации от короновирусной инфекции на течение беременности в данной работе не рассматривается.

Среди детей, рожденных женщинами с тяжелой ПЭ в 2020–2023 годах, отмечена наибольшая доля асфиксии умеренной степени при рождении 42 (N=90; 47 %; 36–58) по сравнению с 10 (24 %; 12–40) детьми в группе 2018–2019 гг. (χ^2=4,9; p=0,03). В 3 случаях у женщин в постковидном периоде диагностирована антенатальная гибель плода. Из них у 2 пациенток был позитивный анамнез по короновирусной инфекции. За 2018–2019 гг. среди женщин с ПЭ не диагностировано антенатальной гибели плода.

Высокий процент верифицированной плацентарной недостаточности также отразился в более высоких уровнях лактата 4,1 (3,7; 4,5) ммоль/л в пуповинной крови при рождении у детей второй группы против 1,8 (1,7; 2,1) ммоль/л у новорожденных 2018–2019 годов рождения (U=154, p<0,0001).

Заключение. Течение беременности у женщин с ПЭ в постковидном периоде характеризуется более осложненным течением и ранним началом клинических проявлений ПЭ. Отмечена более высокая частота плацентарной недостаточности, особенно среди беременных с перенесенной короновирусной инфекцией, ПОНРП и послеродовых кровотечений.

Пациентки с тяжелой ПЭ в постковидный период имеют более нестабильные показатели центральной гемодинамики, характеризующиеся нарушением насосной функции сердца, а также нарушения в системе гемостаза, что в ассоциации с оперативным родоразрешением увеличивает частоту послеродовых кровотечений и объем кровопотери после родов.

Отмечены изменения в структуре показаний к операции кесарево сечение у пациенток с ПЭ с увеличением доли дистресса плода и декомпенсации его состояния, а также за счет роста числа ПОНРП среди женщин с ПЭ в 2020–2023 гг.

Осложненное течение беременности в постковидный период у пациенток с тяжелой ПЭ ассоциировано с позитивным анамнезом по короновирусной инфекции, но не выявлено взаимосвязи развития осложнений со степенью тяжести течения инфекции.

Среди детей, рожденных женщинами с тяжелой ПЭ в постковидный период, отмечен наибольший процент асфиксии умеренной степени при рождении в ассоциации с более высокими уровнями лактата в пуповинной крови при рождении.

ПЭ, несомненно, является сложным патологическим состоянием, требующим мультидисциплинарного подхода. И пандемия короновирусной инфекции с политропностью вируса вносит свои коррективы в течение беременности, в т. ч. при развитии ПЭ. Все это требует дальнейших исследований для уточнения патогенетических механизмов влияния самой инфекции на беременность, а также детальной оценки вакцинации от короновирусной инфекции, как возможного компонента комплексной профилактики.

Литература

1. Nascimento, do M.I. COVID-19 and preeclampsia: a systematic review of pathophysiological interactions / M.I. do Nascimento [et al.] // Rev. Bras. Ginecol. Obstet. – 2023. – Vol. 45 (6). – P. 347–355.

2. Greer, O. COVID-19 in pregnancy / O. Greer [et al.] // The Obstetrician & Gynaecologist. – 2025. – Vol. 27 (1). – P. 43–56.

3. Белоцерковцева, Л.Д. SARS-COV-2 – новый фактор риска развития преэклампсии / Л.Д. Белоцерковцева [и др.] // Вестник СурГУ. – 2023. – Т. 16. – №. 2. – С. 26–33.

4. Кушненко, Н.Ф. Влияние перенесенной короновирусной инфекции на развитие, течение и исход беременности / Н.Ф. Кушненко, В.В. Ким // Медицина. Социология. Философия. Прикладные исследования. – 2022. – № 3. – С. 22–27.

5. Mendoza, M. Pre-eclampsia-like syndrome induced by severe COVID-19: a prospective observational study / M. Mendoza [et al.] // BJOG. – 2020. – Vol. 127 (11). – P. 1374–1380.

6. Недосейкина, М.С. Особенности гемодинамики при различных вариантах течения преэклампсии / М.С. Недосейкина // Современные перинатальные медицинские технологии в решении проблем демографической безопасности: сб. науч. тр. / М-во здравоохр. Респ. Беларусь, Респ. науч.-практ. центр «Мать и дитя»; редкол.: С.А. Васильев, Е.А. Улезко [и др.]. – Минск, 2023. – Вып. 16. – С. 170–177.

FEATURES OF PREECLAMPSIA IN THE POST-COVID

Nedoseikina M.S.

Gomel State Medical University,
Gomel, Republic of Belarus

The aim of this study is to investigate the course of preeclampsia before and after COVID-19 pandemic. The course of pregnancy in women with preeclampsia during and after COVID-19 pandemic is characterized by an early onset of symptoms, an increase of placental abruption and placental insufficiency. Complicated pregnancy against the background of preeclampsia in the post-COVID period is associated with previous COVID-19 infection.

Keywords: preeclampsia, COVID-19, post-COVID period, complications.

Поступила 01.08.2025

УДК 618.1-007.17:618.2
https://doi.org/10.63030/2307-4795/2025.18.A.25

БЕРЕМЕННОСТЬ ПРИ СИНДРОМЕ СВАЙЕРА: КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

Пересада О.А.[1], Котова Г.С.[1], Гришкевич А.Н.[1], Габдуллина К.И.[1], Барсуков А.Н.[1], Зновец Т.В.[2], Шереметьева Л.З.[2], Дашкевич Ю.И.[2]

[1] Институт повышения квалификации и переподготовки кадров здравоохранения Белорусского государственного медицинского университета,
[2] Учреждение здравоохранения «3-я городская клиническая больница им. Е.В. Клумова»,
г. Минск, Республика Беларусь

Ключевые слова: синдром Свайера, дисгенезия гонад, женский фенотип, первичная аменорея, заместительная гормональная терапия.

Введение. Синдром Свайера (англ. Swyer syndrome), XY дисгенезия гонад, женская гонадальная дисгенезия (англ. XY female gonadal dysgenesis) – генетическое нарушение, вариант гипогонадизма с кариотипом 46 XY. При синдроме Свайера наблюдается полная или «чистая» дисгенезия тестикул, формируется женский фенотип при мужском генотипе. Это врожденное заболевание, связанное с Y-хромосомой [1].

Синдром Свайера – редкая форма первичной аменореи, возникающая в результате дисгенезии гонад. В 1955 году Свайер описал два случая «мужского псевдогермафродитизма» в отношении двух женщин с кариотипом XY с первичной аменореей, высоким ростом и женскими наружными половыми органами, при этом у одной

из пациенток был описан увеличенный клитор. С тех пор истинная дисгенезия гонад получила название синдрома Свайера [1, 2].

Частота данного синдрома составляет от 1:30 000 до 1:80 000 родившихся детей, которые имеют женский фенотип. Как правило, при рождении таких детей отсутствует «диагностическая неясность» в определении пола. У данной группы пациенток нет нарушений развития Мюллерова протока: они имеют влагалище, матку и фаллопиевы трубы. Отсутствие гормонального и репродуктивного потенциала половых желез («тяжей») приводит к первичной аменорее, по причине которой девушки пубертатного возраста обращаются за медицинской помощью [1, 3, 4]. Процесс формирования яичек регулируется несколькими генами, наиболее важным из которых является SRY (sex-determining region Y), локализованный на коротком плече Y-хромосомы. Экспрессия SRY начинается на 7–8 неделе эмбриогенеза, что приводит к каскаду реакций: дифференцировка клеток Сертоли и герминативного эпителия семенных канальцев. В условиях физиологического эмбриогенеза в клетках Сертоли выделяется антимюллеров гормон (АМГ), приводящий к регрессу мюллеровых протоков. На 8–10 неделе эмбриогенеза начинается дифференцировка клеток Лейдига. В клетках Лейдига, стимулированных плацентарным хорионическим гонадотропином (ХГ), а затем и собственным лютеинизирующим гормоном (ЛГ), секретируется фетальный тестостерон, под действием которого вольфовы протоки дифференцируются в семенные пузырьки, семявыносящие протоки и придатки яичка. Поскольку при синдроме Свайера наблюдается недостаточная секреция SRY и других генов, вместо функционально активной тестикулярной ткани, активно вырабатывающей тестостерон, происходит редукция вольфова протока. Отсутствие секреции АМГ при синдроме Свайера приводит к тому, что из мюллеровых протоков формируется матка, верхняя часть влагалища и фаллопиевы трубы. Ткань яичника же развивается в отсутствие TDF и в результате анти-тестикулярного действия генов DAX 1, Rspo1 и WNT4. Яичники не вырабатывают гормонов в течение внутриутробной жизни, и развитие женских половых органов не зависит от выработки гормонов [1, 2].

Согласно литературным данным, инактивирующие мутации, делеция SRY в ДНК-связывающих областях присутствуют примерно у 15 % пациентов с синдромом Свайера. Причиной дисгенезии гонад являются мутации генов WT1, SRY, SOX9, DHH, ATRX, ARX, SF1, MAP3K1 и NR5A1, ответственные за дифференцировку яичка, или чрезмерная экспрессия факторов DAX 1, SOX9, которые препятствуют нормальной дифференцировке яичка [1, 4, 5, 6]. Пациенты с дисгензией гонад и генотипом 46XY также подвержены повышенному риску развития опухолей, а именно гонадобластомы и дисгерминомы с частотой 20–30 %, в связи с чем данной категории пациентов рекомендуется профилактическая гонадэктомия. Дисгерминома – наиболее распространенная злокачественная опухоль яичников из зародышевых клеток. Она может быть обнаружена как в чистом виде, так и в смеси с другими зародышевыми элементами. Частота возникновения дисгерминомы выше у молодых женщин. Около 65 % дисгермином находятся на первой стадии при постановке диагноза. При этом 85–90 % опухолей первой стадии являются односторонними, а 10–15 % – двусторонними. Примерно пять процентов дисгермином обнаруживаются у фенотипических женщин с кариотипом XY. Дисгерминома представляет собой многодольчатую солидную массу с выраженными фиброваскулярными перегородками и множеством кальцификатов. Микроскопически дисгерминома состоит из недифференцированных везикулярных зародышевых клеток с прозрачной цитоплазмой и центрально расположенными ядрами. Поскольку синдром Свайера является причиной высокой заболеваемости гонадобластомой и герминогенными опухолями, гонадэктомия должна быть выполнена сразу после постановки диагноза [1, 5, 7]. Дифференциальная диагностика у пациентов с женским фенотипом и кариотипом 46 XY включает в себя три различных состояния: синдром врожденной андрогенной нечувствительности (СВАН), другое название данного заболевания – синдром Морриса или синдром тестикулярной феминизации, врожденная дисфункция коры надпочечников (ВДКН), вызванная дефицитом фермента 17-α гидроксилазы/17–20-лиазы, и истинная дисгенезия гонад, также известная как синдром андрогенной недостаточности (САН), то есть синдром Свайера [1, 7, 8].

Врожденная дисфункция коры надпочечников должна быть исключена у детей с аномалиями развития наружных половых органов, генитальным инфантилизмом, гипогонадизмом или артериальной гипертензией с наличием эпизодов обезвоживания. Наиболее распространенной формой ВДКН является дефицит 21-α гидроксилазы, которая может быть диагностирована при рождении. При этом выделяют 2 классические формы: вирильная и сольтеряющая. Наиболее опасной формой является сольтеряющая, поскольку при ней идет потеря как минералокортикоидов, так и глюкокортикоидов. Снижение реабсорбции натрия в канальцах почек, объема циркулирующей крови, артериального давления и развитие выраженного обезвоживания приводит к такому осложнению, как сольтеряющий криз. При вирильной форме отмечается только дефицит кортизола, что в отсутствии лечения проявляется мышечной слабостью, утомляемостью, потемнением кожных покровов на фоне симптомов гиперандрогении. Проявлениями неклассической формы является избыточное оволосение, нарушения менструального цикла, бесплодие или невынашивание беременности [1, 9, 10]. Дефицит 17-α гидроксилазы/17,20-лиазы, возникающий у лиц XY, приводит к развитию полностью женского фенотипа с генитальным инфантилизмом. Диагноз устанавливается, как правило, при развитии аменореи и изредка наличии двусторонней паховой грыжи, при коррекции которой обнаруживается яичко. Учитывая накопление минералокортикоидов, у таких детей, как правило, наблюдается гипертония, которая с трудом поддается лечению. Как и при синдроме Свайера, эти дети являются фенотипически женского пола, однако у них есть яичко, которое имеет нормальное гистологическое строение и обычно обнаруживается во время лечения паховой грыжи. Синдром полной андрогенной нечувствительности (CAIS) – редкое заболевание, частота которого колеблется между 1:40.000 и 1:60.000 рождений. Как и при ВДКН, у пациентов имеются два гистологически нормальных яичка, то есть происходит полная регрессия мюллеровых органов (труб, матки и влагалища), однако без вирилизации органов. Нарушенная чувствительность к андрогенам приводит к ограничению действия тестостерона, секритируемого яичками. Именно поэтому пациенты с синдромом Морриса имеют женский фенотип. Секреция яичками активного биохимического вещества – ингибина Б, способного подавлять формирования Мюллерова протока, ведет к тому, что половые органы формируются неправильно. Таким образом, существует 3 формы синдрома тестикулярной феминизации: полная, частичная и легкая, каждая из которых имеет свои особенности развития половых органов [1, 9, 11, 12].

В доступной зарубежной литературе описано немногочисленное количество наблюдений родов у пациенток с синдромом Свайера [2, 5, 11, 12, 13]. В МКБ-10 данному заболеванию присвоен код Q56.4 – неопределенность пола неуточненная.

До периода полового созревания, симптомы синдрома Свайера практически не выражены. Заболевание в основном диагностируется у девочек в 14–16 лет. Это связано с тем, что они приходят к гинекологу с жалобами на задержку полового развития, появления первой менструации (менархе). У пациенток выявляются следующие особенности:

- слаборазвитые грудные железы;
- недостаточный рост волос в подмышечных впадинах и на лобковой области;
- инфантилизм матки, реже – гипоплазия влагалища;
- интерсексуальное или евнухоподобное телосложение;
- атрофия слизистой оболочки в половых органах;
- недоразвитие клитора и половых губ.

Постановка диагноза базируется на данных осмотра, УЗИ органов малого таза, гормональное исследования уровня половых гормонов (эстрадиол, тестостерон), 17-ОП (17-оксипрогистерон), ДГЭА-с (дегидроэпиандростерон-сульфата), ЛГ и ФСГ (фолликулостимулирующего гормона), пролактина, исследование кариотипа, лапароскопия. Более ранняя диагностика возможна при обнаружении малигнизированных дисгенетических гонад [1, 3, 10].

Пациентки с такой хромосомной патологией растут как типичные девочки и имеют женскую половую идентификацию [1, 9]. Женщины с синдромом Свайера в среднем на 10–12 см выше, чем женщины в среднем в популяции, так как, во-первых, при

эстрогенной недостаточности эпифизарные зоны роста долго остаются открытыми, во-вторых, в Y-хромосоме содержатся гены, ускоряющие рост. Снижение минеральной плотности костной ткани (МПКТ) с развитием остеопороза характерно для XY-женщин, поскольку половые гормоны играют ключевую роль в развитии и поддержании здоровья костей, что требует антирезорбтивной терапии. Больные, как правило, имеют неразвитые гонады, половые тяжи, не способные осуществлять гормональную или репродуктивную функции. Частым осложнением является развитие из рудиментарных половых тяжей гонадобластомы (15–75 %), риск последующей злокачественной трансформации (как правило, образования дисгерминомы) – 20–60 % – выше, чем при других формах дисгинезии гонад с Y-хромосомой. Эти неоплазии нередко возникают с обеих сторон (синхронно или метахронно), регистрируются в раннем репродуктивном, подростковом и детском возрасте. Общепринятой тактикой ведения пациенток является профилактическая двусторонняя гонадэктомия сразу после установления диагноза [3]. В связи с отсутствием у пациенток функционирующих яичников обычно назначается заместительная гормональная терапия (ЗГТ) в подростковом возрасте с целью коррекции аменореи, развития молочных желез и матки; кроме того, гормональная терапия способствует профилактике и коррекции остеопении и остеопороза [1, 3, 10, 12, 13]. Синдром Свайера встречается редко и при желании пациентки реализовать репродуктивную функцию является абсолютным показанием к использованию донорского генетического материала – эмбрионов или ооцитов.

Цель работы – представить клинический случай чистой дисгенезии гонад у пациентки.

Материалы и методы. Представлен клинический случай синдрома Свайера у пациентки 32 лет, проанализированы анамнестические и клинические данные, результаты лабораторных и инструментальных обследований, постоперационные результаты и эффект заместительной гормональной терапии.

Описание наблюдения. Пациентка Н. 32 года, в декабре 2024 года поступила в акушерское обсервационное отделение № 1 УЗ «ГКБ № 3 имени Е.В. Клумова» по вопросам планового родоразрешения с диагнозом: COVID-19 (ПЦР – COVID-19 положительный от 11.12.2024), легкая форма, ДН0. Беременность 277 дней (39 недель 4 дня), наступившая в результате вспомогательных репродуктивных технологий (ЭКО+ИКСИ). Гестационная артериальная гипертензия, без значительной протеинурии. Отягощенный гинекологический анамнез: бесплодие I (генетический фактор 46 XY). Дисгерминома правого яичника 1 степени, состояние после двухсторонней сальпингоофорэктомии в марте 2013 г. 3 клиническая группа. Гемангиома печени. Умеренные диффузные изменения поджелудочной железы по типу липоматоза. Добавочная долька селезенки. Нефроптоз справа. Коллоидные кисты щитовидной железы. Гастроэзофагиальная рефлюксная болезнь.

Анамнез жизни пациентки. Родилась от 1-й беременности, 1-х родов (обвитие пуповины). Беременность протекала без особенностей. Рост при рождении – 52 см, масса – 3800 гр. Росла и развивалась нормально в детском возрасте. Развитие молочных желез представлено только незначительным увеличением соска с 13 лет. Аксиллярное оволосение с 12 лет. Пубархе с 13 лет. В возрасте 14 лет стала замечать отсутствие менструаций, в связи с чем обратилась за медицинской помощью в Республиканский центр эндокринологии, где было проведено обследование. По результатам обследования выявлено значительное повышение уровня гонадотропинов, при нормальном уровне тестостерона и прогестерона, сниженном уровне эстрадиола. По данным ультразвукового обследования органов малого таза от 23.08.2006 года: размеры матки – 33×28×32 мм форма матки напоминает седловидную. Эндометрий слабо выражен. Яичники не визуализируются.

06.07.2007 года, учитывая отсутствие половых желез по данным ультразвукового исследования, наличие матки в виде тяжа, физиологический уровень тестостерона в крови, пациентка госпитализирована в плановом порядке с целью проведения диагностической лапароскопии. По результатам лапароскопии обнаружены гонады по женскому типу в виде тяжей и гипоплазированная матка в виде тяжа.

Учитывая возраст 15 лет, отсутствие менструаций, результаты ультразвукового исследования и диагностической лапароскопии, пациентка направлена на кариотипическое исследование. Выставлен диагноз: истинная дисгенезия гонад, кариотип 46 XY. Назначено лечение: микрофоллин 4 мкг/сут ежедневно с целью стимуляции роста грудных желез.

Через 2 месяца от приема препарата отмечает рост молочных желез, появление менструаций. Месячные длятся 4 дня, умеренные, безболезненные. Доза микрофоллина увеличена до 8 мкг/сут через 4 месяца от первого приема препарата.

20.08.2008 года к заместительной гормональной терапии добавлен дюфастон.

10.09.2012 года пациентка получает заместительную гормональную терапию в виде цикло-прогиновы.

В связи с тем, что пациентка получает заместительную гормональную терапию, рекомендовано проходить остеоденситометрию ежегодно.

31.01.2013 года по данным УЗИ органов малого таза в области правого яичника обнаружено образование округлой формы с четкими контурами размерами 67×41×54 мм неоднородной структуры с гиперэхогенными включениями размерами до 2–3 мм. Пациентке рекомендовано оперативное лечение в плановом порядке. Произведена двусторонняя гонадэктомия. По результатам гистологического исследования – дисгерминома. Послеоперационный период осложнялся рецидивирующим циститом, в связи с чем пациентке рекомендовано сменить заместительную гормональную терапию на фемостон 2/10.

Настоящая беременность наступила в результате ЭКО+ИКСИ (донорская яйцеклетка) с первой попытки. На протяжении всей беременности пациентка принимала прогестерон в дозе 200 мг ежедневно до 37 недель беременности. Течение беременности осложнялось кольпитом (женщине была проведена санация). В I триместре – токсикоз легкой степени, в III триместре – анемия легкой степени, острая респираторная вирусная инфекция (симптоматическое лечение).

Учитывая акушерско-гинекологический анамнез, крупный плод по данным ультразвукового исследования и наступление беременности путем ВРТ, завершить беременность решено путем операции кесарева сечения.

Родоразрешение пациентки выполнено путем операции кесарева сечения в сроке гестации 40 недель 3 дня. Лапаротомия по Джоел – Кохену. Кесарево сечение в нижнем сегменте матки поперечным разрезом. В области нижнего сегмента выраженный варикоз. За головку извлечен живой, доношенный ребенок мужского пола массой 3230 грамм, длиной 54 см. Излились светлые околоплодные воды. Оценка по шкале Апгар 8 баллов на 1 минуте (2+2+1+1+2) и 9 баллов на 5 минуте (2+2+1+2+2). Послед удален потягиванием за пуповину, оболочки надорваны, в связи с чем был произведен кюретаж полости матки. С целью профилактики кровотечения внутривенно введен Пабал 1,0. Рана на матке ушита по Шмидену, двурядным швом. Перитонизация свободными листками брюшины пузырно-маточной складки. Придатки осмотрены с двух сторон: выраженный варикоз широких связок матки с обеих сторон. Правый и левый яичники отсутствует (рисунок 1). Правая маточная труба удлинена, извита и истончена. В ампулярном отделе участок «липоматозного перерождения» (рисунок 2, рисунок 3). Левая маточная труба удлинена, извита и истончена. По результатам интраоперационного консилиума, учитывая невозможность наступления беременности без ВРТ, с целью профилактики эктопической беременности при последующих ВРТ, профилактики онкологических заболеваний маточных труб, принято решение о выполнении двусторонней сальпингэктомии. Общая кровопотеря во время операции составила 850 мл. Послеродовой период протекал без осложнений.

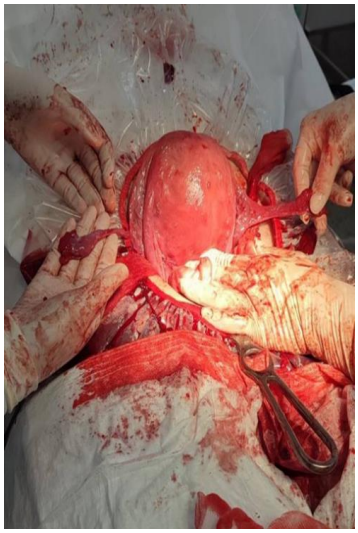


Рисунок 1–Интраоперационно матка с маточными трубами

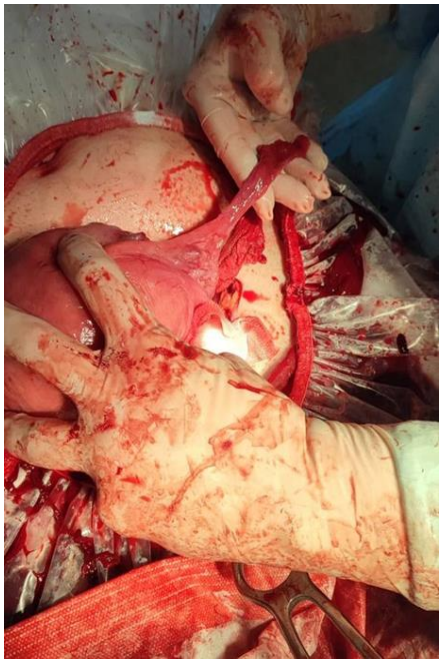


Рисунок 2–Интраоперационно матка с правой маточной трубой

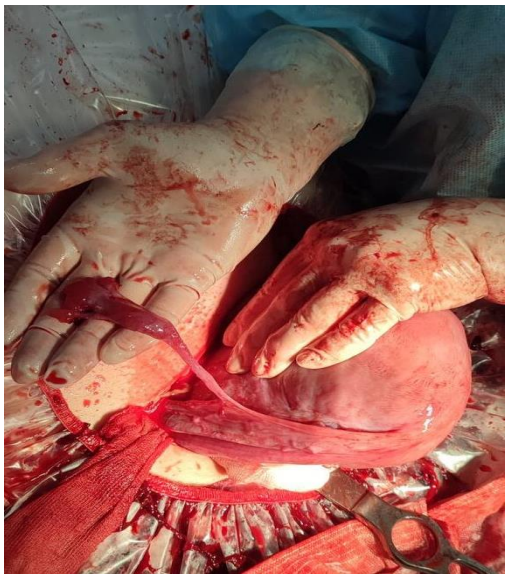


Рисунок 3–Интраоперационно матка с правой маточной трубой

Результаты и их обсуждение. Согласно анамнеза данных пациентки (наличие жалоб на первичную аменорею, отсутствие роста молочных желез), объективных данных (половая формула по Таннеру: Ma1, Ax3, P 3, Me0, оволосение по женскому типу) и результатов лабораторно-инструментальных исследований (кариотип 46 XY, повышенные уровни ЛГ, ФСГ, наличие матки, представленной в виде мышечного тяжа, извлеченные гонады, представленные участком «липоматозного перерождения») выставлен следующий клинический диагноз – нарушение формирования пола 46 ХУ, синдром Свайера.

В последующем пациентке рекомендована заместительная гормональная терапия препаратами эстрогенов и прогестерона с целью стимуляции полового созревания и соответствующего развития женских вторичных половых признаков, а также профилактики остеопороза.

В 32 года пациентка поступила с диагнозом: COVID-19 (ПЦР – COVID-19 положительный от 11.12.2024), легкая форма, ДН0. Беременность 277 дней (39 недель 4 дня), наступившая в результате ВРТ (ЭКО+ИКСИ). Гестационная артериальная гипертензия, без значительной протеинурии. ОГА. Бесплодие I (генетический фактор 46 XY). Дисгерминома правого яичника 1 степени, состояние после двухсторонней сальпингоофорэктомии в марте 2013 г. 3 клиническая группа. Гемангиома печени. Умеренные диффузные изменения поджелудочной железы по типу липоматоза. Добавочная долька селезенки. Нефроптоз справа. Коллоидные кисты щитовидной железы. ГЭРБ.

Заключение. На основании наличия жалоб на первичную аменорею и объективных данных, половой формулы по Таннеру, результатов лабораторно-инструментальных исследований (кариотип 46, XY), повышенные уровни гонадотропинов, наличие гипоплазированной матки, наличие измененных гонад) выставлен следующий клинический диагноз: нарушение формирования пола 46, ХУ, синдром Свайера. Проведено радикальное оперативное лечение. Подобрана эффективная заместительная терапия. Чистая дисгенезия гонад при 46, XY является сложной формой нарушения формирования пола.

В связи с высоким риском злокачественных новообразований при синдроме Свайера важна ранняя диагностика. Возможность проведения радикального хирургического лечения и подбора заместительной гормональной терапии улучшает прогноз и сохраняет репродуктивный потенциал пациенток, для реализации которого используются вспомогательные репродуктивные технологии.

Сведения о наступлении беременности у пациенток с кариотипом 46XY до настоящего времени остаются единичными и рассматриваются как особый случай в медицинской практике.

Необходимость объективной оценки возможных рисков и осложнений планируемой беременности у пациенток с дисгенезией гонад, оценки шансов наступления беременности, рисков малигнизации, профилактики остеопороза подразумевает своевременную комплексную работу команды врачей (гинекологов детского возраста, эндокринологов, хирургов-эндоскопистов, репродуктологов, акушеров, терапевтов и психологов). В итоге проведенной работы возможно обеспечить оптимальную прегравидарную подготовку, наступление и течение беременности, профилактику осложнений и в итоге положительный результат лечения бесплодия у больных данной категории.

Литература

1. Дедов, И.И. Детская эндокринология: учебник / И.И. Дедов, В.А. Петеркова, О.А. Малиевский, Т.Ю. Ширяева. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2022. – 249 с.

2. King, T.F. Swyer syndrome / T.F. King, G.S. Conway // Current Opinion in Endocrinology, Diabetes and Obesity. – 2014. – Vol. 21. – № 6. – P. 504–510.

3. Мартыш, Н.С. Клинико-эхографические особенности воспалительных процессов внутренних половых органов у девочек / Н.С. Мартыш // SonoAce International. – 2005. – № 13. – С. 8–14.

4. Тиселько, А.В. Новейшие технологии в лечении беременных с сахарным диабетом 1-го типа / А.В. Тиселько, Н.В. Боровик, В.В. Потин // Российский вестник акушера-гинеколога. – 2017. – Т. 17. – № 5. – С. 35–40.

5. Tang, R. Novel mutation in FTHL17 gene in pedigree with 46,XY pure gonadal dysgenesis / R. Tang, X. Liu, L. Pan, R. Chen // Fertility and Sterility. – 2019. – Vol. 111. – № 6. – P. 1226–1235.e1. – https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2019.01.027.

6. Mayur, P. «Size does matter»: Prophylactic gonadectomy in a case of Swyer syndrome / P. Mayur, G. Parikshaa, B. Anil [et al.] // Journal of Gynecology Obstetrics and Human Reproduction. – 2019. – Vol. 48. – № 4. – P. 283–286. – https://doi.org/10.1016/j.jogoh.2019.01.009.

7. Газизова, Г.Р. Синдром Свайера / Г.Р. Газизова, Ф.В. Валеева, М.Р. Шайдуллина [и др.] // Медицинский вестник Юга России. – 2020. – Т. 11. – № 3. – С. 65–68. – https://doi.org/10.21 886/2219-8075-2020-11-3-65-68.

8. Дедов, И.И. Справочник детского эндокринолога / И.И. Дедов, В.А. Петеркова. – 3-е изд. испр. и доп. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2020. – 495 с.

9. Тимохина, Е.В. Клиническое наблюдение успешной беременности при «чистой» форме дисгенезии гонад – синдроме Свайера / Е.В. Тимохина, Н.В. Афанасьева, Ю.А. Самойлова [и др.] // Архив акушерства и гинекологии им. В.Ф. Снегирева. – 2019. – Т. 6. – № 4. – С. 225–228. – https://doi.org/10.18821/2313-8726-2019-6-4-225-228.

10. Berglund, A. Morbidity, mortality, and socioeconomics in females with 46,XY disorders of sex development: a nationwide study / A. Berglund, T. H. Johannsen, K. Stochholm [et al.] // Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism. – 2018. – Vol. 103. – № 4. – P. 1418–1428. – https://doi.org/10.1210/jc.2017-01888.

11. Dimitri, P. Indications for Familial Screening and Gonadectomy in Patients with 46,XY Gonadal Dysgenesis / P. Dimitri, M. Cohen, N. Wright // International Journal of Gynaecology and Obstetrics. – 2006. – Vol. 95. – № 2. – P. 167–168. – https://doi.org/10.1016/j.ijgo.2006.05.035.

12. Краснопольская, К.В. Беременность у пациентки с синдромом Свайера и гестационным сахарным диабетом / К.В. Краснопольская, В.А. Петрухин, Ф.Ф. Бурумкулова [и др.] // Российский вестник акушера-гинеколога. – 2023. – Т. 23. – № 1. – С. 81–85. – https://doi.org/10.17116/rosakush20232301181.

13. Верховых, Е.В. Клинический случай чистой дисгенезии гонад – синдрома Свайера / Е.В. Верховых, Я.В. Гирш, Н.Ю. Калинченко // Вестник СурГУ. Медицина. – 2022. – № 2. – С. 65–68. – https://doi.org/10.34822/2304-9448-2022-2-65-68.

PREGNANCY IN SWYER SYNDROME: A CLINICAL CASE

Peresada O.A.[1], Kotova G.S.[1], Hryhkevich A.N.[1], Gabdullina K.I.[1], Barsukov A.N.[1], Znovets T.V.[2], Sheremetyeva L.Z.[2], Dashkevich Yu.I.[2]

[1] Institute of Advanced Training and Retraining of Healthcare Personnel of the Belarusian State Medical University,
[2] Healthcare institution «3rd City Clinical Hospital named after E.V. Klumov», Minsk, Republic of Belarus

Swyer syndrome (English: Swyer syndrome), XY gonadal dysgenesis, female gonadal dysgenesis (English: XY female gonadal dysgenesis) is a genetic disorder, a variant of hypogonadism with a karyotype of 46 XY. In Swyer syndrome, there is complete or "pure" dysgenesis of the testicles, and a female phenotype is formed. Introduction. Swyer syndrome (English: Swyer syndrome), XY gonadal dysgenesis, female gonadal dysgenesis (English: XY female gonadal dysgenesis) is a genetic disorder, a variant of hypogonadism with a karyotype of 46 XY. In Swyer syndrome, there is complete or "pure" dysgenesis of the testicles, and a female phenotype is formed with a male genotype. This is a congenital disease associated with the Y chromosome [1].

Keywords: Swyer's syndrome, gonadal dysgenesis, female phenotype, primary amenorrhea, hormone replacement therapy.

Поступила 09.09.2025

УДК 611.66:[616-073.582:575:618.14-006]
https://doi.org/10.63030/2307-4795/2025.18.A.26

ДИАГНОСТИЧЕСКАЯ ЦЕННОСТЬ РАСШИРЕННОЙ КОЛЬПОСКОПИИ В ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНОЙ ДИАГНОСТИКЕ ЦЕРВИКАЛЬНЫХ ИНТРАЭПИТЕЛИАЛЬНЫХ ПЛОСКОКЛЕТОЧНЫХ ПОРАЖЕНИЙ

Пинчук Т.В.

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

Резюме. *Обоснование:* Предраковые заболевания и рак шейки матки (РШМ) остаются глобальной медико-социальной проблемой. Расширенная кольпоскопия является важным инструментом как визуальной оценки шейки матки на предмет цервикальных интраэпителиальных поражений, так и условием для выполнения прицельной и информативной биопсии шейки матки. В то же время ряд кольпоскопических картин является неспецифическим, что наряду с субъективностью метода и ограниченной воспроизводимостью получаемых данных, диктует необходимость дальнейшего совершенствования расширенной кольпоскопии как одного из ключевых методов диагностики цервикальных интраэпителиальных плоскоклеточных поражений.

Цель исследования: изучить диагностическую ценность расширенной кольпоскопии в дифференциальной диагностике цервикальных интраэпителиальных плоскоклеточных поражений низкой и высокой степени с использованием Международной кольпоскопической терминологии International Federation of Cervical Pathology and Colposcopy (IFCPC, 2011 г.) и шкалы Swede у женщин раннего репродуктивного возраста.

Материалы и методы. В период с 2020 по 2025 годы в учреждении здравоохранения «1-я городская клиническая больница» г. Минска, являющемся клинической базой кафедры акушерства и гинекологии с курсом повышения квалификации и переподготовки учреждения образования «Белорусский государственный медицинский университет», проведено проспективное когортное исследование, включающее 176 женщин раннего репродуктивного возраста с гистологически установленным диагнозом цервикального интраэпителиального плоскоклеточного поражения. В зависимости от степени выраженности цервикального поражения пациенты распределены на две группы: 1-ю группу составили 92 женщины (52,27 %) с поражением низкой степени – LSIL (код N87.0 по МКБ-10), 2-ю группу сформировали 84 женщины (47,73 %) с поражением высокой степени – HSIL (коды N87.1 и N87.2 по МКБ-10). Расширенная кольпоскопия выполнялась по стандартному протоколу, интерпретация результатов осуществлялась согласно Международной кольпоскопической классификации IFCPC (2011 г.) и шкале Swede.

Результаты. Проведенное исследование продемонстрировало высокую диагностическую ценность расширенной кольпоскопии в дифференциальной диагностике цервикальных интраэпителиальных плоскоклеточных поражений низкой и высокой степени у женщин раннего репродуктивного возраста. Использование Международной кольпоскопической терминологии IFCPC и шкалы Swede позволило достичь значимого уровня гистологического соответствия кольпоскопическим признакам, что подтверждает надежность и применимость данных методов в клинической практике. При этом гистологическое соответствие кольпоскопическому заключению в соответствии с терминологией IFCPC составило 64,77 %, со шкалой Swede – 80,11 %, что свидетельствует о большей точности последней. Чувствительность и специфичность расширенной кольпоскопии в отношении HSIL по шкале Swede (79,76 % и 80,43 % соответственно) превосходили аналогичные показатели в сравнении с терминологией IFCPC (69,05 % и 60,87 %).

Дополнительно установлено, что помимо плотного, быстропоявляющегося ацетобелого эпителия с четкими, ровными границами и возвышением над окружающими тканями, дополнительными статистически значимыми маркерами в отношении HSIL являются 3 тип зоны трансформации и грубая пунктация.

Заключение. Расширенная кольпоскопия с применением шкалы Swede и терминологии IFCPC является эффективным инструментом ранней диагностики и стратификации цервикальных интраэпителиальных плоскоклеточных поражений, что способствует повышению точности клинических решений и улучшению качества медицинской помощи таким пациентам.

Ключевые слова: цервикальное интраэпителиальное плоскоклеточное поражение, дисплазия шейки матки, ВПЧ, расширенная кольпоскопия, дифференциальная диагностика.

Введение. Предраковые заболевания и рак шейки матки (РШМ) представляют собой значимую медико-социальную проблему мирового здравоохранения. Учитывая, что первичная профилактика данной группы заболеваний путем вакцинации против вирусов папилломы человека (ВПЧ) в ряде стран находится на этапе внедрения, цервикальный скрининг как инструмент вторичной профилактики цервикального рака и своевременное лечение выявляемой патологии шейки матки в настоящее время остаются основными направлениями борьбы с указанной патологией. Согласно результатам систематического обзора, проведенного U. Sabale и соавт. (2025), заболеваемость цервикальным интраэпителиальным плоскоклеточным поражением высокой степени, расцениваемым как облигатный предрак, на европейском континенте среди женщин, прошедших цервикальный скрининг, составляет от 31 до 186 случаев на 100 000 женского населения, а распространенность среди гинекологических заболеваний варьирует от 0,1 до 2,2 %, преобладая среди женщин в возрасте 25–39 лет [1]. При этом заболеваемость РШМ остается высокой. По данным экспертов Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), цервикальный рак остается 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]. Данная тенденция диктует необходимость совершенствования мероприятий по увеличению охвата цервикальным скринингом женского населения с одной стороны и улучшению качества его выполнения – с другой.

С 2021 г. и по настоящее время цервикальный скрининг в Республике Беларусь проводится у женщин в возрасте до 30 лет путем цитологического исследования микропрепаратов шейки матки с окраской по Папаниколау, с 30-летнего возраста – путем ВПЧ-тестирования с определением 14 генотипов (16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 66 и 68 генотипы) ВПЧ высокого канцерогенного риска (ВПЧ ВКР) и отдельной идентификацией 16-го и 18-го генотипов методом полимеразной цепной реакции [3]. Такой подход обусловлен высокой вероятностью как инфицирования, так и спонтанной элиминации ВПЧ ВКР в течение нескольких лет после начала половой жизни и соответствует обновленным рекомендациям ВОЗ по цервикальному скринингу [4]. В свою очередь аномальный результат вышеуказанных первичных скрининговых тестов является показанием к выполнению сортировочных тестов – расширенной кольпоскопии с последующей прицельной биопсией шейки матки. Обозначенный трехэтапный подход к цервикальному скринингу зарекомендовал себя как эффективный метод, направленный не только на своевременное выявление предраковых поражений и РШМ, но и адекватное лечение с последующим наблюдением после постановки диагноза.

Таким образом, расширенная кольпоскопия остается одним из ключевых методов диагностики цервикальных интраэпителиальных плоскоклеточных поражений и играет важную роль в алгоритмах цервикального скрининга. Прицельная многофокусная биопсия с гистологическим исследованием цервикальных биоптатов, выполненная с кольпоскопической ассистенцией, признана «золотым стандартом» в диагностике предраковых и злокачественных поражений шейки матки.

Несмотря на широкое применение, расширенная кольпоскопия демонстрирует значительную вариабельность диагностической эффективности, что связано с рядом ограничений, включая субъективность интерпретации кольпоскопических картин, сложность визуализации цервикальной патологии в случае зоны трансформации 2 и 3 типа,

вероятность гипердиагностики при оценке метапластического эпителия и, наряду с этим, затрудненную оценку состояния цервикального эпителия в случае аблативного лечения либо биопсий шейки матки в анамнезе, а также воспалительных и атрофических ее изменений [5]. В некоторых зарубежных публикациях указано, что чувствительность расширенной кольпоскопии в обнаружении цервикальных интраэпителиальных плоскоклеточных поражений варьирует в пределах 90–97 %, в то время как специфичность – в пределах 40–70 % [6].

Согласно результатам метаанализа Dongxu Qin et al. (2023), включившем 15 соответствующих критериям отбора исследований с общим числом участников 22764 человек, кольпоскопическая точность диагностики цервикальных интраэпителиальных плоскоклеточных поражений при использовании Международной кольпоскопической терминологии International Federation of Cervical Pathology and Colposcopy (IFCPC, 2011 г.) зависит от степени поражения [7]. В диагностике цервикальных интраэпителиальных поражений низкой степени (low-grade squamous intraepithelial lesion – LSIL) чувствительность расширенной кольпоскопии составила 92 % (95 % CI=0,88–0,95), специфичность – 51 % (95 % CI=0,43–0,59), в то время как в диагностике цервикальных интраэпителиальных поражений высокой степени (high-grade squamous intraepithelial lesion – HSIL) – 68 % (95 % CI=0,58–0,76) и 93 % (95 % CI=0,88–0,96) соответственно [7].

В связи с указанными обстоятельствами, текущей высокой распространенностью ВПЧ ВКР и увеличением числа цервикальных интраэпителиальных плоскоклеточных поражений среди женщин раннего репродуктивного возраста, особую значимость приобретает разработка и внедрение подходов, направленных на повышение результативности кольпоскопического метода оценки состояния шейки матки. К ним относят стандартизацию протоколов кольпоскопической оценки с использованием международных шкал, регулярное повышение квалификации кольпоскопистов, использование расширенной кольпоскопии в качестве сортировочного, а не первичного скринингового теста (в дополнение к ВПЧ-тестированию, цитологическому исследованию, либо иммуногистохимическим маркерам), а также использование цифровых технологий для автоматизированной интерпретации кольпоскопических изображений [8]. Изучению этих инструментов посвящен ряд исследований последних лет [9, 10, 11]. Научный и практический интерес представляет оценка кольпоскопических картин по шкале Swede, представляющей собой количественную систему оценки результатов расширенной кольпоскопии, направленную на повышение точности диагностики цервикальных интраэпителиальных поражений, в особенности высокой степени злокачественности [12].

Цель работы – изучение диагностической ценности расширенной кольпоскопии в дифференциальной диагностике цервикальных интраэпителиальных плоскоклеточных поражений низкой и высокой степени с использованием Международной кольпоскопической терминологии International Federation of Cervical Pathology and Colposcopy (IFCPC, 2011 г.) и шкалы Swede у женщин раннего репродуктивного возраста.

Материалы и методы. В период с 2020 по 2025 год в учреждении здравоохранения «1-я городская клиническая больница» г. Минска, являющемся клинической базой кафедры акушерства и гинекологии с курсом повышения квалификации и переподготовки учреждения образования «Белорусский государственный медицинский университет», проведено проспективное когортное исследование, включающее 176 женщин раннего репродуктивного возраста с установленным гистологическим диагнозом цервикального интраэпителиального плоскоклеточного поражения. В зависимости от степени цервикального поражения пациенты распределены на две группы: 1-ю группу составили 92 женщины (52,27 %) с цервикальным поражением низкой степени – LSIL (код N87.0 по МКБ-10), 2-ю группу сформировали 84 женщины (47,73 %) с поражением высокой степени – HSIL (коды N87.1 и N87.2 по МКБ-10). Протокол исследования, а также форма письменного информированного согласия на участие в нем были предварительно рассмотрены и одобрены Комитетом по биомедицинской этике учреждения образования «Белорусский государственный медицинский университет» в соответствии с действующими нормативными требованиями.

Критерии включения в исследование предусматривали: возраст пациентов от 18 до 35 лет; наличие цервикального плоскоклеточного интраэпителиального поражения, ассоциированного с ВПЧ ВКР и подтвержденного гистологическим исследованием; наличие аномальной кольпоскопической картины в соответствии с Международной кольпоскопической терминологией IFCPC, наличие добровольно подписанного письменного информированного согласия на участие в исследовании.

Критериями исключения являлись: нормальная кольпоскопическая картина в соответствии с Международной кольпоскопической терминологией IFCPC, наличие тяжелой соматической или гинекологической патологии; факт вакцинации против ВПЧ; следующие состояния и заболевания: гистологически подтвержденные злокачественные новообразования (включая РШМ), беременность, период лактации, инфекции, передающиеся половым путем.

Для каждого участника исследования оформлена индивидуальная регистрационная карта (первичный учетный документ), в которой фиксировались паспортные данные, сведения об общем и акушерско-гинекологическом анамнезе, включая наличие сопутствующей гинекологической и экстрагенитальной патологии, а также результаты антропометрических измерений, клинико-лабораторных и инструментальных методов обследования.

Кольпоскопическая диагностика состояния шейки матки осуществлялась с применением кольпоскопа Leisegang 3ML LED (Feinmechanik-Optik GmbH, Германия), оснащенного системой холодного галогенного освещения, регулируемым увеличением (от 7,5× до 30×), а также встроенным фильтром зеленого спектра для визуализации сосудистого рисунка и включала поэтапную визуализацию шейки матки в естественном состоянии, после обработки 3 % раствором уксусной кислоты и последующего нанесения раствора Люголя. Интерпретация получаемых кольпоскопических картин проводилась с применением двух подходов [12]:

1. Международная кольпоскопическая терминология IFCPC (2011 г.), включающая систематизированное качественное описание нормальных и аномальных кольпоскопических признаков и картин, представленных в таблице 1.

Таблица 1 – Международная кольпоскопическая терминология International Federation of Cervical Pathology and Colposcopy (IFCPC, 2011 г.)

Общие положения	Адекватная/неадекватная картина (с указанием причины, например, объективная оценка цервикса затруднена из-за воспаления, кровотечения, рубцовых изменений и т. д.) Граница (стык) между многослойным плоским и цилиндрическим эпителием: визуализируется полностью; частично; не визуализируется Зона трансформации: тип I, II, III		
Нормальные кольпоскопические картины	Многослойный плоский эпителий (оригинальный): зрелый; атрофический Цилиндрический эпителий: эктопия Метапластический эпителий: наботовы кисты; открытые железы (крипты) Децидуоз (при беременности)		
Аномальные кольпоскопические картины	Общие принципы	Локализация поражения: в пределах или вне зоны трансформации; соответствие с циферблатом Размеры области поражения: в процентном соотношении с цервиксом	
	Степень I (слабовыраженное поражение)	Тонкий ацетобелый эпителий с неровными нечеткими краями	Нежная мозаика Нежная пунктация

Продолжение таблицы 1

	Степень II (выраженное поражение)	Плотный ацетобелый эпителий с четкими контурами Быстрое побеление Ацетобелый плотный ободок вокруг открытых желез (крипт)	Грубая мозаика Грубая пунктация Внутри поражения контуры более плотного ацетобелого участка (внутренние границы) Признак бугристости (гребня)
	Неспецифические признаки	Лейкоплакия (кератоз, гиперкератоз) Эрозия Окрашивание раствором Люголя (проба Шиллера): йодпозитивное/ йоднегативное	
	Подозрение на инвазию	Атипические сосуды Дополнительные признаки: «ломкие» сосуды; неровная поверхность; экзофитное поражение; области некроза, изъязвления	
Другие кольпоскопические картины	Врожденная зона трансформации; стеноз; кондиломы; врожденные аномалии; полипы; последствия раннее проведенного лечения; воспаление; эндометриоз		

2. Шкала Swede, основанная на количественной оценке кольпоскопических признаков, представленных в таблице 2.

Таблица 2 – Шкала Swede

Параметр	0 баллов	1 балл	2 балла
Ацетобелый эпителий	Отсутствует или прозрачный	Молочный (непрозрачный, но не матовый)	Отчетливый, плотный, непрозрачный, белый, матовый
Границы и поверхность поражения	Нечеткие, размытые	Четкие, неровные, «географические»	Четкие и ровные, возвышение над окружающей тканью
Характеристика сосудистого рисунка	Мелкие, обычные	Отсутствуют	Крупные или атипичные
Размер образования	<5 мм	5–15 мм или 2 квадранта	>15 мм, или 3-4 квадранта, или границы не определяются ввиду эндоцервикального расположения образования
Окрашивание раствором Люголя	Коричневое	Бледно-желтое	Отчетливо желтое

Каждый параметр оценивался в промежутке от 0 до 2 баллов, что позволяло классифицировать цервикальные изменения как доброкачественные, пограничные либо подозрительные в отношении HSIL. Сумма в 0–4 баллов расценивалась как норма либо LSIL, 5–6 баллов – как HSIL; 7–10 баллов – подозрение на РШМ.

Результат каждого кольпоскопического исследования фиксировали в индивидуальной регистрационной карте пациента (специально разработанном стандартизированном кольпоскопическом протоколе) с последующим сопоставлением с результатами гистологического исследования цервикальных биоптатов. Прицельная многофокусная биопсия шейки матки под кольпоскопическим контролем выполнялась всем участником

исследования, так как критерием включения в него являлись положительный ВПЧ-тест и аномальная кольпоскопическая картина в соответствии с Международной кольпоскопической терминологией IFCPC.

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 χ^2. Статистическая достоверность принята при $p<0,05$.

Результаты и их обсуждение. Медиана возраста в 1-й исследуемой группе составила 27 [25; 29,5] лет, тогда как во 2-й – 30 [27,5; 32] лет. Выявленные межгрупповые различия оказались статистически значимыми (U=2459,5; p=0,002).

Анализируя основные кольпоскопические характеристики исследуемых пациентов в соответствии с Международной кольпоскопической терминологией IFCPC, в первую очередь проведена оценка типа зоны трансформации, результат которой представлен в таблице 3.

Таблица 3 – Характеристика зон трансформации пациентов исследуемых групп

Тип зоны трансформации	1-я группа (n=92)	2-я группа (n=84)	Статистическая значимость различий	
	n (%)	n (%)	χ^2	P
1 тип	43 (46,74 %)	37 (44,05 %)	0,13	0,72
2 тип	40 (43,48 %)	24 (28,57 %)	4,22	0,041*
3 тип	9 (9,78 %)	23 (27,38 %)	9,14	0,003*

Примечание: * Отмечены статистически значимые межгрупповые различия (p<0,05).

Как видно из таблицы 3, отмечены статистически значимые межгрупповые различия по частоте встречаемости зон трансформации 2 и 3 типов, причем зона трансформации 2 типа в 1,5 раза чаще встречалась у пациентов с LSIL, а зона трансформации 3 типа – в 2,5 раза чаще у женщин с HSIL. Полученные результаты подтверждают выраженный аномальный характер плоскоклеточной метаплазии при HSIL, сопровождающийся чрезмерной пролиферацией незрелых цервикальных эпителиоцитов, что приводит к более глубокой локализации поражения, нередко распространяющегося в цервикальный канал, на эндоцервикальные крипты и железы. Преобладание зоны трансформации 3 типа у женщин 2-й группы дополнительно можно объяснить их более старшим возрастом, что подтверждает представление о миграции зоны трансформации внутрь цервикального канала с увеличением возраста женщины. Таким образом, наличие зоны трансформации 3 типа может рассматриваться как косвенный маркер высокозлокачественных цервикальных интраэпителиальных плоскоклеточных поражений.

Далее была проведена детальная оценка кольпоскопических картин. Согласно критериям исключения, в исследование не были включены пациенты с нормальными кольпоскопическими картинами, аномальные кольпоскопические характеристики присутствовали у всех пациентов. При этом аномальная кольпоскопическая картина 1 степени отмечена у 56 (60,87 %) пациентов 1-й группы и у 26 (30,95 %) – 2-й, что имело статистически значимые межгрупповые различия (χ^2=15,79; p<0,001; OR=3,47; 95 % CI: 1,86–6,48). В то же время частота встречаемости аномальной кольпоскопической картины 2 степени также имела статистически значимые межгрупповые различия, в 1,5 раза чаще встречаясь у пациентов с HSIL (58 (69,05 %) пациентов против 36 (39,13 %) пациентов с LSIL). Более подробное описание характеристик аномальных кольпоскопических картин представлено в таблице 4.

Таблица 4 – Структура аномальных кольпоскопических картин у исследуемых пациентов в соответствии с Международной кольпоскопической терминологией IFCPC (2011 г.)

Степень аномальной кольпоскопической картины	Признак	1-я группа (n=92)	2-я группа (n=84)	Статистическая значимость различий	
		n (%)	n (%)	χ^2	P
Степень I (слабовыраженное поражение)	Тонкий ацетобелый эпителий с нечеткими контурами	56 (60,68 %)	26 (30,95 %)	15,79	<0,001*
	Нежная мозаика	30 (32,61 %)	19 (22,62 %)	2,18	0,140
	Нежная пунктация	4 (4,35 %)	5 (5,95 %)	0,23	0,630
Степень II (выраженное поражение)	Плотный ацетобелый эпителий с четкими контурами	36 (39,13 %)	58 (69,05 %)	15,79	<0,001*
	Более плотные контуры внутри участка ацетобелого эпителия	2 (2,17 %)	23 (27,38 %)	22,89	<0,001*
	Симптом гребня	1 (1,09 %)	11 (13,09 %)	9,97	0,002*
	Быстрое побеление (до 30 с)	11 (11,95 %)	52 (61,90 %)	47,66	<0,001*
	Грубая мозаика	9 (9,78 %)	13 (15,48 %)	1,30	0,254
	Грубая пунктация	2 (2,17 %)	21 (25,00 %)	20,14	<0,001*

Примечание: * Отмечены статистически значимые межгрупповые различия (p<0,05).

Полученные результаты свидетельствуют о том, что у пациентов с высокой степенью цервикального интраэпителиального плоскоклеточного поражения статистически значимо чаще встречаются не только проявления плотного ацетобелого эпителия в виде четких краев и контуров, быстрого побледнения и возвышения над окружающей тканью, но и грубая пунктация, представляющая собой классическое проявление изменяющегося взаимоотношения стромально-эпителиального комплекса шейки матки в ходе неоангиогенеза, сопровождающегося формированием неоваскулярной сети с целью трофического обеспечения растущей массы неопластических клеток.

Следующим этапом исследования явился анализ полученных кольпоскопических данных по параметрам шкалы Swede, результаты которого отражены в таблице 5.

Таблица 5 – Характеристика кольпоскопических параметров по шкале Swede у исследуемых женщин

Параметр	1-я группа (n=92)	2-я группа (n=84)	Статистическая значимость различий	
	n (%)	n (%)	χ^2	P
Прозрачный ацетобелый эпителий	5 (5,44 %)	0	4,70	0,031*
Молочный ацетобелый эпителий	51 (55,44 %)	26 (30,95 %)	15,79	<0,001*
Плотный ацетобелый эпителий	36 (39,13 %)	58 (69,05 %)	15,79	<0,001*
Границы поражения нечеткие, размытые	12 (13,04 %)	2 (2,38 %)	6,82	0,01*
Границы поражения четкие, неровные, «географические»	78 (4,35 %)	23 (27,38 %)	59,16	<0,001*
Границы поражения четкие, ровные; возвышение участка над окружающей тканью	2 (2,17 %)	59 (70,24 %)	22,89	<0,001*

Продолжение таблицы 5

Параметр	1-я группа (n=92)	2-я группа (n=84)	Статистическая значимость различий	
	n (%)	n (%)	χ^2	P
Мелкие либо обычные сосуды	6 (6,52 %)	5 (5,95 %)	0,02	0,877
Сосуды отсутствуют	84 (91,30 %)	54 (64,29 %)	18,93	<0,001*
Крупные или атипичные сосуды	2 (2,17 %)	25 (29,76 %)	25,73	<0,001*
Размер образования до 5 мм	11 (11,96 %)	4 (4,76 %)	2,92	0,088
Размер образования 5–15 мм	57 (61,95 %)	11 (13,09 %)	44,21	<0,001*
Размер образования более 15 мм либо полностью не визуализируется по причине эндоцервикального расположения образования	24 (26,09 %)	69 (82,14 %)	55,37	<0,001*
Коричневое окрашивание раствором Люголя	13 (14,13 %)	0	12,83	<0,001*
Бледно-желтое окрашивание раствором Люголя	74 (80,43 %)	23 (27,38 %)	49,96	<0,001*
Отчетливо желтое окрашивание раствором Люголя	5 (5,43 %)	61 (72,62 %)	84,56	<0,001*

Примечание: * Отмечены статистически значимые межгрупповые различия (p<0,05).

Из представленной таблицы следует, что у пациентов с HSIL определяется статистически значимое доминирование плотного ацетобелого эпителия с четкими, ровными границами и возвышением над окружающими тканями; крупных и преимущественно атипичных сосудов, а также выраженного желтого окрашивания при пробе с раствором Люголя. Кроме того, в данной группе пациентов преобладали поражения диаметром более 15 мм либо с частичной эндоцервикальной локализацией, что затрудняло кольпоскопическую визуализацию и требовало инвазивных методов диагностики в виде эксцизионной биопсии шейки матки и эндоцервикального кюретажа.

В группе пациентов с LSIL статистически значимо преобладали признаки, характерные для низкой степени цервикального поражения: молочный ацетобелый эпителий с нечеткими либо «географическими» границами и диаметром до 15 мм, а также бледно-желтое окрашивание при пробе с Люголем.

Количественная оценка кольпоскопических признаков по шкале Swede изложена в таблице 6.

Таблица 6 – Количественная оценка кольпоскопических признаков по шкале Swede у пациентов исследуемых групп

Группа	Количество баллов по шкале Swede		
	0–4 балла	5–6 баллов	7–10 баллов
1-я группа (n, %)	74 (80,43 %)	18 (19,57 %)	0
2-я группа (n, %)	17 (20,24 %)	62 (73,81 %)	5 (5,95 %)

Заключительным этапом исследования стала оценка чувствительности и специфичности расширенной кольпоскопии с интерпретацией результатов в соответствии с IFCPC и шкалой Swede. Расчет выполнялся по следующим формулам [13]:

1. Чувствительность = число истинно положительных случаев / число истинно положительных + число ложноотрицательных случаев × 100 %;

2. Специфичность = число истинно отрицательных случаев / число истинно отрицательных + число ложноположительных случаев × 100 %.

Расчет чувствительности и специфичности осуществлен только отношении диагностики HSIL, так как пациенты с нормальными кольпоскопическими картинами не были включены в исследование, что сделало невозможным расчет чувствительности и специфичности в отношении диагностики LSIL. Результаты расчета представлены в таблице 7.

Таблица 7 – Чувствительность и специфичность расширенной кольпоскопии в диагностике HSIL с использованием Международной кольпоскопической терминологии IFCPC (2011 г.) и шкалы Swede

Метод оценки кольпоскопической картины	Чувствительность	Специфичность
Международная кольпоскопическая терминология (IFCPC, 2011 г.)	$58^{1}/58^{1}+26^{2}\times100$ %=69,05 %	$56^{3}/56^{3}+36^{4}\times100$ %=60,87 %
Шкала Swede	$67^{1}/67^{1}+17^{2}\times100$ %=79,76 %	$74^{3}/74^{3}+18^{4}\times100$ %=80,43 %

Примечание:
[1] Истинно положительные случаи – пациенты с аномальной кольпоскопической картиной 2 степени IFCPC либо количеством балов по шкале Swede 5 и более при гистологически подтвержденном HSIL.
[2] Ложноотрицательные случаи – пациенты с аномальной кольпоскопической картиной 1 степени IFCPC либо количеством балов по шкале Swede 4 и менее при гистологически подтвержденном HSIL.
[3] Истинно отрицательные случаи – пациенты с аномальной кольпоскопической картиной 1 степени IFCPC либо количеством балов по шкале Swede 4 и менее при гистологически подтвержденном LSIL.
[4] Ложноположительные случаи – пациенты с аномальной кольпоскопической картиной 2 степени IFCPC либо количеством балов по шкале Swede 5 и более при гистологически подтвержденном LSIL.

Полученные данные подтверждают диагностическую значимость кольпоскопических критериев шкалы Swede в стратификации степени цервикальных интраэпителиальных плоскоклеточных поражений и подчеркивают необходимость комплексной оценки кольпоскопических признаков при выборе лечебно-диагностической тактики пациентов раннего репродуктивного возраста с аномальными результатами первичных скрининговых тестов.

Заключение. Результаты проведенного исследования подтверждает высокую диагностическую эффективность расширенной кольпоскопии в дифференциальной диагностике цервикальных интраэпителиальных плоскоклеточных поражений низкой и высокой степени у пациентов раннего репродуктивного возраста.

Гистологическое соответствие кольпоскопическим характеристикам с использованием Международной кольпоскопической терминологии IFCPC (2011 г.) среди исследуемых пациентов отмечено в 64,77 % случаев (у 60,87 % пациентов с LSIL и у 69,05 % пациентов с HSIL). У пациентов с поражениями высокой степени (HSIL) статистически значимо (χ^2=15,79; p<0,001; OR=3,47; 95 % CI: 1,86–6,48) преобладала аномальная кольпоскопическая картина 2 степени. Установлено, что помимо плотного, быстропоявляющегося ацетобелого эпителия с четкими, ровными границами и возвышением над окружающими тканями, дополнительными статистически значимыми маркерами в отношении HSIL являются 3 тип зоны трансформации (χ^2=9,14; p=0,003; OR=3,48; 95 % CI: 1,50–8,04) и грубая пунктация (χ^2=20,14, p<0,001, OR=15,00; 95 % CI: 3,40–66,27).

Гистологическое соответствие кольпоскопическим характеристикам с описанием по количественной шкале Swede среди исследуемых пациентов отмечено в 80,11 % случаев (у 80,43 % пациентов с LSIL и у 79,76 % пациентов с HSIL).

Чувствительность расширенной кольпоскопии с интерпретацией кольпоскопических характеристик в соответствии с IFCPC в диагностике HSIL составила 69,05 %, специфичность – 60,87 %. В то же время при интерпретации кольпоскопических признаков

по шкале Swede чувствительность в отношении HSIL составила 79,76 %, специфичность – 80,43 %.

Заключение. Выявление и внедрение в практику инструментов, повышающих точность кольпоскопического исследования, имеют решающее значение в улучшении качества диагностики предраковых заболеваний шейки матки, минимизации ошибочных кольпоскопических заключений и стратификации степени цервикальных интраэпителиальных поражений у женщин с аномальными результатами первичных скрининговых тестов.

Полученные данные подтверждают высокую диагностическую ценность расширенной кольпоскопии в дифференциальной диагностике цервикальных интраэпителиальных плоскоклеточных поражений низкой и высокой степени у женщин раннего репродуктивного возраста. Использование Международной кольпоскопической терминологии IFCPC (2011 г.) и шкалы Swede позволило достичь значимого уровня гистологического соответствия кольпоскопическим признакам, что способствовало повышению точности клинических решений и улучшению качества медицинской помощи таким пациентам. При этом чувствительность и специфичность расширенной кольпоскопии в диагностике HSIL по шкале Swede превосходили аналогичные показатели с использованием Международной кольпоскопической терминологии IFCPC, что диктует важность учета обоих подходов в клинической практике.

Литература

1. Sabale, U. Epidemiological, economic and humanistic burden of cervical intraepithelial neoplasia in Europe: A systematic literature review / U. Sabale, M. Reuschenbach, J. Takyar [et al.] // European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology: X. – 2025. – Vol. 25. – https://doi.org/10.1016/j.eurox.2024.100360.

2. Cervical cancer. – URL: https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/cervical-cancer (date of access: 27.08.2025).

3. Об утверждении порядка организации и проведения ранней диагностики предопухолевых и опухолевых заболеваний отдельных локализаций: приказ М-ва здравоохранения Респ. Бел. от 4 апр. 2025 г. № 389. – Минск, 2025. – 32 с. – URL: https://etalonline.by/document/?regnum=u625e0880 (дата обращения: 25.08.2025).

4. WHO guideline for screening and treatment of cervical pre-cancer lesions for cervical cancer prevention, second edition. – Geneva: World Health Organization; 2021. – 97 p. – URL: https://www.who.int/publications/i/item/9789240030824 (date of access: 18.08.2025).

5. Ren, H. Factors Correlated with the Accuracy of Colposcopy-Directed Biopsy: A Systematic Review and Meta-Analysis / H. Ren, M. Jia, S. Zhao [et al.] // Journal of Investigative Surgery. – 2022. – Vol. 35. – № 2. – P. 284–292. – https://doi.org/10.1080/08941939.2020.1850944.

6. Chu, Y. Analysis of factors affecting the accuracy of colposcopic diagnosis of cervical lesions: a retrospective cohort study / Y. Chu, Q. Chen, L. Ruixue [et al.] // Frontiers in Medicine. – 2024. – Vol. 11. – https://doi.org/10.3389/fmed.2024.1462079.

7. Qin, D. Colposcopic accuracy in diagnosing squamous intraepithelial lesions: a systematic review and meta-analysis of the International Federation of Cervical Pathology and Colposcopy 2011 terminology / D. Qin, A. Bai, P. Xue [et al.] // BMC Cancer. – 2023. – Vol. 187. – https://doi.org/10.1186/s12885-023-10648-1.

8. Wei, B. Improving colposcopic accuracy for cervical precancer detection: a retrospective multicenter study in China / B. Wei, B. Zhang, P. Xue [et al.] // BMC Cancer. – 2022. – Vol. 388. – https://doi.org/10.1186/s12885-022-09498-0.

9. Priya, S. Modified swede colposcopic index versus modified reid index in colposcopic screening for premalignant & malignant lesions of the cervix: a cross-sectional analysis / S. Priya, A. Arnav, S. Mittal [et al.] // Cancer Treatment and Research Communications. – 2024. – Vol. 40. – https://doi.org/10.1016/j.ctarc.2024.100828.

10. Kudela, E. Colposcopic scoring indexes in the evaluation of cervical lesions with the cytological result of atypical squamous cells, cannot exclude high-grade lesion / E. Kudela, Z. Laucekova, M. Nachajova [et al.] // Journal of Obstetrics and Gynaecology Research. – 2020. – Vol. 46. – № 2. – P. 314–319. – https://doi.org/10.1111/jog.14158.

11. Campos, P. Association of Swede Score and 2011 IFCPC Nomenclature in Women with Abnormal Cytology / P. Campos, I. Guimarães, S. Fialho [et al.] // Revista da Federação Brasileira das Sociedades de Ginecologia e Obstetricia. – 2020. – Vol. 44. – № 10. – P. 938–944. – https://doi.org/10.1055/s-0042-1751074.

12. Basu, P. Atlas of colposcopy – principles and practice / P. Basu, R. Sankaranarayanan // Principles and Practice: IARC CancerBase Lyon, France: International Agency for Research on Cancer. – 2017. – № 13. – URL: https://screening.iarc.fr/atlascolpoRUdetailswede.php?Index=054&e= (date of access: 21.08.2025).

13. Altman, D.G. Statistics Notes: Diagnostic tests 1: sensitivity and specificity / D.G. Altman, J.M. Bland // The British Medical Journal. – 1994. – Vol. 308. – https://doi.org/10.1136/bmj.308.6943.1552.

DIAGNOSTIC VALUE OF ADVANCED COLPOSCOPY IN THE DIFFERENTIAL DIAGNOSIS OF CERVICAL INTRAEPITHELIAL SQUAMOUS LESIONS

Pinchuk T.V.

Belarusian State Medical University,
Minsk, Republic of Belarus

Background. Precancerous cervical disease and cervical cancer remain a global medical and social challenge. Advanced colposcopy is an important tool not only for the visual assessment of the cervix in relation to intraepithelial lesions but also as a prerequisite for performing targeted and informative cervical biopsy. At the same time, several colposcopic patterns are nonspecific. Along with the subjectivity of the method and the limited reproducibility of findings, this highlights the need for further refinement of advanced colposcopy as one of the key diagnostic methods for cervical intraepithelial squamous lesions.

Objective. To evaluate the diagnostic value of advanced colposcopy in the differential diagnosis of low-grade and high-grade cervical intraepithelial squamous lesions using the International Federation of Cervical Pathology and Colposcopy (IFCPC, 2011) terminology and the Swede score in women of early reproductive age.

Materials and Methods. Between 2020 and 2025, a prospective cohort study was conducted at the First City Clinical Hospital in Minsk, a clinical base of the Department of Obstetrics and Gynecology with the Course of Advanced Training and Retraining, Belarusian State Medical University. The study included 176 women of early reproductive age with histologically confirmed cervical intraepithelial squamous lesions. Depending on lesion grade, patients were divided into two groups: Group 1 included 92 women (52.27 %) with low-grade squamous intraepithelial lesions (LSIL; ICD-10 code N87.0), and Group 2 included 84 women (47.73 %) with high-grade squamous intraepithelial lesions (HSIL; ICD-10 codes N87.1, N87.2). Advanced colposcopy was performed according to a standardized protocol, and findings were interpreted in accordance with IFCPC terminology (2011) and the Swede score.

Results. The study demonstrated the high diagnostic value of advanced colposcopy in differentiating between low-grade and high-grade cervical intraepithelial squamous lesions in women of early reproductive age. The use of IFCPC (2011) terminology and the Swede score achieved significant histological concordance with colposcopic features, confirming the reliability and clinical applicability of these methods. Histological concordance with colposcopic findings was 64.77 % when using IFCPC terminology and 80.11 % with the Swede score, indicating the superior accuracy of the latter. Sensitivity and specificity of advanced colposcopy for HSIL diagnosis using the Swede score (79.76 % and 80.43 %, respectively) were higher compared with IFCPC terminology (69.05 % and 60.87 %).

In addition to dense, rapidly appearing acetowhite epithelium with sharp, regular borders and elevation above surrounding tissue, statistically significant colposcopic markers of HSIL included Type 3 transformation zone and coarse punctation.

Conclusion. Advanced colposcopy utilizing the Swede score and IFCPC terminology is an effective tool for early diagnosis and stratification of cervical intraepithelial squamous lesions, thereby enhancing the accuracy of clinical decision-making and improving the quality of care for affected patients.

Keywords: cervical intraepithelial squamous lesion, cervical dysplasia, HPV, advanced colposcopy, differential diagnosis.

Поступила 28.09.2025

УДК 618.179:618.11-006.55
https://doi.org/10.63030/2307-4795/2025.18.A.27

РЕАЛИЗАЦИЯ РЕПРОДУКТИВНОЙ ФУНКЦИИ У ЖЕНЩИН С СИНДРОМОМ ПОЛИКИСТОЗНЫХ ЯИЧНИКОВ

Савицкая В.М., Коршикова Р.Л., Сидоренко В.Н., Акулич Н.С., Вербицкая М.С.

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

Резюме. Данное исследование сосредоточено на одной из наиболее актуальных проблем в современной гинекологической проблеме – синдроме поликистозных яичников (СПКЯ). Многие авторы рассматривают СПКЯ как полигенное эндокринное расстройство, в развитии которого важную роль играют как генетические, так и эпигенетические факторы. Согласно литературным данным, в общей популяции женщин репродуктивного возраста СПКЯ варьирует от 8 до 21 %. СПКЯ ассоциирован с повышенными рисками бесплодия, дерматологическими проблемами на фоне избытка андрогенов, нарушением углеводного обмена, дислипидемий, развитием сердечно-сосудистой патологии, гиперпластических процессов эндометрия, нарушений психологического статуса, онкологических заболеваний, избыточной массы тела и ожирения. В представленной работе анализируется распространенность данного синдрома, его потенциальные осложнения, в основе которых лежит сложный этиопатогенез, что в последующем ведет к формированию клинических фенотипов данной патологии. Подробно описаны существующие фенотипы синдрома и соответствующее проводимое комбинированное лечение в зависимости от фенотипов, описываются этапы лечения и особенности постановки диагноза. В работе указываются цели, которые необходимо достигнуть в процессе лечения данной патологии. Приводятся последовательные этапы постановки диагноза, которые существенно отличаются у подростков и женщин репродуктивного возраста. Лечебная тактика заболевания, клиническая картина, диагностика зависят от того, в каком периоде жизни находится пациентка и тесно связаны с ее репродуктивными планами. СПКЯ характеризуется комплексом репродуктивных, метаболических и психологических нарушений. Авторы в работе показали особую важность разработки комплексного индивидуального плана ведения пациенток, который должен учитывать жалобы, репродуктивные планы, метаболические нарушения и сопутствующую соматическую патологию. Кроме того, в данном исследовании рассматриваются отдаленные последствия СПКЯ.

Ключевые слова: поликистозные яичники, бесплодие, репродуктивный возраст, гиперандрогения, инсулинорезистентность, невынашивание беременности.

Введение. Синдром поликистозных яичников представляет наиболее часто встречающуюся эндокринную патологию среди женщин репродуктивного возраста, которая приводит к нарушению репродуктивной функции, а именно – бесплодию. Исходя из данных литературы, частота встречаемости СПКЯ варьирует среди женщин городской и сельской местности, а также находится в непосредственной связи с расовой и этнической принадлежностями. Не вызывает сомнений, что определенную роль в возникновении данной патологии играет генетическая предрасположенность (в литературе описаны семейные формы СПКЯ), а также факторы окружающей среды.

СПКЯ выявляется у 25 % женщин с ожирением, а при наличии клинических проявлений гиперандрогении этот показатель достигает 74 %. Гиперандрогения тесно связана с абдоминальным типом ожирения и изменениями в биохимическом анализе крови, в частности нарушением липидного состава крови.

СПКЯ в современной литературе рассматривается как полиэтиологическое заболевание, однако ведущая роль в его возникновении тесно связана с нарушением гормональной регуляции процесса фолликулогенеза. А имеющаяся гонадотропная дисфункция ведет к ановуляции, следствием чего является недостаточность лютеиновой

фазы и дефицит прогестерона. Доказано, что ановуляция и мелкокистозная трансформация яичников ассоциированы с чрезмерной секрецией антимюллерова гормона [1]. Данная патология также характеризуется широким спектром репродуктивных нарушений: нарушение менструальной функции, невынашивание беременности, бесплодие, гиперандрогения, сочетающаяся с высоким риском метаболических нарушений, инсулинорезистентностью, сахарным диабетом 2 типа, сердечно-сосудистыми заболеваниями, депрессивными и психосексуальными расстройствами [3, 4]. Хочется отметить, что у 70 % женщин с СПКЯ гиперинсулинемия и инсулинорезистентность усугубляют гиперандрогенизм, ожирение и нарушение функции яичников [3]. Характерной особенностью СПКЯ является повышенное количество тестостерона при гормональном исследовании. Таким образом, для клинической картины заболевания характерен большой полиморфизм, тесно связанный с этническими, конституционными различиями, а также множеством сопутствующих осложнений, приводящих к нарушению функции яичников, поджелудочной железы, коры надпочечников, гипоталамуса и гипофиза. В связи с полиэтиологичностью заболевания, сопутствующими осложнениями, возрастом женщины, реализацией ею репродуктивных планов клиническая картина, диагностика, лечебная тактика заболевания различны [1]. Все чаще увеличивается количество женщин, имеющих нетипичную, стертую для данного синдрома клиническую картину. Поликистозные яичники в основном диагностируются при проведении ультразвукового исследования женщин репродуктивного возраста, однако только у 10–15 % женщин имеются клинические проявления заболевания, позволяющие установить диагноз СПКЯ [2, 3]. СПКЯ – это заболевание, в то время как сами по себе мультифолликулярные яичники не являются патологией. В настоящее время существует множество противоречий относительно диагностических критериев данного синдрома, а также ведения и лечения пациенток со схожими фенотипами, что затрудняет постановку диагноза или его исключение [5, 6].

Наступившая беременность у женщин с СПКЯ сопряжена с повышенным риском развития акушерских и перинатальных осложнений, среди которых необходимо обратить внимание на развитие гестационного сахарного диабета [5].

Цель работы – изучить особенности оказания медицинской помощи, проанализировать эффективность различных методов лечения женщин с СПКЯ в зависимости от клинического фенотипа.

Материалы и методы. В ходе работы проведен ретроспективный анализ медицинских карт пациенток с установленным диагнозом СПКЯ. Проанализированы результаты комплексного клинико-лабораторного метода обследования (определение уровня гормонов, глюкозы в крови) и методов инструментальной диагностики (ультразвуковое исследование матки и придатков). Проанализированы методы лечения пациенток с данной патологией. Параллельно проведен систематический обзор научной литературы. Для анализа полученных данных были использованы методы описательной статистики, программы Microsoft Excel и STATISTICA 10.0. Для оценки статистической значимости различий применялся критерий Хи-квадрата Пирсона. Уровень значимости принимался как $p<0,05$.

Результаты и их обсуждение. В зависимости от преобладания основных симптомов, в современной гинекологии выделяют следующие основные фенотипы СПКЯ, их четыре:

Фенотип A (классический): наличие поликистоза яичников, гиперандрогении, ановуляции.

Фенотип B: наличие гиперандрогении и ановуляции.

Фенотип C (овуляторный): наличие поликистоза яичников и гиперандрогении.

Фенотип D (неандрогенный): наличие поликистоза яичников и ановуляции [2, 3, 6].

Основу диагностики составили результаты клинических и лабораторных признаков гиперандрогении, далее мы оценивали менструальный цикл, овуляторную функцию яичников. Важным моментом в диагностике поликистоза были данные ультразвукового исследования строения яичников.

Наиболее значимыми в диагностике СПКЯ являются международные рекомендации (Роттердамские критерии), которыми руководствовались и мы в своей работе. К ним относятся:

1. Нерегулярный менструальный цикл в течение 1–3 лет после менархе.
2. Клинические проявления гиперандрогении: акне, аллопеция, гирсутизм.
3. Оценка гормонального статуса: определение уровня свободного тестостерона, определение антимюллерова гормона.
4. Признаки поликистоза яичников по данным УЗИ: объем яичника более 10 мл, наличие большого количества фолликулов (более 12) разного диаметра (рисунок 1) [5, 6].

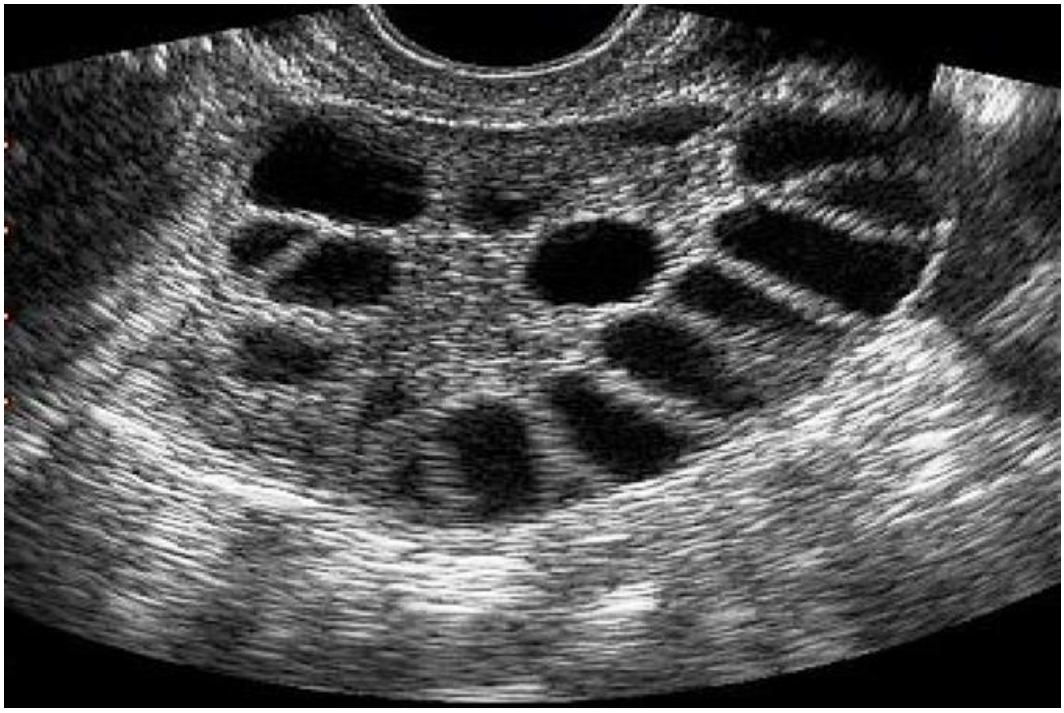


Рисунок 1 – Эхографическое изображение поликистозного яичника по УЗИ

Основным в диагностике по данным ультразвукового исследования является наличие 20 и более фолликулов (достаточно одного яичника), увеличение объема яичников более 10 мл, отсутствие наличия доминантных фолликулов, кист и желтых тел, утолщение капсулы, усиление васкуляризации стромы.

Диагноз мы устанавливали согласно Роттердамским критериям, а именно при наличии ановуляции, гиперандрогении, поликистоза яичников (диагноз может быть установлен даже при наличии 2 из 3 перечисленных критериев) [5, 6].

Гиперандрогения верифицировалась на основании клинической картины (акне, андрогензависимая аллопеция, гирсутизм), а также лабораторных методов исследования, анамнеза, данных гормонального исследования (общий, свободный тестостерон, ДГЭА). Ановуляция подтверждалась путем измерения в сыворотке крови прогестерона на 21–24 дни менструального цикла в течение трех последовательных циклов и данных ультразвукового исследования яичников с подсчетом фолликулов и измерением овариального объема.

Таким образом, в постановке диагноза мы руководствовались следующими критериями:

– нарушение функции яичников (олигоановуляция);

– гиперандрогения, подтвержденная клинически или биохимическими методами исследования;

– ультразвуковое исследование для подтверждения диагноза поликистоза яичников.

Также мы проанализировали анамнез жизни наших пациенток, что позволило выделить ряд триггерных моментов, играющих определенную роль в манифестации СПКЯ:

1. Отягощенная наследственность.
2. Инфекционно-воспалительные заболевания, перенесенные пациенткой.
3. Заболевания щитовидной железы и наличие другой патологии эндокринных органов.
4. Длительное психоэмоциональное возбуждение, приводящее к хроническим стрессам.

В нашем исследовании все пациентки были разделены на две группы в соответствии с фенотипом СПКЯ: первая группа 27 (81,8 %) женщин – с фенотипом А (наиболее распространенный с классической триадой симптомов), вторая группа – 6 (18,2 %) пациенток с фенотипом Д (без андрогении). Средний возраст пациенток составил 24,6±3,54 года. Сахарный диабет 2-го типа был диагностирован у 18,5 % женщин первой группы и у 50 % во второй группе, что подчеркивает необходимость оценки метаболического статуса, особенно при неандрогенной форме СПКЯ.

Также мы учли основные задачи лечения СПКЯ, которые включали: купирование проявлений гиперандрогении, нормализацию массы тела и коррекцию метаболических нарушений, далее проводили регуляцию менструального цикла для профилактики гиперплазии эндометрия, в последующем индукцию овуляции и лечение бесплодия, а также профилактику отдаленных осложнений синдрома.

Очень важно в лечении бесплодия учитывать репродуктивные планы женщин, что было сделано нами. Алгоритм действия лечения бесплодия был следующий:

1. Первичная подготовка включала: коррекцию образа жизни, связанного с метаболическими нарушениями (диета, бассейн, различные физические нагрузки), нормализацию массы тела, ведение здорового образа жизни, коррекцию гормональных нарушений, коррекцию инсулинорезистентности (метформин), коррекцию дефицита витаминов, особенно витамина Д и фолатов.
2. Далее проводилась оценка репродуктивного статуса в зависимости от возраста пациентки: оценка овариального резерва, проходимости маточных труб, анализ спермограммы партнера.
3. Следующий этап: контролируемая индукция овуляции.
4. Гормональная терапия: с целью регуляции цикла и уменьшения проявлений гиперандрогении.
5. Хирургическое лечение: при неэффективности консервативной терапии применение лапароскопического дриллинга или каутеризации яичников.

Доказано, что снижение массы тела (даже незначительное), регулярная физическая активность способствуют восстановлению овуляторной функции яичников, тем самым восстанавливая менструальный цикл.

Лечение бесплодия в первой группе (фенотип А) мы начинали с проведения консервативных методов (прием комбинированных оральных контрацептивов, метформина, витаминотерапии (ретинола, витаминов В6, В12, витамина Д), препаратов прогестеронового ряда – дидрогестерон). Во второй группе (фенотип Д) основу терапии составили дидрогестерон и метформин. Через 3 месяца терапии нормализация половых гормонов была достигнута у 88,9 % женщин из первой группы и у 83,3 % из второй группы. На фоне приема метформина нормализовался уровень глюкозы в крови у всех женщин обеих групп.

Перед назначением лечения мы провели дифференциальную диагностику для исключения патологий, имитирующих проявления СПКЯ: заболеваний щитовидной железы (анализировали уровни ТТГ и тироксина), гиперпролактинемии (пролактин), неклассической врожденной гиперплазии коры надпочечников (17 ОН прогестерон).

При отсутствии эффекта от консервативного лечения (отсутствие беременности) применялись хирургические методы лечения. В первой группе у 59 % пациенток (n=16) был выполнен дриллинг яичников (при показаниях резекция) и хромосальпингоскопия, в остальных 41 % (n=11) – применялась вч-каутеризация яичников. Во второй группе была применена контролируемая индукция овуляции с последующей внутриматочной

инсеминацией спермой мужа. В результате проведенных методов лечения бесплодия частота наступления беременности составила 92,6 % в первой группе и, соответственно, 83,3 % во второй группе. Данные результаты демонстрируют высокую эффективность индивидуального подхода в лечении бесплодия женщин с СПКЯ.

Таким образом, ключевым моментом лечения пациенток с СПКЯ является разработка индивидуального, персонального плана, который учитывает совокупность факторов: имеющиеся жалобы, репродуктивные планы, метаболические риски и сопутствующую соматическую патологию.

Перспективным направлением в послеоперационном периоде считается внедрение программы успешного выздоровления – fast track surgery, что ведет к сокращению сроков госпитализации, улучшению качества жизни женщины после операций. Уже с раннего послеоперационного периода начинались реабилитационные мероприятия.

Терапия СПКЯ – это длительный процесс, требующий постоянного мониторинга и коррекции проводимого лечения, имеет формат реабилитации. Проблему бесплодия целесообразно решать только после коррекции гормонального статуса и метаболического фона. Комплексное лечение и регулярная оценка рисков позволят минимизировать вероятность развития осложнений.

Эффективность проводимой терапии напрямую зависит от правильно выбранной стратегии и учета индивидуальных особенностей каждой пациентки. Интегративный, индивидуальный подход в лечении СПКЯ это основа успешной реабилитации и сохранения качества жизни каждой пациентки.

Заключение. СПКЯ – гетерогенное заболевание со сложным и многокомпонентным этиопатогенезом, который включает как генетические, так и эпигенетические и этнические факторы, взаимодействие которых формирует конкретный клинический фенотип и в дальнейшем определяет отдаленные последствия синдрома.

Основными проявлениями синдрома являются: гиперандрогения, овуляторная дисфункция и поликистозная морфология яичников. У большинства пациенток выявляются инсулинорезистентность, гиперинсулинемия, повышенный риск метаболического синдрома, патология эндометрия и, как следствие, репродуктивные нарушения – бесплодие. Данная категория женщин также подвержена риску развития депрессивных расстройств, патогенез которых связывают с хроническим гормональным дисбалансом.

Современная диагностика СПКЯ основана на тщательной оценке клинических проявлений, обязательном исключении заболеваний, имеющих сходную симптоматику, и точной верификация фенотипа СПКЯ. Неотъемлемая основа – персонифицированный подход к каждой пациентке. Особое внимание необходимо уделять повышенным рискам нарушения углеводного обмена, развитию сердечно-сосудистых заболеваний и депрессивных расстройств (особенно у пациенток с ожирением).

Своевременная диагностика СПКЯ – это ключевой фактор для успешного начала терапии и предотвращения развития возникающих осложнений.

СПКЯ правомерно рассматривать как состояние, сопровождающее женщину всю жизнь, что необходимо учитывать при разработке долгосрочных алгоритмов ведения.

Основным моментом, фундаментом в лечении СПКЯ является модификация образа жизни, рациональное полноценное правильное питание и нормализация образа жизни – регулярная физическая активность.

Подведем итоги:

1. Консервативная терапия является первоочередным и обязательным этапом в лечении всех фенотипов СПКЯ.

2. Хирургическое лечение – это второй этап в лечении при неэффективности консервативных методов лечения. Физиотерапевтические методы демонстрируют положительный терапевтический эффект в составе комплексного лечения.

3. Как показывают данные литературы и результаты нашего исследования женщины с СПКЯ имеют повышенный риск прерывания беременности на всех сроках, что говорит о необходимости назначения гормональной поддержки беременности.

4. Лечение СПКЯ требует длительного, зачастую пожизненного наблюдения и ведения совместно врачом-акушером-гинекологом и врачом-эндокринологом.

5. Комбинированная терапия, состоящая из медикаментозных, немедикаментозных и при необходимости хирургических методов, демонстрирует более высокую эффективность по сравнению с использованием только одного метода лечения.

Литература

1. Гасиева, Д.М. Синдром поликистозных яичников: новые и перспективные варианты лечения / Д.М. Гасиева, Е.В. Шереметьева, М.Ф. Калашникова, Ф.Х. Дзгоева, Е.Т. Алборова // Проблемы эндокринологии. – 2024;70(4):103–113.

2. Гродницкая, Е.Э. Синдром поликистозных яичников – междисциплинарная проблема / Е.Э. Гродницкая, Н.А. Ильина, Т.В. Довженко, О.А. Латышкевич, М.А. Курцер, Г.А. Мельниченко // Гинекология. Эндокринология. – 2016; 3 (120): 59–65.

3. Густоварова, Т.А. Синдром со многими неизвестными. Status Praesens / Т.А. Густоварова, Ю.А. Бриль // Гинекология, акушерство, бесплодный брак. – 2018; 4 (49): 51–57.

4. Кирюшкина, Д.А. Обзор по истории синдрома поликистозных яичников / Д.А. Кирюшкина // Акушерство, гинекология и репродукция. – 2019;13(3):261–264.

5. Teede, H.J. Recommendations from the international evidence-based guideline for the assessment and management of polycystic ovary syndrome / H.J. Teede, M.L. Misso, M.F. Costello, A. Dokras, J. Laven, L. Moran [et al.] // Clin. Endocrinol. (Oxf.). – 2018; 89(3): 251–68. – https://doi.org/10.1111/cen.13795.

6. Renate, K. Polycystic Ovary Syndrome / K. Renate, M.S. Meier // Nursing Clinics of North America. – 2018: 53 (3): 407–420.

REALIZATION OF REPRODUCTIVE FUNCTION IN WOMEN WITH POLYCYSTIC OVARY SYNDROME

Savickaya V.M., Korshikova R.L., Sidorenko V.N., Akulich N.S., Verbitskaya M.S.

Belarusian State Medical University,
Minsk, Republic of Belarus

This article addresses a pressing gynecological issue: polycystic ovary syndrome (PCOS). PCOS is a polygenic endocrine disorder caused by both genetic and epigenetic factors. In the general population of women of reproductive age, PCOS prevalence ranges from 8 % to 21 %. PCOS is a risk factor for infertility, androgen-dependent dermatopathy, carbohydrate metabolism disorders, dyslipidemia, cardiovascular disease, endometrial hyperplasia, psychological disorders, cancer, overweight, and obesity. The paper presents data on the prevalence of this syndrome and potential complications associated with the complex etiopathogenesis that influences the development of the phenotype of this pathology. It also describes the phenotypes of the syndrome and the appropriate treatment depending on them, as well as the stages of treatment and diagnostic considerations. The paper outlines the goals to be achieved in the treatment of this pathology. It describes the sequential stages of diagnosis, which differ significantly between adolescents and women of reproductive age. Treatment strategies, clinical presentation, and diagnosis depend on the woman's stage of life and her reproductive plans. PCOS has a complex set of reproductive, metabolic, and psychological characteristics. The authors also demonstrated the need to develop an individualized treatment plan for the patient, taking into account her complaints, reproductive plans, metabolic disorders, and concomitant extra genital pathology. This study also examines the long-term consequences of polycystic ovary syndrome.

Keywords: polycystic ovaries, infertility, reproductive age, hyperandrogenism, insulin resistance, miscarriage.

Поступила 30.09.2025

УДК 618.4-07
https://doi.org/10.63030/2307-4795/2025.18.A.28

КОМПЛЕКСНЫЙ МЕТОД ОПРЕДЕЛЕНИЯ ГОТОВНОСТИ К РОДАМ

Тесакова М.Л.

Институт повышения квалификации и переподготовки кадров здравоохранения Белорусского государственного медицинского университета, г. Минск, Республика Беларусь

Резюме. Комплексный метод определения готовности организма беременной к родам включает оценку биохимических маркеров прелиминарного воспаления и ультразвуковых характеристик «зрелости» шейки матки, что дает возможность прогнозировать дату их начала. Стабильные концентрации СРБ 6,0 мг/л и ультра СРБ 5,8 мг/л в сыворотке крови в течение 2 последних недель перед самопроизвольным началом родов характеризуют максимальную физиологическую активность системного прелиминарного воспаления. Показатель оптической плотности цервикальной слизи объективно отражает интенсивность биохимических процессов в «зрелой» шейке матки, при этом значение оптической плотности ≥0,31 является прогностическим критерием вероятного самопроизвольного начала родов в течение ближайших 4 суток. Ультразвуковые параметры – длина шейки матки 20 мм и менее, максимальная систолическая скорость кровотока в артериях шейки матки 7,9 см/с и менее предполагают самопроизвольное развитие родовой деятельности в течение 1 суток от момента проведения УЗИ.

Ключевые слова: готовность к родам, прелиминарное воспаление, шейка матки, цервикальная слизь, оптическая плотность, ультразвуковое исследование.

Введение. Демографическая безопасность – важнейшая составляющая национальной безопасности любого государства, а благополучное родоразрешение – ключевой фактор в охране здоровья матери, плода и новорожденного. Физиологические роды представляют собой роды одним плодом в головном предлежании при доношенной беременности со спонтанным началом родовой деятельности, отсутствием в родах и раннем послеродовом периоде осложнений у матери, плода и новорожденного. Удовлетворительный результат родов обеспечивает в последующем полноценное физическое и психическое развитие ребенка, а для женщины – возможность дальнейшей реализации репродуктивной функции. Установлено, что при доношенной беременности перед самопроизвольным началом физиологических родов показатели системного воспалительного ответа имеют максимальные значения.

Механизмы, участвующие в инициировании родов, многообразны, но основная роль принадлежит иммунному воспалению [1]. Иммунная система матери в процессе беременности претерпевает несколько волн временного изменения функционального состояния, включая воспалительные реакции на стадиях имплантации бластоцисты и непосредственно родов, что является необходимым условием для нормального течения беременности и удовлетворительного завершения родов [2].

В естественных условиях трансформация плодосохраняющей функции организма женщины в плодоизгоняющую полностью завершается до начала родов и составляет сущность прелиминарного периода. Сами роды протекают на том уровне предродовой готовности к родам, который уже состоялся. В физиологических условиях достигнутый уровень не меняется [3].

Срочные роды являются прерыванием доношенной беременности, осуществляющимся за счет воспалительного процесса иммунной этиологии, в котором системная реакция со стороны организма беременной представляет собой острофазный ответ. Это неинфекционное предродовое воспаление с системными и локальными проявлениями является уникальным, обеспечивает физиологию репродукции и соответствует понятию прелиминарного воспаления [4].

Роды сопровождаются иммуно-биохимическими проявлениями, аналогичными воспалительной реакции: активация цитокинов и растворимых к ним рецепторов, высвобождение белков острой фазы воспаления (СРБ, ультра СРБ и др.), а также изменением некоторых клинических и лабораторных показателей. Понятие «белки острой фазы» объединяет около 30 белков плазмы крови, так или иначе участвующих в реакции воспалительного ответа организма. Наиболее доступными в клинической практике являются уровни С-реактивного белка (СРБ), ультрачувствительного С-реактивного белка (ультра-СРБ) [5, 6].

Пороговый уровень СРБ, по которому констатируют наличие системного воспалительного ответа, составляет более 5 мг/л. Для определения более низких концентраций СРБ был внедрен высокочувствительный (hs – high sensitive) метод иммунотурбидиметрии с латексным усилением, при котором нижняя граница области определения СРБ – 0,5 мг/л. Это позволило устанавливать базовые концентрации СРБ, выявляемые у практически здоровых людей, не связанные с острыми воспалительными процессами. СРБ, определяемый данным методом, обозначается hs СРБ или ультра-СРБ. Уровни ультра-СРБ стабильны и не подвержены суточным колебаниям из-за относительно длительного периода его полувыведения [7].

В лабораторной диагностике все это дает возможность рассматривать ультра-СРБ как перспективный прогностический показатель, отражающий физиологические процессы перестройки в организме беременной накануне родов. Низкие уровни ультра-СРБ могут быть маркерами слабой активности процессов иммунного воспаления, что проявится в отсутствии готовности организма беременной к родам и в дальнейшем приведет к развитию осложнений родового процесса [5].

Следующей составляющей готовности к родам является клиническое состояние шейки матки с морфометрическими характеристиками, определяющими степень ее «зрелости». Изменение структуры шейки матки – ее «размягчение» − относится к клиническим признакам, указывающим на завершение периода беременности. Структурным компонентом шейки матки является соединительная ткань, на которую приходится 85–90% всего объема. Соединительная ткань шейки матки представлена эластиновыми, коллагеновыми волокнами (80–90%) и межуточным веществом (протеины и гликозаминогликаны, 80–90%) [8].

Накануне родов происходят изменения не только в соединительнотканном остове шейки матки, но и изменения в цервикальной слизи, основным источником выработки которой является цилиндрический эпителий, который выстилает канал шейки матки. Так в цервикальной слизи увеличивается содержание гликозаминогликанов, падает уровень гексоз белково-углеводных соединений, возрастает активность лизосомальных ферментов. Данные изменения отражают повышение метаболизма соединительной ткани шейки матки. К сроку родов цифровые значения указанных показателей достигают максимума [9].

Низкая активность локального воспаления в шейке матки перед родами характеризуется низким уровнем метаболитов, в частности гликозаминогликанов, определяющих значение физической характеристики цервикальной слизи – оптической плотности, что будет являться показателем отсутствия готовности организма беременной к родам.

Используемый в клинике пальпаторный метод определения степени «зрелости» шейки матки основан во многом на субъективной оценке признаков «готовности» к родам и получаемые данные нередко различаются у врачей в одних и тех же акушерских ситуациях. Поэтому в настоящее время для оценки состояния шейки матки наиболее объективным признан ультразвуковой метод исследования. Благодаря простоте, неинвазивности, безопасности для матери и плода и высокой информативности, эхографии отводится ведущая роль в современном акушерстве. Для оценки состояния шейки матки большинство авторов предлагает использовать следующие критерии: длину, толщину на уровне внутреннего зева, форму внутреннего зева, ширину цервикального канала, толщину передней стенки матки на уровне внутреннего зева, пролабирование плодного пузыря. Не менее важными являются гемодинамические характеристики шейки матки. Накануне родов в среднем слое соединительнотканной части шейки матки формируется внутришеечное

венозное сплетение и активируется кровоток в нем. Происходит кавернозноподобная трансформация венозных сосудов шейки матки, депонирование крови в венозных лакунах. Отдельные публикации указывают на необходимость кроме ультразвуковой анатомии определять и гемодинамические параметры шейки матки. В частности, в артериях стромы шейки матки предлагается измерять максимальную систолическую скорость кровотока, индекс резистентности, систоло-диастолическое отношение [10].

Все вышеизложенное определяет необходимость разработки комплексной оценки прелиминарного воспаления, что позволит с высокой точностью оценить степень готовности организма беременной к родам и прогнозировать их самопроизвольное начало. В лабораторной диагностике необходимо определять уровень показателей системного воспалительного ответа – СРБ и ультра-СРБ, а также значения маркера локального воспаления в шейке матки – оптической плотности цервикальной слизи. В функциональной диагностике следует измерять величины параметров ультразвуковых характеристик шейки матки – длины, максимальной систолической и конечной диастолической скоростей кровотока, индекс резистентности, систоло-диастолическое отношение.

Цель работы – провести комплексное определение маркеров готовности организма беременной к предстоящим физиологическим родам, используя лабораторные и функциональные методы исследования.

Материалы и методы. В исследование было включено 43 женщины в сроке беременности от 37 недель до 41 недели 6 дней, госпитализированных для родоразрешения в Учреждение здравоохранения «Клинический родильный дом Минской области».

Определение концентрации белков острой фазы воспаления СРБ, ультра-СРБ осуществляли в венозной крови турбодиметрическим методом, единицы измерения – мг/л. Определение оптической плотности проводилось на спектрофотометре, работающем в видимой области спектра (PV-2151 C «Солар») в кювете с толщиной оптического слоя 1 см при длине волны 405 нм. Ультразвуковое исследование шейки матки выполнялось с помощью трансвагинальной эхографии и доплерометрии. Измерялись следующие параметры: длина шейки матки, показатели кровотока в артериях стромы шейки матки на III уровне перфузии в соответствии с классификацией М.Н. Буланова – уголзависимые максимальная систолическая и конечная диастолическая скорости кровотока (см/с), уголнезависимые индекс резистентности и систоло-диастолическое отношение. Статистическая обработка полученных результатов исследований проводилась с помощью пакета прикладных программ для медико-биологических исследований «STATISTICA 8.0» с использованием программы параметрических и непараметрических методов. Результаты исследования представлены в виде Me и квартильного размаха, критический уровень значимости при проверке статистических гипотез принимался равным 0,05. Для определения оптимального порога диагностического теста использовался ROC-анализ.

Результаты и их обсуждение. Для определения лабораторных маркеров прелиминарного системного воспаления у 43 женщин с самопроизвольным началом и физиологическим течением родового процесса определялись концентрации С-реактивного белка (СРБ) и ультрачувствительного С-реактивного белка (ультра СРБ) в сыворотке крови от 14 до 1-х суток перед началом родов.

Таблица 1 – Уровни СРБ, ультра СРБ в сыворотке крови беременных (мг/л), Me (QL-QU)

Показатель	Сутки до родов			
	8–14	4–7	2–3	1
СРБ	8,5 (1,0–15,9)	6,5 (5,3–7,1)	8,5 (4,0–10,9)	6,7 (3,9–9,1)
Ультра-СРБ	5,2 (1,5–9,0)	5,8 (4,2–6,0)	6,6 (4,8–8,4)	5,9 (3,4–9,1)

Концентрация СРБ в сыворотке крови при сравнении значений отдельных временных интервалов статистически значимо не изменялась в течение 14 суток до физиологических родов, p>0,05. В связи с этим было вычислено среднее значение показателя СРБ в сыворотке крови беременных с физиологическими родами за весь указанный временной промежуток от 14 до 1-х суток до родов, равное 6,0 (4,0–11,0) мг/л.

Концентрация ультра СРБ в сыворотке крови беременных статистически значимо не менялась в течение 1–14 суток до физиологических родов p>0,05. Среднее значение показателя ультра-СРБ в сыворотке крови беременных с физиологическими родами за весь указанный временной промежуток от 14 до 1-х суток до родов получилось 5,8 (3,8–9,0) мг/л.

С целью определения степени активности прелиминарного локального воспаления в цервикальной слизи у 43 беременных определяли показатель оптической плотности (ОП) в интервале от 14 до 1-х суток перед самопроизвольным началом физиологических родов. Они были разделены в зависимости от времени наступления родов по отношению к моменту забора цервикальной слизи для исследования на две подгруппы: беременные, родившие в течение 1–4 суток от момента забора материала, и беременные, родившие в течение 5–14 суток от времени забора материала. Оптическая плотность цервикальной слизи накануне самопроизвольных физиологических родов представлена в таблице 2.

Таблица 2 – Оптическая плотность цервикальной слизи беременных перед физиологическими родами, Me (QL-QU)

Показатель	Сутки до родов	
	1–4	5–14
Оптическая плотность цервикальной слизи	0,68[1] (0,31–1,10)	0,22 (0,06–0,42)

Примечание: [1] Различия статистически значимы в сравнении с соответствующим показателем в подгруппе Б основной группе, p=0,0265.

Показатель ОП цервикальной слизи у беременных, родивших в течение 4 суток от момента забора материала, статистически значимо был выше в 3 раза, чем аналогичный показатель у женщин, родивших на протяжении промежутка времени от 14 до 5 суток от момента забора материала: 0,68 (0,31–1,10) и 0,22 (0,06–0,42) соответственно, p=0,0265. Для установления значения ОП цервикальной слизи, являющегося прогностическим критерием вероятного самопроизвольного начала родов в течение ближайших 4 суток от момента забора материала, был проведен ROC-анализ. Оптимальная точка разделения по данным ROC-кривой – 0,31, чувствительность – 81,5%, специфичность – 72,2%, площадь под кривой составила 0,82 (95% ДИ Me 0,62–1,02). Таким образом, показатель оптической плотности цервикальной слизи ≥0,31 является прогностическим критерием вероятного самопроизвольного начала родов в течение ближайших 4 суток от момента забора материала.

Динамику ультразвуковых параметров шейки матки изучали у 33 беременных перед физиологическими родами, выполняя ультразвуковое исследование в интервале 7 дней до развития спонтанной родовой деятельности, с дальнейшим описанием показателей в порядке их приближения к сроку родов. Определялись эхографические (длина шейки матки) и доплерометрические (максимальная систолическая и конечная диастолическая скорости кровотока, МССК и КДСК, см/с), индекс резистентности (ИР), систоло-диастолическое отношение (СДО). Результаты представлены в таблице 3.

Таблица 3 – Ультразвуковые параметры шейки матки у беременных перед физиологическими родами, Me (QL-QU)

Показатель, единицы измерения	Сутки до родов		
	4–7	2–3	1
Длина шейки матки (мм)	34,0 (24,8–34,6)	26,0 (24,0–28,0)[1]	20,0 (16,4–22,0)
МССК (см/с)	8,6 (7,7–8,7) см/с	9,5 (8,7–12,0)[2]	7,1 (6,0–7,8)
КДСК (см/с)	2,4 (2,3–3,1)[3]	4,5 (4,1–4,8)[4]	2,4 (2,4–3,3)
ИР	0,7 (0,6–0,7)	0,6 (0,5–0,7)	0,5 (0,5–0,7)
СДО	3,4 (2,6–3,6).	2,3 (2,1–2,6)	2,4 (2,1–3,0)

Примечания:
[1] Различия статистически значимы в сравнении с соответствующим показателем за 1 сутки до родов, p=0,0344.
[2] Различия статистически значимы в сравнении с соответствующим показателем за 1 сутки до родов, p=0,0325.
[3] Различия статистически значимы в сравнении с соответствующим показателем за 2–3 суток до родов.
[4] Различия статистически значимы в сравнении с соответствующим показателем за 1 сутки до родов, p=0,0453.

Статистически значимые различия были выявлены между длиной шейки матки при УЗИ за 2–3 суток 34,0 (24,8–34,6) мм и 1 сутки 20,0 (16,4–22,0) мм до родов, шейка матки была короче в 1,7 раза за 1 сутки до родов, p=0,0344. Статистически значимые различия в МССК были выявлены между значениями за 2–3 суток 9,5 (8,7–12,0) см/с и за 1 сутки 7,1 (6,0–7,8) см/с сутки до родов, данный показатель был меньше в 1,3 раза за 1 сутки до родов, p=0,0325. Статистически значимые различия в величине КДСК были выявлены по данному показателю за 4–7 суток 2,4 (2,3–3,1) см/с и 2–3 сутки 4,5 (4,1–4,8) см/с суток до родов p=0,0408, а также за 2–3 суток 4,5 (4,1–4,8) см/с и 1 сутки 2,4 (2,4–3,3) см/с до родов, данный показатель максимально снизился за 1 сутки до родов, став в 1,9 раза меньше показателя за 2–3 суток до самопроизвольного начала родовой деятельности, p=0,0453.

Значения ИР и СДО в артериях стромы шейки матки статистически значимо не изменялись в течение интервала от 7 суток и до начала самопроизвольных родов, p>0,05.

На основании полученных результатов с использованием двух наиболее показательных ультразвуковых параметров шейки матки – длина и МССК был разработан алгоритм прогнозирования начала родовой деятельности. Наступление родов у женщин с доношенной беременностью предполагается в течение 1 суток от момента проведения УЗИ, если длина шейки матки 20 мм и менее, МССК в артериях шейки матки 7,9 см/с и менее. Роды прогнозируются через 2–7 суток, если длина шейки матки 20–30 мм, МССК в артериях шейки матки 8,0–9,9 см/с, а также через 8–21 сутки, если длина шейки матки 30 мм и более, МССК в артериях шейки матки 10,0 см/с и более. Диагностическая чувствительность предложенного способа прогнозирования 76,0%, диагностическая специфичность – 86,0%.

Заключение. Готовность организма беременной к родам демонстрируют стабильно высокие концентрации СРБ и ультра-СРБ в сыворотке крови, составляющие в течение двух последних недель перед самопроизвольным началом физиологических родов в среднем 6,0 мг/л и 5,8 мг/л. Маркер прелиминарного воспаления в шейке матки – оптическая плотность цервикальной слизи – объективно отражает активность биохимических процессов анатомо-функциональной ее трансформации. При этом значение оптической плотности ≥0,31 является прогностическим критерием вероятного самопроизвольного начала родов в течение ближайших 4 суток у женщин с доношенной беременностью. Ультразвуковые параметры шейки матки стабильны в течение 7 дней по мере приближения самопроизвольного начала физиологических родов. Среднее значение длины шейки матки составляет 24,5 мм, максимальная систолическая и конечная диастолическая скорость кровотока соответственно 8,4 см/с и 3,3 см/с, индекс резистентности 0,6 и систоло-диастолическое отношение 2,6. При этом в последние сутки перед самопроизвольным

началом родов, протекающих и завершающихся физиологически, ультразвуковые параметры шейки матки максимально отражают ее зрелость – в сравнении со значениями за 2–3 суток шейка матки становится в 1,3 раза короче, p=0,0344, максимальная систолическая скорость кровотока – в 1,3 раза медленнее, p=0,0325, конечная диастолическая скорость кровотока – в 1,9 раза меньше, p=0,0453. Разработанный по двум ультразвуковым параметрам алгоритм прогнозирования самопроизвольного начала родов предполагает наступление родов у женщин с доношенной беременностью в течение одних суток от момента проведения УЗИ, если длина шейки матки 20 мм и менее, максимальная систолическая скорость кровотока в артериях шейки матки 7,9 см/с и менее.

Литература

1. Белан, Э.Б. Иммунологические аспекты репродукции / Э.Б. Белан, Е.В. Тибирькова, С.А. Осипов [и др.]; Волгоград. Гос. Мед. Ун-т. – Волгоград, 2019. – 64 с.
2. Щербаков, В.И. Локальное воспаление как компонент срочных самопроизвольных родов / В.И. Щербаков, Т.И. Рябиченко, Г.А. Скосырева // Российский вестник акушера-гинеколога. – 2018. – № 3. – С. 13 – 19
3. Воскресенский, С.Л. Метаболическая активность соединительной ткани / С.Л. Воскресенский, М.Л. Тесакова, А.Ч.Федорков, Т.М. Юрага // Медицинские новости. – 2012. – № 9. – С. 22 – 26
4. Shynlova, O. Physiology uterine inflammation and labor onset; integration of endocrine and mechanical signals / O. Shynlova, Y.H. Lee, K. Srikhajon, A.J. Lye // Reproductive Sciences. – 2013. – Vol. 20. – № 2. – P. 154 –167.
5. Тесакова, М.Л. Белки острой фазы воспаления накануне, в процессе и после самопроизвольных и индуцированных родов / М.Л. Тесакова, Л.М. Небышинец, Е.В. Мельник [и др.] // Репродуктивное здоровье. Восточная Европа. – 2013. – № 3. – С. 52–61
6. Лабораторная диагностика / Под ред. Е.А. Кондрашевой, А.Ю. Островского. – 4-е изд., перераб. и доп. – М.: Медиздат, 2018. – 720 с., ил.
7. Вельков, В.В. С-реактивный белок – «золотой маркер», многозначительный и незаменимый / В.В. Вельков // Кардиолог. – 2006. – № 2. – С. 69–80
8. Воскресенский, С.Л., Биохимические аспекты созревания шейки матки / С.Л. Воскресенский, М.Н. Исмаил, С.М. Кадырко, В.П. Кириленко // Медицинские новости. – 2003. – Т. 7. – С. 3−7.
9. Щербаков, В.И. Локальное воспаление как компонент срочных самопроизвольных родов / В.И. Щербаков, Т.И. Рябиченко, Г.А. Скосырева [и др.] // Российский вестник акушера-гинеколога. – 2018. – № 18 (3). – С. 13–9. – doi: 10.17116/rosakush201818313-19.
10. Гришаева, Л.А. Ультразвуковая оценка состояния шейки матки перед родами / Л.А. Гришаева, М.Л. Чехонацкая, И.Е. Рогожина, Н.Е. Яннаева // Саратовский научно-медицинский журнал. – 2010. – № 2. – С. 288–292.

A COMPREHENSIVE METHOD FOR DETERMINING READINESS FOR CHILDBIRTH

Tesakova M.L.

Institute of Advanced Training and Retraining of Healthcare Personnel of the Belarusian State Medical University, Minsk, Republic of Belarus

A comprehensive method for determining the readiness of a pregnant woman's body for childbirth includes an assessment of biochemical markers of preliminary inflammation and ultrasound characteristics of the "maturity" of the cervix, which makes it possible to predict the date of their onset. Stable concentrations of CRP 6.0 mg/l and ultra CRP 5.8 mg/l in the blood serum during the last 2 weeks before the spontaneous onset of labor characterize the maximum physiological activity of systemic preliminary inflammation. The index of the optical density of cervical mucus objectively reflects the intensity of biochemical processes in the "mature" cervix, while the optical density value ≥0.31 is a prognostic criterion for the probable spontaneous onset of labor within the next 4 days. Ultrasound parameters – the length of the cervix is 20 mm or less, the maximum systolic blood flow rate in the arteries of the cervix is 7.9 cm / s or less – suggest spontaneous development of labor within 1 day from the moment of ultrasound.

Keywords: readiness for childbirth, preliminary inflammation, cervix, cervical mucus, optical density, ultrasound examination.

Поступила 30.09.2025

УДК 618. 146-003.218-73. 175-06:618. 5-085
https://doi.org/10.63030/2307-4795/2025.18.A.29

ОПТИЧЕСКАЯ ПЛОТНОСТЬ ЦЕРВИКАЛЬНОЙ СЛИЗИ КАК МАРКЕР АКТИВНОСТИ ЛОКАЛЬНОГО ПРЕЛИМИНАРНОГО ВОСПАЛЕНИЯ ПЕРЕД ИНДУКЦИЕЙ РОДОВ

Тесакова М. Л.

Институт повышения квалификации и переподготовки кадров здравоохранения Белорусского государственного медицинского университета, г. Минск, Республика Беларусь

Реферат. При доношенной беременности недостаточность процессов структурной и функциональной перестройки шейки матки в ходе подготовки к родам связана с низкой активностью в ее соединительной ткани локального прелиминарного воспаления. Низкие показатели оптической плотности цервикальной слизи, обусловленные низкой концентрацией биохимических метаболитов, характеризуют «незрелую» шейку матки. При индуцированных родах низкие значения оптической плотности цервикальной слизи беременных прогнозируют осложнения: этот показатель при возникновении осложнений в 4,5 раза ниже, чем при индуцированных родах без осложнений; в 3,5 раза меньше, чем при самопроизвольных родах осложненных; в 1,6 раза меньше, чем при физиологических родах. Низкая оптическая плотность цервикальной слизи является значимым предиктором экстренного кесарева сечения при индукции родов: у женщин, которым потребовалось кесарево сечение, этот показатель в 2,3 раза ниже, чем у тех, кто родил через естественные родовые пути.

Ключевые слова: доношенная беременность, индуцированные роды, цервикальная слизь, спектрофотометрический анализ, оптическая плотность.

Введение. Интенсивное изучение индуцированных родов не привело к формированию единой точки зрения в литературе относительно их безопасности и эффективности. Наряду с исследованиями, показывающими улучшение исходов беременности и родов в случае применения индукции, существуют противоположные мнения, в которых отмечено увеличение частоты кесарева сечения и применения инструментальных пособий при родах [1].

Особенности течения родового акта как самопроизвольно начавшегося, так и индуцированного находятся в тесной зависимости от степени готовности к нему организма беременной [2].

В клинической диагностике готовности к родам практическое акушерство по-прежнему использует пальпаторный метод с характеристиками «незрелости» и «зрелости» шейки матки, дополняемый ультразвуковой цервикометрией. Недостаточная информативность данных методов связана с неполным охватом патогенетических механизмов ремоделирования шейки матки, что не позволяет провести всестороннюю оценку ее характеристик. Физиологическое созревание шейки матки, вызывающее ее ремоделирование, протекает путем реализации асептического воспаления, которое сопровождается реструктуризацией/дезорганизацией коллагеновых волокон, снижением концентрации коллагена и эластина, расщеплением гиалуроновой кислоты высокой молекулярной массы, повышением содержания аквапоринов и гидрофильности тканей, усилением васкуляризации шейки матки, изменением содержания гликозаминогликанов и матриксных металлопротеиназ [3].

Усиление метаболических процессов в соединительной ткани шейки матки (коллагеновые волокна, основное вещество) начинается с наступлением беременности и резко активизируется за две недели до родов. Повышение концентрации метаболитов данных процессов, в частности гликозаминогликанов, можно выявить в сыворотке крови и цервикальной слизи накануне родов или прерывания беременности [4, 5].

Концентрация гликозаминогликанов (ГАГ) в цервикальной слизи является ключевым фактором, влияющим на ее оптическую плотность. Оптическая плотность – мера ослабления света прозрачными объектами или отражения света непрозрачными объектами. Вычисляется как десятичный логарифм отношения потока излучения, падающего на объект, к потоку излучения, прошедшего через него (отразившегося от него). Это безразмерная величина, выраженная в виде логарифма. Оптическая диагностика тканей организма и гуморальных сред организма находит широкое применение в медицине. Спектрофотометрический (нефелометрический) метод является одним из видов этой диагностики [6].

Низкие концентрации гликозаминогликанов и, соответственно, низкая величина оптической плотности цервикальной слизи свидетельствуют о низкой активности прелиминарного воспаления в организме беременной и могут служить прогностическим критерием возникновения осложнений в индуцированных родах.

Доступность метода для практического здравоохранения обеспечивается Приказом Министерства здравоохранения Республики Беларусь от 16 ноября 2018 г. № 1180 «Об утверждении примерного табеля оснащения изделиями медицинского назначения и медицинской техники амбулаторно-поликлинических и больничных организаций здравоохранения», в соответствии с которым фотометры/спектрофотометры (две единицы) являются обязательными изделиями медицинской техники лабораторий всех лечебных учреждений Республики Беларусь.

Цель работы – изучить уровень оптической плотности цервикальной слизи беременных женщин накануне индуцированных родов.

Материалы и методы. В исследование было включено 40 женщин в сроке беременности от 37 недель до 41 недели 6 дней, госпитализированных для родоразрешения в Учреждение здравоохранения «Клинический родильный дом Минской области».

Образец цервикальной слизи брался в предварительно взвешенные пробирки одноразовой стерильной щеткой без обработки антисептиком во время осмотра шейки матки в зеркалах. Для исследования 0,15 г слизи смешивали с дистиллированной водой в соотношении 1:10. Полученную суспензию гомогенизировали и центрифугировали в течение 10 минут при 3000 об/мин. Надосадочная жидкость являлась материалом для дальнейших исследований. Определение оптической плотности проводилось на спектрофотометре, работающем в видимой области спектра (PV-2151 C «Солар») в кювете с толщиной оптического слоя 1 см при длине волны 405 нм. Спектрофотометрия – метод исследования растворов и твердых веществ, основанный на изучении их спектров поглощения в ультрафиолетовой (200–400 нм), видимой (400–760 нм) и инфракрасной (>760 нм) областях спектра. Оптическая плотность – мера ослабления/поглощения света прозрачными объектами или отражения света непрозрачными объектами. Значение оптической плотности представляет собой десятичный логарифм отношения падающего на объект потока излучения к потоку, прошедшему через объект – $D = \lg (F_0/F)$, единицы измерения не применяются. Для выполнения исследования экспериментально производился выбор светофильтра. Полученные результаты показали, что максимальная ОП анализируемой пробы наблюдается при длине волны 340 и 405 нм. Для проведения дальнейшего исследования была выбрана длина волны 405 нм, использование которой возможно на фотометрах любого типа, так как она адекватно соответствует размерам наноструктур молекулярно-биологических объектов цервикальной слизи.

Статистическая обработка полученных результатов исследований проводилась с помощью пакета прикладных программ для медико-биологических исследований «STATISTICA 8.0» с использованием программы параметрических и непараметрических методов. Результаты исследования представлены в виде Me и квартильного размаха, критический уровень значимости при проверке статистических гипотез принимался равным 0,05.

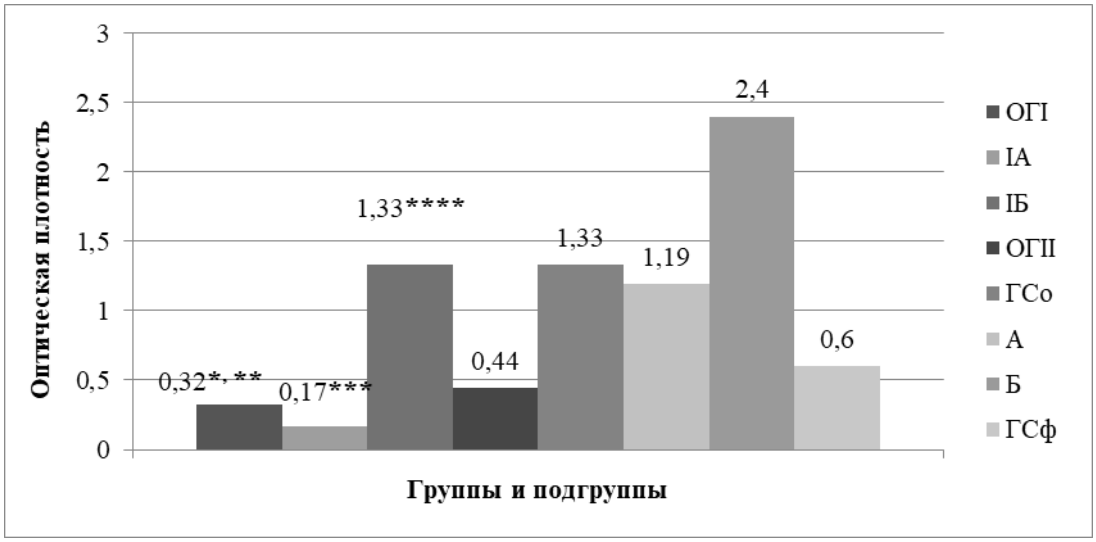
Результаты и их обсуждение. В основной группе (ОГ) цервикальная слизь была взята до индукции родов (за 1–24 часа) у беременных с осложненными индуцированными родами (ОГІ): при их завершении кесаревым сечением у 13 (ІА), при их завершении через естественные родовые пути у 18 (ІБ), а также у 9 беременных в группе индуцированных родов неосложненных (ОГІІ). В основной группе (ОГ) забор цервикальной слизи после индукции родов (в течение 4–24 часов) производился в группе осложненных индуцированных родов (ОГІ) у 13 женщин, родоразрешенных впоследствии кесаревым сечением (ІА), и у 16 женщин, родивших через естественные родовые пути (ІБ), а также у 4 женщин из группы неосложненных индуцированных родов (ОГІІ). В группах сравнения забор цервикальной слизи осуществлялся до самопроизвольного начала родов: при осложненных родах ($ГС_о$) у 7 подгруппа А (родоразрешение кесаревым сечением) и у 1 подгруппа Б (роды через естественные родовые пути), а также у 24 беременных с физиологическими родами ($ГС_ф$). Образцы слизи получали в интервале от 7 до 1 суток до родов. Результаты представлены в таблицах 1 и 2.

Таблица 1 – Показатель ОП цервикальной слизи в группах и подгруппах исследования перед родами, Me (QL-QU)

Показатель	ОГІ (n=31)	ІА (n=13)	ІБ (n=18)	ОГІІ (n=9)	$ГС_о$ (n=8)	А (n=7)	Б (n=1)	$ГС_ф$ (n=24)
Оптическая плотность цервикальной слизи до индукции родов/до самопроизвольных родов	0,38[1, 2 ,3] (0,11–0,81)	0,21[4, 5] (0,10–0,23)[1, 2]	0,49 (0,15–1,00)	1,70 (0,27–2,34)	1,33 (0,72–1,96)	1,19 (0,47–1,51)	2,40 (2,40–2,40)	0,55 (0,24–2,22)

Примечания:
[1] Различия статистически значимы в сравнении с соответствующим показателем в группе $ГС_ф$, p=0,0321.
[2] Различия статистически значимы в сравнении с соответствующим показателем в группе ОГІІ, p=0,0488.
[3] Различия статистически значимы в сравнении с соответствующим показателем в группе $ГС_о$, p=0,0086.
[4] Различия статистически значимы в сравнении с соответствующим показателем в подгруппе А $ГС_о$, p=0,0018.
[5] Различия статистически значимы в сравнении с соответствующим показателем в подгруппе ІБ, p=0,0498.

При сравнении ОП цервикальной слизи беременных перед индукцией между группой осложненного течения индуцированных родов (ОГІ) и группой физиологических родов ($ГС_ф$) перед их самопроизвольным началом были выявлены статистически значимые различия: данный показатель оказался в 1,6 раза ниже в ОГІ 0,38 (0,11–0,81) в сравнении с $ГС_ф$ 0,6 (0,3–2,2), p=0,0321. В основной группе (ОГ) до индукции статистически значимо различался параметр ОП цервикальной слизи между двумя группами – в ОГІ 0,38 (0,11–0,81) в 4,5 раза ниже, чем в ОГІІ 1,70 (0,27–2,34), p=0,0488. Также достоверные различия величины ОП цервикальной слизи определялись и при сравнении данного показателя между ОГІ 0,38 (0,11– 0,81) и $ГС_о$ 1,33 (0,72–1,96), где он оказался в 3,5 раза ниже, чем в $ГС_о$, p=0,0086. Кроме того, статистически значимо данный показатель был ниже в подгруппе ІА основной группы 0,21 (0,10–0,23) в 2,3 раза, чем в подгруппе ІБ 0,49 (0,15–1,00), p=0,0498, а также в 5,7 раза ниже в сравнении с подгруппой А $ГС_о$ 1,19 (0,47–1,51). Результаты представлены на рисунке 1.



Примечание

***** Различия статистически значимы в сравнении с соответствующим показателем в группе ОГІІ, p=0,0488.

****** Различия статистически значимы в сравнении с соответствующим показателем подгруппы $ГС_о$, p=0,0086.

******* Различия статистически значимы в сравнении с соответствующим показателем подгруппы А $ГС_о$, p=0,0018

******** Различия статистически значимы в сравнении с соответствующим показателем подгруппы ІА, p=0,0498.

Рисунок 1 – Оптическая плотность цервикальной слизи перед индукцией родов в основной группе и перед самопроизвольным началом родов в группах сравнения

Параметры цервикальной слизи у беременных основной группы после индукции родов представлены в таблице 2.

Таблица 2 – Показатель ОП цервикальной слизи в основной группе после индукции родов, Me (QL-QU)

	ОГІ (n=29)	ІА (n=13)	ІБ (n=16)	ОГІІ (n=4)
Оптическая плотность цервикальной слизи после индукции родов	0,32 (0,16–0,88)	0,17 (0,10–0,47)	0,41 (0,23–1,17)	0,44 (0,14–1,06)

Провели сравнение ОП цервикальной слизи беременных в основной группе до и после индукции – статистически значимых различий данного показателя между подгруппами основной группы не выявили (p>0,05), а также сравнили ОП после индукции с ОП в группах сравнения $ГС_о$ (А, Б) и $ГС_ф$ до самопроизвольного начала родов. Статистически значимая разница была определена между уровнем ОП в группе ОГІ 0,32 (0,16–0,88), где он оказался в 4,2 раза ниже по отношению к $ГС_о$ 1,33 (0,72–1,96), p=0,0079, и в 7 раз ниже в подгруппе ІА 0,17 (0,10–0,47) в сравнении с подгруппой А $ГС_о$ 1,19 (0,47–1,51), p=0,0079. Различия между показателем ОП цервикальной слизи у беременных остальных групп и подгрупп выявлены не были, p>0,05.

Заключение. Оптическая плотность цервикальной слизи, локально отражающая активность прелиминарного воспаления и характеризующая уровень готовности к родам, имеет самый низкий показатель при индуцированных родах с возникшими в них осложнениями для матери и плода: в 4,5 раза ниже по сравнению с индуцированными родами без осложнений, (p=0,0488), в 3,5 раза меньше, чем у женщин с самопроизвольными родами с осложнениями (p=0,0086), в 1,6 раза меньше в сравнении с беременными перед самопроизвольным началом физиологических родов (p=0,0321). После проведения индукции родов, независимо от применяемого средства для индукции, оптическая плотность цервикальной слизи остается в 4,2 раза меньше при индуцированных осложненных родах в сравнении даже с группой самопроизвольно начавшихся родов,

в которых развились осложнения (p=0,0079). Низкая величина оптической плотности цервикальной слизи является прогностическим критерием экстренного кесарева сечения в индуцированных родах. Уровень этого параметра в 2,3 раза ниже перед индуцированными родами с осложнениями, завершившимися кесаревым сечением, по сравнению с закончившимися через естественные родовые пути (p=0,0498), в 7 раз ниже в сравнении с самопроизвольными осложненными родами, закончившимися кесаревым сечением (p=0,0079), в 5,7 раза ниже при сопоставлении с самопроизвольными родами осложненными, завершившимися через естественные родовые пути (p=0,0018).

Литература

1. Новикова, О.Н. Индуцированные роды: исходы беременностей и родов, влияние на состояние новорожденных / О.Н. Новикова, О.А. Соломатина // Мать и дитя в Кузбассе. – 2018. – №2 (73).

2. Тесакова, М.Л. Готовность к родам: научные перспективы и практические возможности диагностики (клинические лекции) / М.Л. Тесакова // Охрана материнства и детства. – 2020;1:78–90.

3. Пачулия, О.В. Биомеханизмы ремоделирования шейки матки и современные подходы к оценке степени ее зрелости / О.В. Пачулия, В.В. Халенко, М.О. Шенгелия, О.Н. Беспалова // Журнал акушерства и женских болезней. – 2023. – Т. 72. – № 1. – С. 81–95. – https://doi.org/10.17816/JOWD114934.

4. Кириленко, В.П. Содержание общих гликозаминогликанов и их фракций, активность гиалуронидазы в сыворотке крови и цервикальной слизи при физиологическом течение беременности / В.П. Кириленко [и др.] // Клиническая лабораторная диагностика в XXI веке: материалы VII съезда специалистов клин.-лаб. Диагностики, Минск, 25–26 окт. 2007 г. / редкол.: В.И. Жарко [и др.]. – Минск, 2007. – С. 139–141.

5. Кириленко, В.П. Уровень гликозаминогликанов в сыворотке крови и цервикальной слизи во время беременности / В.П. Кириленко, С.Л. Воскресенский // Настоящее и будущее последипломного образования: материалы респ. науч.-практ. конф., посвящ. 75-летию БелМАПО, Минск, 19–20 окт. 2006 г.: в 2 т. / редкол.: В.И. Жарко [и др.]. – Минск, 2006. – Т. 2. – С. 169–171.

6. Лысенко, С.А. Методы оптической диагностики биологических объектов / С.А. Лысенко. – Минск : БГУ, 2014. – 231 с. : ил. – ISBN 978-985-518-982-5.

OPTICAL DENSITY OF CERVICAL MUCUS AS A MARKER OF ACTIVITY OF LOCAL PRELIMINARY INFLAMMATION BEFORE INDUCTION OF LABOR

Tesakova M.L.

Institute of Advanced Training and Retraining of Healthcare Personnel
of the Belarusian State Medical University
Minsk, Republic of Belarus

In full-term pregnancy, the insufficiency of the processes of structural and functional restructuring of the cervix during the preparation for childbirth is associated with low activity of local inflammatory inflammation in its connective tissue. Low optical density of cervical mucus, due to the low concentration of biochemical metabolites, characterize an “immature” cervix. In induced labor, low values of the optical density of cervical mucus in pregnant women predict complications: this indicator is 4.5 times lower in case of complications than in induced labor without complications; 3.5 times less than in spontaneous labor with complications; 1.6 times less than in physiological labor. The low optical density of cervical mucus is a significant predictor of emergency cesarean section during labor induction: in women who required a cesarean section, this indicator is 2.3 times lower than in those who gave birth through the natural birth canal, and 7 times lower than in those who required a cesarean section at the spontaneous onset of labor.

Keywords: full-term pregnancy, induced labor, cervical mucus, spectrophotometric analysis, optical density.

Поступила 30.09.2025

УДК 618.14-006
https://doi.org/10.63030/2307-4795/2025.18.A.30

ОЦЕНКА ФАКТОРОВ РИСКА РАЗВИТИЯ РАКА ЭНДОМЕТРИЯ

Тихонович Е.В.

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

Резюме. В ходе исследования проведена оценка данных анамнеза, результатов клинического и инструментального обследования пациентов со злокачественными новообразованиями эндометрия. Среди злокачественных новообразований эндометрия чаще выявлялась эндометриоидная аденокарцинома low grade (74 %). Были выявлены факторы риска развития рака эндометрия у женщин в пери- и постменопаузе. Так, на риск развития рака эндометрия оказывают влияние следующие факторы: толщина эндометрия (М-ЭХО)> 10,5 мм, ИМТ >30 кг/м2, возраст старше 55 лет.

Ключевые слова: рак эндометрия, факторы риска, ожирение, постменопауза, эндометриоидная аденокарцинома.

Введение. Рак эндометрия (РЭ) занимает второе место в структуре гинекологических злокачественных новообразований в мире и 3-е – среди причин смертности от онкологических заболеваний. Частота заболеваемости раком тела матки неуклонно растет. Так, в течение последних 25 лет заболеваемость РЭ возросла на 130 % и в последующие десятилетия прогнозируется ее дальнейшее увеличение, что свидетельствует о широкой распространенности факторов риска [1, 2].

Общеизвестно, что риск развития рака эндометрия возрастает с возрастом (старше 50 лет), при наличии ожирения, сахарного диабета, поздней менопаузы, на фоне приема тамоксифена [2, 3].

Аномальное маточное кровотечение (АМК) служит основной жалобой у большинства женщин с РЭ, при этом не у всех пациентов с АМК выявляется указанное злокачественное новообразование. Стандартное ультразвуковое исследование служит методом первичной диагностики. В случае обнаружения патологических изменений эндометрия для верификации диагноза показано проведение патологото-анатомического исследования биопсийного (операционного) материала. Учитывая, что множество патологических состояний эндометрия манифестируют схожими симптомами, их своевременная дифференциальная диагностика представляет собой одну из ключевых проблем в современной гинекологической практике.

Также одним из основных путей снижения заболеваемости РЭ является внедрение профилактических мер. Первостепенное значение в этом направлении имеет разработка системы раннего выявления и последующего динамического наблюдения за группой высокого онкологического риска. Несмотря на наличие научных исследований по изучению факторов риска рака эндометрия, дальнейший поиск комплекса прогностических факторов может способствовать ранней выявляемости рака эндометрия.

Цель работы – выявить наиболее информативные факторы риска развития рака эндометрия на основе комплексного анализа антропометрических показателей, данных соматического анамнеза и результатов УЗИ органов малого таза.

Материалы и методы. Для оценки структуры патологических изменений эндометрия у женщин в пери- и постменопаузе проведено когортное ретроспективное исследование, включившее 116 женщин с патологией эндометрия, наблюдавшихся в УЗ «1-я городская клиническая больница» г. Минска в 2024 г.

План обследования всех пациенток включал ультразвуковое исследование органов малого таза накануне операции для оценки эндо- и миометрия. Основным методом вмешательства, для проведения которого осуществлялась госпитализация, являлась гистероскопия с раздельным диагностическим выскабливанием полости матки

и цервикального канала с последующим гистологическим анализом полученного материала.

Основную группу составили 58 пациентов с подтвержденным раком эндометрия, контрольную группу составили 58 женщин без злокачественных заболеваний тела матки. Критериями включения являлись наличие аномального маточного кровотечения (АМК) или патология эндометрия по результатам УЗИ, критериями исключения – кровотечение, связанное с беременностью, АМК ювенильного периода, рак шейки матки.

Также в ходе исследования проведен анализ заболеваемости злокачественными новообразованиями эндометрия в гинекологическом стационаре УЗ «1 ГКБ» г. Минска за 2023–2024 гг., проанализированы данные анамнеза, результатов клинического и инструментального обследования пациентов со злокачественными новообразованиями эндометрия, а также проведен сравнительный анализ структуры гистологических вариантов опухолей эндометрия.

Результаты и их обсуждение. Проведен анализ показателей работы гинекологического стационара УЗ «1 ГКБ» г. Минска за 2024 г., по результатам которого выявлено, что рак эндометрия встречался в 42 % случаев впервые выявленных злокачественных новообразований репродуктивной системы у женщин, занимая лидирующую позицию, и составил 2,9 % в структуре гинекологической заболеваемости.

При распределении пациенток по возрасту было выявлено, что средний возраст в основной группе составил 67 (61,5–72,5) лет, превышая возраст группы контроля – 54 (47–64) года ($p < 0{,}001$).

Проведен анализ возраста наступления менопаузы. Средний возраст наступления менопаузы в группе женщин с раком эндометрия составил 52 года, в группе контроля − 50 лет ($p=0{,}24$). Несмотря на то, что статистически значимые различия по данному критерию не были выявлены, было отмечено, что количество женщин в менопаузе с РЭ превышало таковое в группе женщин без онкологической патологии ($p=0{,}02$).

Общеизвестно, что ожирение является доказанным фактором риска РЭ и увеличивает риск сердечно-сосудистых заболеваний [2, 3]. В связи с чем нами проведен анализ индекса массы тела (ИМТ) в исследуемых группах, по результатам которого было выявлено, что ИМТ у пациентов с РЭ был выше, составляя 33,9 (29,7–37,1) кг/м² относительно группы контроля − 26,9 (24,2–32,2) кг/м² ($p < 0{,}00001$). Кроме того, у пациенток основной группы в большинстве случаев было выявлено ожирение. Более детальный анализ массо-ростового коэффициента показал, что ожирение (ИМТ ≥30,0 кг/м^2) наблюдалось у 37 (63,8 %) пациентов основной группы и у 18 (31 %) – группы сравнения ($\chi^2=12{,}4$; $p=0{,}001$).

При анализе паритета беременности было выявлено, что в основной группе одна беременность в анамнезе имелась у 10 (17,3 %) женщин, в группе сравнения – у 11 (18,9 %) женщин ($\chi2=0{,}05$, $p=0{,}82$); 2 беременности – у 16 (27,6 %) женщин основной и контрольной групп ($\chi2=0{,}04$, $p=0{,}83$); многорожавшими явились 23 (39,6 %) и 22 (37,9 %) пациентки в основной и группе контроля соответственно ($\chi^2=0{,}33$, $p=0{,}56$). При анализе паритета беременности было также выявлено, что отсутствие беременности в анамнезе встречалось у 9 (15,5 %) женщин в обеих группах ($p=0{,}79$. $\chi^2=0{,}07$). При анализе паритета родов было установлено, что обе группы сопоставимы по указанному параметру.

Обращал на себя внимание соматический анамнез. Следует отметить, что значимая роль в структуре соматической патологии отводится сахарному диабету (СД) – 25 (43,1 %) женщин основной группы и 13 (23,4 %) – группы контроля ($\chi^2=5{,}64$ $p=0{,}017$). Также отмечены статистически значимые различия в частоте встречаемости артериальной гипертензии (АГ) – 34 (58,6 %) и 20 (34,5 %) женщин основной и контрольной групп соответственно ($\chi^2=6{,}79$, $p=0{,}01$).

В ходе работы проведен анализ гинекологического анамнеза. Так, миома матки в анамнезе встречалась у 8 (13,7 %) женщин основной группы и у 16 (27,6 %) – группы контроля ($\chi^2=2{,}36$ $p=0{,}06$), доброкачественные новообразования яичника – у 4 (6,9 %) и 10 (17,2 %) в основной и группе контроля соответственно ($\chi^2=3{,}45$ $p=0{,}06$).

Проанализировано клиническое течение патологии эндометрия и установлено, что аномальное маточное кровотечение (АМК) являлось ведущим симптомом у женщин с раком эндометрия (74,1 %) по сравнению с группой контроля (13,7 %) ($\chi^2=40{,}45$,

p<0,0001). Тогда как во 2 группе чаще отмечалось бессимптомное утолщение эндометрия, а кровотечение встречалось у 13,7 % пациенток (χ^2=40,45, p <0,0001).

При анализе результатов гистологического исследования было выявлено, что в основной группе наиболее часто встречалась эндометриоидная аденокарцинома Low Grade G1 – 43 (74 %) случаев, эндометриоидная аденокарцинома High Grade наблюдалась у 15 (25,9 %) женщин. В группе контроля отсутствие патологических признаков на основании результатов патолого-анатомического исследования эндометрия, полученного при диагностическом выскабливании полости матки, наблюдалось у 29 (50 %) пациентов. Среди внутриматочной патологии наиболее часто встречались полипы эндометрия, обнаруженные у 25 (43,1 %) женщин. Реже диагностировалась субмукозная миома матки – у 1 (1,7 %) пациентки и гиперплазия эндометрия – у 3 (5,2 %) женщин. При этом у женщин группы контроля, находящихся в менопаузе (n=23), в 18 (78,3 %) случаях патологические изменения в менопаузе отсутствовали и была подтверждена атрофия эндометрия.

Общеизвестно, что заключение УЗИ органов малого таза является одним из основных критериев установки диагноза патологии эндометрия, подтверждение которого в дальнейшем основано на результатах патолого-анатомического исследования, в связи с чем нами был проведен анализ толщины (М-ЭХО), эхоструктуры и характера васкуляризации эндометрия.

Так, толщина эндометрия у женщин основной группы превышала таковую у пациентов группы контроля и составила 13,8 (7,8–23) мм против 7,85 (6–9,3) мм (p<0,00001). При анализе взаимосвязи между толщиной эндометрия и развитием РЭ также выявлена статистически значимая корреляция средней силы между величиной М-ЭХО и последующим развитием злокачественного новообразования эндометрия (R=0,383, p=0,0002).

Принимая во внимание анатомо-физиологические особенности женской репродуктивной системы в различные возрастные периоды, для оценки М-ЭХО пациентки обеих групп были разделены на 2 подгруппы – находящиеся в перименопаузе и постменопаузе. Так, средняя толщина эндометрия в основной группе у пациентов в перименопаузе составляла 12 мм, в группе контроля − 8,2 мм (p=0,084). У женщин в постменопаузе толщина эндометрия в основной группе составила 17,6 мм и превышала таковую в контрольной группе −7,59 мм (p <0,00001).

С помощью ROC-анализа определены пороговое значение толщины эндометрия (М-ЭХО) >10,5 мм (Se – 62,1 %, Sp – 86,2 %), которое можно использовать в качестве предиктора развития рака эндометрия (OR=11,9 (4,72–29,86), p<0,0001) (рисунок 1).

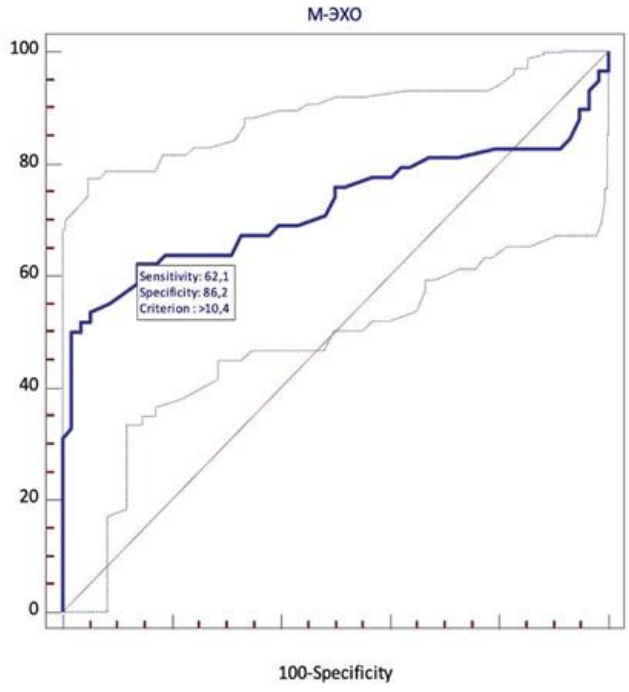


Рисунок 1 – ROC-анализ толщины эндометрия

Ведущие американские и европейские общества акушеров-гинекологов (ESGE, SCOG) в своих последних рекомендациях исключили скрининговое УЗИ малого таза для бессимптомных женщин в постменопаузе. Основанием для такого решения послужили данные о высокой частоте ложноположительных заключений, а также их низкой прогностической значимости и последующем увеличении числа неоправданных диагностических процедур [4–6].

Тем не менее наличие высокого онкологического риска среди женщин изучаемой возрастной категории обусловливает необходимость своевременной диагностики, где УЗИ играет ведущую роль. В условиях оказания превентивной и персонифицированной медицинской помощи важным направлением также является прогнозирование неблагоприятных исходов.

В связи с этим в процессе проведения работы проводилось выявление независимых факторов риска РЭ с применением отношения шансов. Так, прогностической значимостью обладают ИМТ>30 кг/м^2 (OR=15,5 (4,96 –48,4), p<0,0001); возраст >55 лет (OR=8,36 (3,25 – 21,49), p<0,0001).

На основании метода логистической регрессии построена модель прогнозирования рака эндометрия, включившая М-ЭХО, ИМТ и возраст в качестве факторов риска, площадь под кривой которой составила 0,87 (0,795–0,925), Se – 75,86 %, Sp – 74,14 %.

Заключение. Несмотря на частое бессимптомное течение патологии эндометрия у женщин в пери- и постменопаузе, риск развития злокачественных новообразований у них превышает среднепопуляционный. Особого внимания требуют случаи, сопровождающиеся кровотечениями или рецидивами заболевания, как потенциально ассоциированные с онкологическим процессом.

Рак эндометрия занимает лидирующую позицию среди впервые выявленных злокачественных новообразований репродуктивной системы у женщин (42 %) в УЗ «1 ГКБ» г. Минска за период 2024–2025 гг. У пациентов с РЭ чаще встречаются следующие соматические заболевания – артериальная гипертензия (58,6 %), сахарный диабет (43,1 %), а также избыточная масса тела (93,1 %). Среди злокачественных новообразований эндометрия чаще выявлялась эндометриоидная аденокарцинома low grade (74 %).

Результаты исследования демонстрируют, что для оценки риска РЭ ключевыми факторами являются возраст, ИМТ и толщина эндометрия, в то время как другие характеристики не имели значимого вклада. Следовательно, эти три параметра можно использовать для первичной стратификации риска. Так, влияние на риск развития РЭ оказывают следующие факторы: толщина эндометрия (М-ЭХО)>10,5 мм (ОР 11,9; 95 % ДИ 54,72–29,86; p<0,0001), ИМТ >30 кг/м2 (ОР=15,5, 95 % ДИ 4,96 – 48,4, p<0,0001), возраст >55 лет (ОР=8,36, 95 % ДИ 3,25 –21,49, p<0,0001).

Литература

1. Verbakel, J.Y. Risk assessment for endometrial cancer in women with abnormal vaginal bleeding: Results from the prospective IETA-1 cohort study / J.Y. Verbakel [et al.] // Int J Gynaecol Obstet. – 2022. – Vol. 159 (1). – P. 103–109.

2. American Cancer Society: Cancer Facts and Figures 2025. American Cancer Society. – 2025. – Last accessed January 16, 2025.

3. Адамян, Л.В. Патология эндометрия в постменопаузе: нужен ли ультразвуковой скрининг? / Л.В. Адамян [и др] // Проблемы репродукции. – 2019. – Т. 25. – № 2. – С. 113–119.

4. Colombo, N. ESMO Guidelines Working Group. Endometrial cancer: ESMO clinical practice guidelines for diagnosis, treatment and follow-up / N. Colombo [et al.] //Annals of Oncology. – 2013. – Vol. 24 (6). – P. 33–38.

5. Шварев, Е.Г. Гиперпластические процессы в эндометрии: спорные и нерешенные проблемы заболевания / Е.Г. Шварев, Л.В. Дикарева, А.Р. Зоева, О.Г. Тишкова, О.Е. Зайцева, Ю.Ю. Уханова // Российский вестник акушера-гинеколога. – 2023. – Т. 23. – № 4. – С. 35–43.

6. Clarke, M.A. Association of endometrial cancer risk with postmenopausal bleeding in women a systematic review and meta-analysis / M.A. Clarke [et al.] // JAMA Intern Med. – 2018;178:1210. – https://doi.org/ 10.1001/jamainternmed.2018.2820.

RISK FACTORS ASSESMENT FOR THE PREDICTION OF ENDOMETRIAN CANCER

Tsikhonovich E.V.

Belarusian State Medical University,
Minsk, Republic of Belarus

An assessment of patient history, results of clinical and instrumental examination of patients with endometrial cancer was carried out. Among malignant neoplasms of the endometrium, low-grade endometrioid adenocarcinoma was most frequently detected (74 %). The study revealed that the following factors influence the risk of developing endometrial cancer: endometrial thickness > 10.5 mm, BMI >30 kg/m2, age over 55 years.

Keywords: endometrial cancer, risk factors, obesity, postmenopause, endometrioid adenocarcinoma.

Поступила 30.09.2025

УДК618.14-002-072-026.572
https://doi.org/10.63030/2307-4795/2025.18.A.31

ПАХОВЫЙ ЭНДОМЕТРИОЗ: ОСОБЕННОСТИ УЛЬТРАСОНОГРАФИИ И АЛГОРИТМ ДИАГНОСТИКИ

Турок И.В.

Учреждение здравоохранения «Городская гинекологическая больница»,
г. Минск, Республика Беларусь

Резюме. Представлены клинические случаи редкой формы экстратазового эндометриоза – пахового эндометриоза. На основании собственных наблюдений разработан алгоритм диагностики при подозрении на паховый эндометриоз, независимо от наличия образований в паховой области, и описаны особенности ультразвукового исследования. Определены клинико-диагностические характеристики пахового эндометриоза, особенности локализации, дифференциальная диагностика и сложности верификации данного заболевания.

Ключевые слова: паховый эндометриоз, редкие формы эндометриоза, экстратазовый эндометриоз, киста канала Нука, паховая грыжа.

Введение. Эндометриоз – это воспалительное и гормонозависимое заболевание, характеризующееся наличием эндометриоподобного 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].

Ряд авторов выделяют экстратазовый тип эндометриоза (ЭТЭ), при которой гетеротопический эндометрий появляется за пределами полости малого таза, считая его уникальной нозологической формой [2, 3]. Наиболее актуальной локализацией ЭТЭ, учитывая частоту в общей структуре данной формы, являются передняя брюшная стенка (в том числе послеоперационные рубцы и пупок), паховый канал и промежность. Вместе с тем статистика выявления ЭТЭ, а соответственно, его частота крайне неточная, однако отмечается, что эндометриоз передней брюшной стенки выявляется у 0,04–5,5 % пациенток, страдающих наружным генитальным эндометриозом [3].

По нашему мнению, особый интерес представляет собой паховый эндометриоз (ПЭ). ПЭ – очень редкое заболевание с неясной патофизиологией, которое вызывает ряд диагностических и терапевтических трудностей. Частота данной формы эндометриоза встречается у 0,3–0,6 % пациентов с эндометриозом [4–6]. ПЭ часто ошибочно диагностируется как другая патология паховой области, которая бывает опухолевой

(кистозная лимфангиома, эпидермоидная киста, невромы, липомы мягких тканей, липоскаркомы, синовиальные саркомы, метастазы карцином легких, молочной железы, мочевого пузыря, яичников, вульвы и толстой кишки) и неопухолевой (паховая грыжа, гидроцеле канала Нука, гранулема, абсцессы, псевдоаневризмы, варикоз круглой связки матки, болезнь Кимуры и болезнь Каслмана) природы [7, 8]. Недостаточная диагностика ПЭ связана с тем, что пациентки с объемным образованием в паховой области чаще обращаются к хирургам, которые не осведомлены о ПЭ. Большинство пациенток с ПЭ первоначально госпитализируются и лечатся в отделениях общей хирургии с ложным диагнозом ущемленной грыжи.

В возникновении ПЭ основную роль играет канал (дивертикул) Нука. У девочек во время внутриутробного развития в процессе развития круглой связки матки происходит выпячивание брюшины с формированием вагинального отростка, заполненного перитонеальной жидкостью, который облитерируется задолго до рождения. При полном отсутствии облитерации формируется канал Нука, сообщающийся с брюшной полостью, что является предпосылкой для формирования паховой грыжи, а при частичной облитерации – киста канала Нука.

При изучении литературы, посвященной ультразвуковой (УЗ) диагностике ПЭ, мы не нашли патогномоничных ультразвуковых УЗ–признаков, характерных для данной патологии. Большинство статей констатирует, что ультразвуковое исследование (УЗИ) является основным методом диагностики. Однако в качестве признаков указывается только наличие солидного, кистозного или комбинированного образования [3, 4, 5, 6, 8]. Однако данные признаки не являются специфичными для ПЭ. Не определены дифференциально-диагностические критерии ПЭ, в большинстве источников не учитываются возможности диагностики грыжевых ворот и грыжевых мешков, что возможно при проведении динамического исследования (пробы Вальсальвы), не учтены возможности визуализации экстра- и интраперитонеальных отделов круглой связки матки. При магнитно-резонансной томографии (МРТ) описание делится только на два типа ПЭ: гиперинтенсивные геморрагические кисты и гипоинтенсивное солидное образование с гиперинтенсивными геморрагическими кистами [3]. Кроме того, изображения МРТ статичные и не могут предоставить все нюансы динамического наблюдения.

Хотя вышеперечисленные УЗ признаки могут встречаться при других поражениях паховой области, мы считаем, что некоторые УЗ проявления являются патогномоничными и наряду с клиническими характеристиками могут указывать на диагноз ПЭ. Знание УЗ и клинических особенностей ПЭ облегчает его точную диагностику и лечение.

Также, по нашему мнению, сложности в диагностике данной патологии возникают по причине того, что согласно Международной терминологии эндометриоза, представляющей собой список из 49 терминов и определений в области эндометриоза, включая определение эндометриоза и его подтипов, различные локализации, нет отдельного определения для ПЭ. Группа авторов пришла к единому мнению о том, что ЭТЭ следует рассматривать как отдельное заболевание, было предложено использовать термин «эктраабдоминальный» и определять его как эндометриоподобную ткань за пределами брюшной полости [9]. Поэтому врач УЗ диагностики при проведении исследования образования в паховой области ориентируется на поиск УЗ признаков, характерных для эндометриоза других локализаций. Таким образом, ПЭ все еще часто остается недостаточно диагностированным состоянием.

Цель работы – повысить осведомленность врачей по вопросам диагностики, дифференциальной диагностики пахового эндометриоза. Показать значимость УЗИ в диагностике заболевания, установить его УЗ признаки.

Материалы и методы. В УЗ «Городская гинекологическая больница» с января 2020 г. по июль 2025 г. обследовано 1674 пациентки с эндометриозом. Исследование проводилось на УЗ сканере высокого класса Esaote MyLab X8, оснащенный датчиками – конвексным датчиком, линейным высокочастотным датчиком, ректовагинальным и объемным ректо-вагинальным. УЗИ проводили в любую фазу менструального цикла по стандартному протоколу.

Осмотр начинали с трансабдоминального исследования конвексным датчиком. При наличии объемного образования в паховой области исследование мягких тканей далее проводилось линейным датчиком. Определяли наличие образования, локализацию, его характер (кистозное/солидное), контуры, подвижность, при наличии кистозного образования определяли содержимое – его эхогенность, однородность. Далее исследование проводилось по ходу пахового канала, при отсутствии его облитерации во влагалищном отростке брюшины визуализировали экстра- и интраперитонеальные отделы круглой связки матки, наличие в них дополнительного содержимого, особенностей расположения. При обнаружении грыжевых ворот определяли содержимое грыжевого мешка – жировая ткань, кишечник. При проведении пробы Вальсальвы отмечали наличие изменения размеров образования. Применение режима цветового допплеровского картирования (ЦДК) позволяло определить характер васкуляризации выявленного новообразования.

Далее проводилась динамическая 4х-этапная диагностика эндометриоза малого таза, согласно консенсусному мнению по описанию УЗ особенностей различных фенотипов эндометриоза Международной группы по анализу глубокого эндометриоза IDEA (International Deep Endometriosis Analysis group). На первом этапе исключались/подтверждались аденомиоз, эндометриоидные 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 [10].

В нашем исследовании УЗ заключение о наличии ПЭ мы делали при наличии гипоэхогенного образования с нечеткими контурами, локализованного у верхней ветви лобковой кости, при ЦДК без кровотока или имеющего слабую васкуляризацию; при визуализации по ходу пахового канала тубулярных жидкостных структур – наличие взвеси в них или гипоэхогенных включений неправильной формы с неровным контуром, без акустической тени.

Образования в паховой области имели 12 пациенток. УЗ признаки ПЭ были выявлены у 5-ти пациенток. Хирургическое лечение по поводу образований в паховой области было проведено у 10-ти пациенток, в т. ч. у 3-х пациенток с УЗ-признаками ПЭ. Данные УЗИ сопоставлялись с данными гистологического исследования удаленного образования в паховой области. Операции проводились мультидисциплинарной командой специалистов центра эндометриоза, включающей врача-акушера-гинеколога и врача-хирурга.

Результаты. *Клиническое наблюдение 1.* Пациентка Д., 34 года, обратилась в центр эндометриоза УЗ «Городская гинекологическая больница» (ГГБ) в 2020 г. с жалобами на боли в низу живота. В анамнезе одни роды. Перенесенные операции: 2018 г. – лапароскопическая (ЛС) резекция купола слепой кишки и аппендэктомия по поводу илеоцекального эндометриоза и эндометриоза аппендикса, интраоперационно установлен перитонеальный эндометриоз пузырно-маточного и позадиматочного пространств. Обратилась с жалобами на образование в паховой области справа, с подозрением на лимфоаденопатию паховых узлов справа.

В результате проведенного УЗИ выявлены миома матки небольших размеров, УЗ признаки эндометриоза крестцово-маточных связок. При осмотре мягких тканей паховой области над правой верхней ветвью лобковой кости в месте прикрепления правой прямой мышцы живота немного ниже троакарного рубца определялось образование гипоэхогенное образование преимущественно кистозной структуры с плотным содержимым, контуры неровные, при ЦДК без кровотока. При этом паховая лимфоаденопатия отсутствовала. Область пахового канала не была осмотрена, т. к. мы впервые в своей практике столкнулись с ПЭ и не предполагали наличие данного заболевания. Мы предположили наличие подкожного эндометриоза. Интраоперационно

было установлено наличие эндометриоза на круглой связке матки на протяжении 15 мм. Очаг был иссечен, гистология – железисто-стромальный эндометриоз круглой связки.

Клиническое наблюдение 2. Пациентка С., 31 год, обратилась в центр эндометриоза ГГБ в 2021 г. с жалобами на боли в левой паховой области с подозрением на эндометриоз передней брюшной стенки. В анамнезе одни роды. Операций не было. Образований в паховой области не определялось.

В результате проведенного УЗИ выявлены УЗ признаки диффузной формы аденомиоза. В левой паховой области по ходу пахового канала визуализировались анэхогенные тубулярные жидкостные структуры с извитым ходом (гидроцеле канала Нука), в канале у его стенок определялись гипоэхогенные включения неправильной формы с неровным контуром, без акустической тени (рисунок 1).

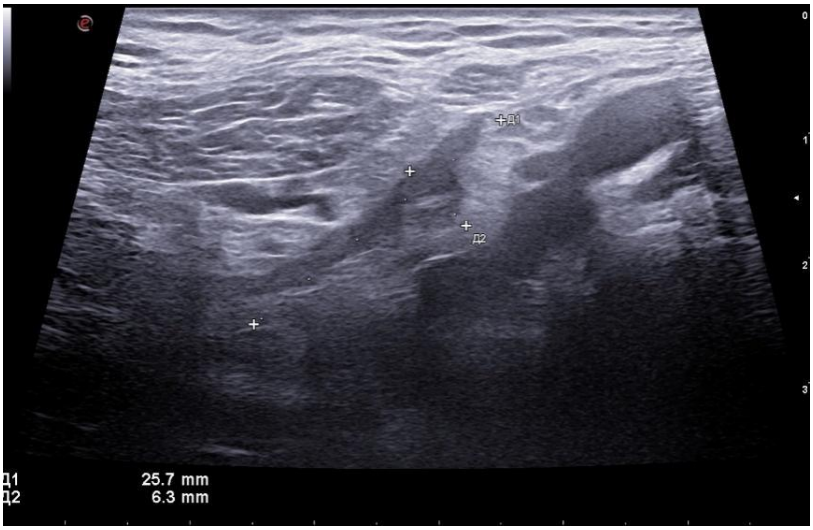


Рисунок 1 – Тубулярные жидкостные структуры в паховой области

Визуализировалось сообщение канала с брюшной полостью. При пробе Вальсальвы изменения размеров образования не было (рисунок 2).

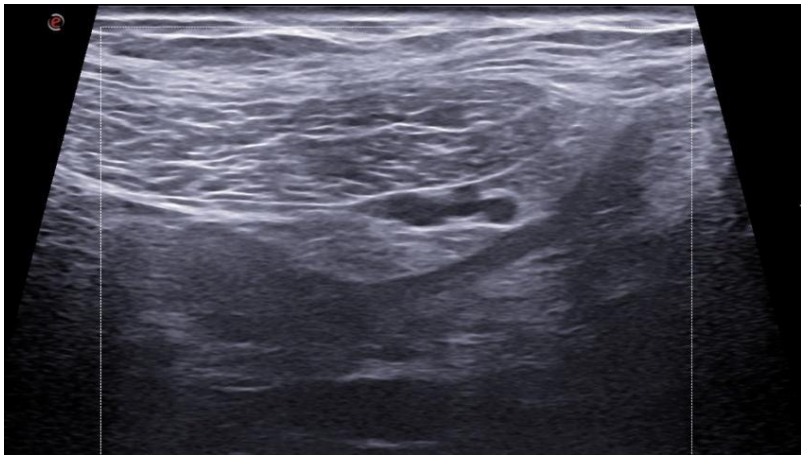


Рисунок 2 – Канал Нука сообщается с брюшной полостью, дистальная его часть определяется под апоневрозом

Интраоперационно выявлено незаращение влагалищного отростка брюшины, который был заполнен неоднородной «шоколадной» взвесью. По результатам гистологического исследования выявлена фиброзная киста с комплексами железисто-стромального эндометриоза. Таким образом, очаг был расположен в гидроцеле канала Нука.

Клиническое наблюдение 3. Пациентка К., 35 лет, обратилась в ГГБ в 2023 г. с жалобами на боли и подозрением на эндометриоз. Половую жизнь отрицает, virgo. Операций не было.

В результате проведенного УЗИ выявлены миома матки, полип эндометрия. Над правой верхней ветвью лобковой кости определялось гипоэхогенное образование неправильной формы размерами 20х18х18мм, структура с кистозными включениями, контур нечеткий, при ЦДК – слабый кровоток внутри образования (рисунки 3, 4). Тем не менее мы сделали заключение о наличии у пациентки эндометриоза канала Нука.

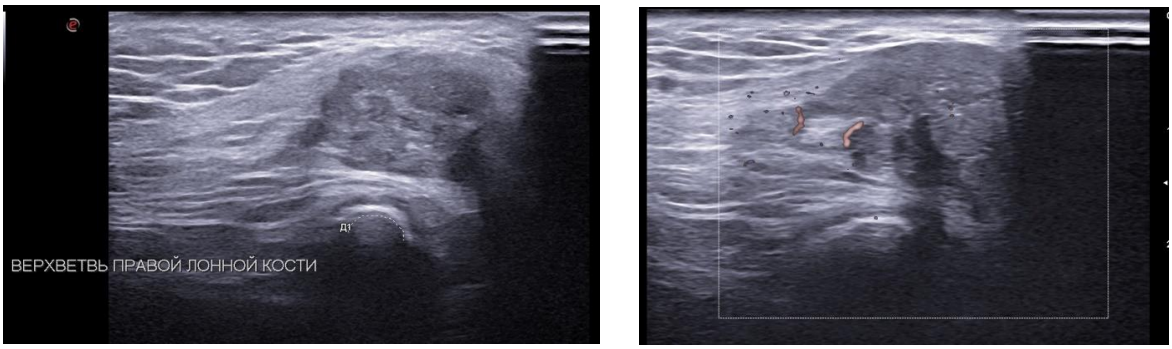


Рисунок 3 – Локализация ПЭ над верхней ветвью правой лонной кости, сагиттальное сечение. ЦДК демонстрирует слабый кровоток внутри образования

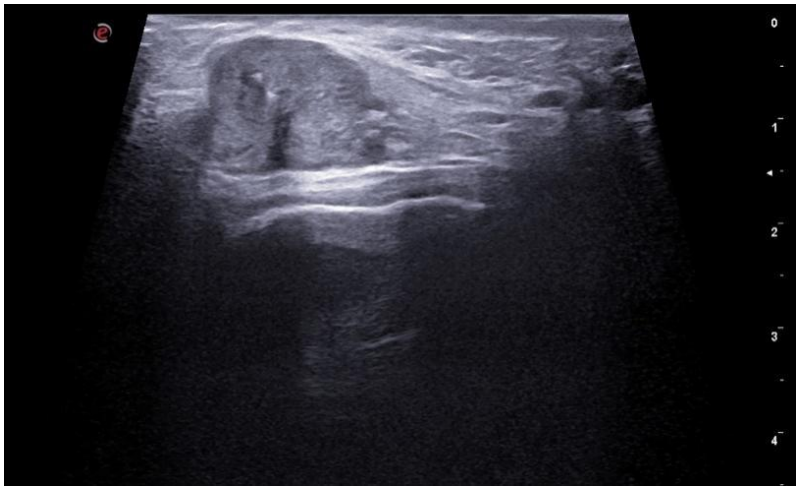


Рисунок 4 – Локализация ПЭ над верхней ветвью правой лонной кости, поперечное сечение через верхнюю ветвь лонной кости

Интраоперационно констатировано поражение дистальной (экстраперитонеальной) части круглой связки матки. Было выделено и удалено жидкостное содержимое «шоколад». Таким образом, поражение локализовалось в круглой связке. Заключение гистологического исследования: фрагменты мышечно-фиброзной ткани с очагами воспаления. Тем не менее нами был выставлен диагноз ПЭ, т. к. интраоперационно удаленное образование имело характерную для очагов эндометриоза «шоколадную» окраску, не имело четкого отграничения от интактных окружающих тканей и было в них плотно зафиксировано.

В 2025 г. пациентка обратилась повторно для проведения УЗИ органов малого таза. В мягких тканях передней брюшной стенки над правой верхней ветвью лобковой кости определялось гипоэхогенное образование вытянутой формы 45х14х12мм, контур неровный четкий, образование переходило по ходу правой круглой связки в мягкие ткани правой большой половой губы, структура образования преимущественно кистозная, при ЦДК без кровотока. При пробе Вальсальвы изменения размеров образования не было. Таким образом, констатирован рецидив заболевания. На момент публикации статьи пациентка получает медикаментозное лечение препаратами диеногеста согласно клиническому протоколу.

У пациенток, прооперированных по поводу образований паховой области без УЗ признаков ПЭ, образования паховой области представляли собой паховую грыжу (содержимое тонкий кишечник), кератопапиллому, липому, меланоцитарный невус, эпидермальную кисту, гранулему, абсцесс.

Обсуждение. ПЭ – редкая форма эндометриоза, выделенная в отдельную группу «экстраабдоминальный эндометриоз», однако он часто сочетается с другими формами – генитальным эндометриозом, эндометриозом пупочной области и больших половых губ. На сегодняшний день в литературе имеется ограниченное количество данных о ПЭ, в основном они представлены описаниями клинических случаев.

В 2022 г. Dalkalitsis A. et al. обобщили данные опубликованной литературы по диагностике и лечению ПЭ [11]. В мета-анализ было включено 61 исследование с 133 пациентками. Средний возраст пациенток на момент постановки диагноза составил 36,73±8,25 лет. У 25 (18,79 %) женщин ранее был диагностирован абдоминальный эндометриоз, а у одной пациентки (0,75 %) в анамнезе был правосторонний ПЭ. Бесплодие наблюдалось у 2-х (1,5 %) пациенток. У 40 (30,07 %) пациенток в анамнезе была по крайней мере одна операция. У большинства пациенток наблюдалось образование в правой паховой области, у 59 (44,36 %) с катаменальной болью, у 45 (33,83 %) без катаменальной боли. В левой паховой области образование встречалось значительно реже, при этом 11 (8,27 %) женщин не имели катаменальной боли, а 10 (7,51 %) женщин отмечали наличие боли. Другие симптомы включали дисменорею (n=4/3 %), лихорадку (n=2/1,5 %), аномальное маточное кровотечение (n=1/0,75 %), периодические вагинальные выделения (n=1/0,75 %), боль внизу живота (n=1/0,75 %), боль в правом бедре (n=1/0,75 %) и болезненность в правом нижнем квадранте (n=1/0,75 %). При этом у 133 пациенток отмечали только один симптом, у 10 – сочетание двух симптомов и у одной пациентки – три симптома.

У всех 133 пациенток наблюдался по крайней мере один очаг эндометриоза. У 2-х (1,5 %) пациенток были обнаружены двусторонние образования в паховой области. В ходе диагностического поиска или операции в 24 (18,04 %) случаях были обнаружены другие очаги эндометриоза, в этих случаях авторы рассматривали тазовый эндометриоз как первичный очаг эндометриоза. Следует отметить, что у одной пациентки (0,75 %) первичным очагом была эндометриома левого яичника и у одной (0,75 %) – эндометриоз левой большой половой губы.

Среди пациенток с тазовым эндометриозом (24 случая) повторно правая паховая область (n=19) была поражена чаще, чем левая (n=3), у одной пациентки было сочетание поражения правой паховой области и больших половых губ, и у одной были двусторонние образования в паховых областях. Отмечен один случай рецидива образования в правой паховой области у 22-летней женщины, которая ранее была прооперирована по поводу ПЭ. У пациентки с эндометриомой левого яичника в качестве первичного очага была выявлена эндометриома правого яичника в качестве вторичного очага, а несколько лет спустя у нее было диагностировано образование в правой паховой области; она была единственной пациенткой с третьей локализацией эндометриоза (n=1/0,75 %). Рецидив заболевания был зарегистрирован в некоторых случаях (12,0 %) уже через 3 месяца или даже спустя 19 лет после первоначальной постановки диагноза.

УЗИ было основным методом, используемым для дифференциальной диагностики поражения паховых областей. При этом авторы отметили, что сонографическая картина пахового эндометриоза была нетипичной и была представлена преимущественно солидными, реже кистозными или кистозно-солидными образованиями [12].

В 2019 г. Niitsu H et al. проанализировали данные 2798 пациенток, перенесших операцию в паховых областях в период с 2004 по 2017 год. ПЭ был патологоанатомически диагностирован у 28 пациенток. По результатам операции и патоморфологических особенностей заболевания пациентки с ПЭ были разделены на 3 клинических типа в зависимости от места возникновения ПЭ: тип I – локализация поражения в грыжевом мешке или гидроцеле канала Нука, тип II – поражения локализуются на круглой связке матки, тип III – поражается подкожная область. При этом поражения I типа регистрировались у 15-ти пациенток, поражения II типа – у 10-ти и поражения III типа –

у 3-х. У всех пациенток наблюдалось образование (медиана 20 мм) и/или выпячивание, которые в основном располагались в правой паховой области. Из них у 16 пациенток регистрировалась боль в правой паховой области, связанная с менструацией. Хотя группы не различались по большинству клинических характеристик, отсутствие предоперационной диагностики ПЭ наблюдалось чаще при типе I, чем при типах II и III [13].

Интересно отметить, что патоморфологические данные вышеуказанного мета-анализа 2022 г. отличаются от результатов Niitsu H. et al. (2019). При анализе гистологических заключений 133 пациенток, включенных в анализ, у большинства из них (n=43/32,33 %) поражения затрагивали внетазовый отдел правой круглой связки, что можно отнести к поражениям II-го клинического типа. Эндометриоз гидроцеле правого канала Нука регистрировали у 16-ти (12,03 %) и эндометриоз правого грыжевого мешка имели 11 пациенток (8,27 %), т. е. поражения I-го клинического типа имели 27 пациенток (203 %). Правосторонний паховый подкожный эндометриоз (III клинический тип) встречался значительно реже (n=9/6,77 %) [11].

В нашем наблюдении у 1 пациентки было поражение I типа, которое локализовалось в канале Нука, поражения II типа регистрировались у 2-х пациенток. При этом поражение I типа локализовалось слева, поражения II типа – справа.

При изучении литературы, посвященной диагностике ПЭ, мы не нашли патогномоничных УЗ признаков, характерных для данной патологии. В нашем исследовании такими признаками мы считали в первую очередь локализацию поражения – у верхней ветви лобковой кости, которое представляет собой гипоэхогенное образование преимущественно смешанной или кистозной структуры с нечеткими контурами, при ЦДК без кровотока или имеющее слабую васкуляризацию; при визуализации по ходу пахового канала тубулярных жидкостных структур – наличие взвеси в них или гипоэхогенных включений неправильной формы с неровным контуром. Образования могут давать акустическую тень за счет фиброза.

На основании анализа литературы и собственных данных, мы установили, что причинами ошибок в диагностике ПЭ является незнание данной патологии врачом, вследствие чего он может не использовать необходимые исследования для ее выявления, хотя УЗ диагностика несложна. Также большая часть ПЭ протекает бессимптомно и не имеет клинических проявлений (образования в паховой области) [13]. Также ПЭ может быть единственной локализацией эндометриоза.

По нашему мнению, на основании собственного опыта и анализа литературных источников, у всех пациенток с подозрением на эндометриоз рекомендован осмотр передней брюшной стенки, начиная от лонного сочленения, а именно с исследования верхних ветвей лобковых костей и верхних лонных связок, с переходом на паховые области. Также обязателен осмотр области всех послеоперационных кожных рубцов.

Заключение. На основании обзора литературы и собственных данных можно сформулировать некоторые положения, касающиеся диагностики ПЭ:

1. ПЭ относится к редкой форме ЭТЭ. Диагностика и лечение данной патологии недостаточно отражена в современных литературных источниках.

2. ПЭ поражает преимущественно правую сторону, ассоциирован с генитальным эндометриозом и часто сопровождается циклическими (катаменальными) болями. Прямая связь между симптомами и менструацией часто позволяет успешно исключить другие виды паховых патологий.

3. УЗИ органов малого таза – основной метод диагностики ПЭ, он необходим для выявления сопутствующий патологии – грыжевых ворот, грыжевых мешков и их особенностей.

4. Нами разработан алгоритм УЗИ у пациенток с подозрением на эндометриоз, включающий в протокол обследования, независимо от наличия образований в паховой области, обязательный осмотр передней брюшной стенки, начиная от лонного сочленения, а именно с верхних ветвей лобковых костей и верхних лонных связок до паховых областей. Далее мы рекомендуем осмотр области всех послеоперационных кожных рубцов. При этом проведение обследования следует начинать с трансабдоминального исследования конвексным датчиком, далее высокочастотным линейным датчиком проводить

исследование мягких тканей паховых областей. Это связано с тем, что ПЭ I типа часто не диагностируется до операции.

5. Нами определены УЗ диагностические критерии ПЭ: мы впервые отметили, что основным признаком является локализация поражения у верхней ветви лобковой кости, образование представляет собой гипоэхогенное образование преимущественно смешанной или кистозной структуры с нечеткими контурами, при ЦДК без кровотока или имеющее слабую васкуляризацию; при визуализации по ходу пахового канала тубулярных жидкостных структур – наличие взвеси в них или гипоэхогенных включений неправильной формы с неровным контуром у стенок канала Нука. Образования могут давать акустическую тень за счет фиброза.

6. ПЭ – значимая междисциплинарная проблема, требующая согласованности действий специалистов разных профилей. Следует повышать осведомленность врачей других специальностей, прежде всего врачей-хирургов, по вопросам диагностики ПЭ, они должны учитывать возможность наличия данного заболевания у женщин репродуктивного возраста с образованиями в паховой области.

7. Учитывая редкость данной патологии, но несомненную актуальность проблемы, необходимо проведение дальнейших исследований в этом направлении. Благодаря постепенному накоплению опыта УЗ диагностики ПЭ и расширению знаний об этой патологии, общепринятое мнение о ней как о редко встречающейся в ближайшем будущем может измениться.

Литература

1. Адамян, Л.В. Редкие формы эндометриоза / Л.В. Адамян, Е.Н. Андреева // Проблемы репродукции. – 2022. – Т. 28. – №. 1. – С. 45–53.
2. Оразов, М.Р. Экстратазовый эндометриоз: тайна «черного квадрата» или «классика во плоти»? / М.Р. Оразов, В.Е. Радзинский, Е.Д. Долгов, Ю.Г. Абрамашвили // Гинекология. – 2023;25(1):85–90.
3. Hirata, T. Extra-pelvic endometriosis: a review / T. Hirata, K. Koga, Y. Osuga // Reprod Med Biol. – 2020;19(4):323-33.
4. Licheri, S. Эндометриоз круглой связки: описание клинического случая и обзор литературы / S. Licheri, G. Pisano, E. Erdas, S. Ledda, B. Casu, M. Cherchi [и др.] // Hernia. – 2005; 9 :294–7.
5. Lee, H.J. Various anatomic locations of surgically proven endometriosis: A single-center experience / H.J. Lee [et al.] //Obstetrics & gynecology science. – 2015. – Т. 58. – № 1. – С. 53.
6. Jena, S.K. The groin endometriosis: a great mimicker of common groin conditions / S.K. Jena [et al.] // Journal of Gynecologic Surgery. – 2020. – Т. 36. – №. 1. – С. 30–33.
7. Heng, Q.H.B. Clinics in diagnostic imaging (183) / Q.H.B. Heng, D. Chinchure, R.M. Singaporewalla // Singapore Medical Journal. – (2018) 59, no. 1, 12–16.
8. Yang, D.M. Groin abnormalities: ultrasonographic and clinical findings / D.M. Yang, H.C. Kim, S.W. Kim, K.Y. Won // Ultrasonography. – 2020 Apr;39(2):166-177. – https://doi.org/10.14366/usg.19041. Epub 2019 Aug 5. PMID: 31786905; PMCID: PMC7065985.
9. 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.
10. Guerriero, S. Systematic approach to sonographic evaluation ofthe pelvis in women with suspected endometriosis, including terms, definitions and measurements: a consensus opinion from the International DeepEndometriosis Analysis (IDEA) group / S. Guerriero, G. Condous, T. van den Bosch [et al.] // Ultrasound Obstet. Gynecol. – 2016; 48 (3): 318–332.
11. Dalkalitsis, A. Inguinal endometriosis: A systematic review / A. Dalkalitsis [et al.] // Taiwanese Journal of Obstetrics and Gynecology. – 2022. – Т. 61. – №. 1. – С. 24-33.
12. Fong, K.N.Y. Inguinal endometriosis: a differential diagnosis of right groin swelling in women of reproductive age / K.N.Y. Fong [et al.] // BMJ Case Reports CP. – 2019. – Т. 12. – №. 8. – С. e229864.
13. Niitsu, H. Clini cal characteristics and surgical treatment for inguinal endometriosis in young women of reproductive age / H. Niitsu, H. Tsumura, T. Kanehiro, H. Yamaoka, H. Taogoshi, N. Murao // Dig Surg. – 2019;36(2):166–72.
14. Apostolidis, S. Inguinal endometriosis: three cases and literature review / S. Apostolidis [et al.] // South Med J. – 2009;102(2):206–7.

ULTRASONIC DIAGNOSIS OF RARE FORMS OF ENDOMETRIOSIS. INGUINAL ENDOMETRIOSIS AS AN INTERDISCIPLINARY PROBLEM

Turok I.

City Gynecological Hospital,
Minsk, Republic of Belarus

The article reviews clinical cases of a rare form of extrapelvic endometriosis – inguinal endometriosis. We have developed our own algorithm for ultrasound examination of patients with suspected endometriosis, regardless of the presence of formations in the inguinal region, including a mandatory examination of the anterior abdominal wall, starting from the pubic symphysis, namely, an examination of the upper branches of the pubic bones and the upper pubic ligaments with the transition to the inguinal region, including an examination of the area of all postoperative skin scars. Diagnostic features of inguinal endometriosis are determined: the main symptom is the localization of the lesion – at the upper branch of the pubic bone, the disease is a hypoechoic formation of a predominantly mixed or cystic structure with fuzzy edges, with no blood flow or having weak vascularization during color Doppler imaging; visualization of tubular fluid structures along the inguinal canal reveals the presence of a suspension in them or hypoechoic inclusions of an irregular shape with an uneven edge near the walls of the Nuka canal.

Keywords: inguinal endometriosis, rare forms of endometriosis, extrapelvic endometriosis, Nuck's canal cyst, inguinal hernia.

Поступила 30.09.2025

НЕОНАТОЛОГИЯ И ПЕДИАТРИЯ

УДК 613.96(510)
https://doi.org/10.63030/2307-4795/2025.18.P.01

THE CURRENT SITUATION AND FUTURE OF ADOLESCENT HEALTH WORK IN CHINA

Jiao Fuyong

Children's Hospital of Shaanxi Provincial People's Hospital
Xi'an, People's Republic of China

Резюме. Проведен анализ текущей ситуации, проблем и направлений будущего развития здравоохранения подростков в Китае с целью предоставления научных рекомендаций. За последние три десятилетия уровень смертности от всех причин среди китайских подростков снизился на 64,2 %, однако спектр проблем со здоровьем претерпел значительные изменения. Миопия, ожирение и психологические расстройства постепенно становятся новым бременем болезней. Будущие усилия должны фокусироваться на создании «целостной, на протяжении полного жизненного цикла» модели управления здравоохранением, «расширении технологических возможностей» и «многостороннем сотрудничестве».

Ключевые слова: подростки, проблемы со зрением, проблемы со здоровьем позвоночника, избыточный вес и ожирение.

Introduction. Analysis of the Current Health Status of Chinese Adolescents.

The health of adolescents is the cornerstone of a nation's future and national development, crucial to achieving the Sustainable Development Goals and building a Healthy China. According to the latest data, China has over 200 million children and adolescents aged 6–19. The health status of this large population directly impacts the quality of the country's future workforce, innovation capabilities, and the sustainable development of global public health and healthcare ecosystems. The World Health Organization regards adolescence as the "second critical window period" following infancy, a stage characterized by tremendous potential for physical, cognitive, and social development.

In recent years, with the economic development and social changes in China, significant changes have occurred in the health risks and outcomes of children and adolescents [1]. Although the overall health status of Chinese children and adolescents has greatly improved over the past 30 years, they now face new health issues and social challenges. To address this, policies such as the "Healthy China 2030 Plan Outline" and the "China Children Development Outline (2021–2030)" have been successively introduced, promoting a shift in child health from disease treatment to comprehensive life-cycle health development. The National Health Commission has also designated 2025–2027 as the "Year of Pediatric and Mental Health Services," highlighting the nation's high priority on this field [2–6].

China's approach to child and adolescent health is characterized by its socialist framework, emphasizing state-led planning, universal coverage, collective responsibility, and the integration of health goals into national development strategies. This model has achieved significant results in improving key health indicators over recent decades.

1. Government-Led Policy Framework and Planning

A hallmark of the socialist system is the central role of the government in setting national health agendas.

"Healthy China 2030" Initiative: This is a comprehensive, top-level national strategy that explicitly sets health targets for children and adolescents, such as reducing myopia and obesity rates, and improving physical fitness. It demonstrates the state's commitment to prioritizing public health as a key component of modernization.

The "Double Reduction" Policy (2021): A prime example of state intervention to address social determinants of health. By drastically reducing homework burdens and off-campus tutoring, the policy aims to alleviate academic stress, increase sleep time, promote physical activity, and improve overall mental well-being [7]. This reflects a socialist concern for the holistic development of the child beyond academic achievement.

Systematic Health Monitoring: The government organizes nationwide physical health assessments and establishes standardized growth charts for Chinese children, enabling data-driven policy adjustments and resource allocation.

2. Emphasis on Collective Action and Social Mobilization

The socialist model fosters a sense of collective responsibility for the health of the younger generation.

School as the Primary Hub: Schools are not just centers for education but are designated as the main institutions responsible for implementing health policies. This includes:

Mandatory Physical Education: Ensuring a minimum amount of physical activity for all students.

Regular Vision Screening and Health Education: Integrating specific health interventions into the school day.

Nutritional Improvements: Implementing school meal programs to ensure balanced nutrition, particularly in rural areas.

"Whole-of-Society" Engagement: Health campaigns often involve multiple sectors. For instance, myopia prevention requires cooperation from the education sector (organizing outdoor activities), families (limiting screen time), and even urban planners (creating safe spaces for recreation).

3. Focus on Equity and Universal Basic Coverage

A core socialist principle is reducing inequality and ensuring basic services for all, including healthcare.

Targeting Disadvantaged Groups: Specific programs are designed to address health disparities. For example, the Nutrition Improvement Program for Rural Students provides free meals to millions of children in economically underdeveloped regions, directly combating undernutrition and improving school attendance.

Strengthening the Primary Healthcare Network: Efforts are ongoing to improve healthcare access in rural and remote areas, ensuring that basic pediatric and adolescent health services are available to a wider population, not just those in affluent urban centers.

4. Integration of Health with Moral and Social Development

The approach often links physical and mental health with the broader goal of fostering "socialist builders and successors."

Cultivating "Psychological Suzhi" (Psychological Quality): This is a culturally and ideologically informed concept that goes beyond treating mental illness. It aims to build resilience, moral character, and social adaptability in young people, aligning personal well-being with social harmony and national development goals.

Patriotic Health Campaigns: This longstanding tradition mobilizes citizens to improve hygiene and sanitation practices, instilling a sense of collective duty towards public health from a young age.

The aim of the work. Based on the latest survey data and research results, this paper systematically analyzes the current situation, challenges and future development direction of adolescent health work in China, aiming to provide scientific reference for policy formulation and practical work.

Materials and methods. The study used morbidity and mortality rates among adolescents in China over the past 30 years. These rates were assessed using an epidemiological method.

Results and discussion

1.1. Shift in key health issues

Over the past 30 years, the health of children and adolescents in China has undergone significant transformation. Studies show that from 1990 to 2019, the all-cause mortality rate of children and adolescents aged 5 to 19 in China decreased from 77.63 per 100,000 to 27.79 per 100,000, a reduction of 64.2 %. This achievement is mainly attributed to rapid economic development and disease-centered policy investments. However, with the epidemiological shift, the primary disease burden among children and adolescents has shifted from infectious diseases to injuries and chronic non-communicable diseases.

Chronic non-communicable diseases have become the main health problem plaguing Chinese adolescents, which are specifically manifested in:

– Vision problems: From 1995 to 2019, the rate of poor vision (including myopia, hyperopia, and other visual issues) among children and adolescents aged 7 to 18 rose from 41.2 % to 60.7 %, with high school students showing an alarming 80.5 % myopia rate. Myopia has become a primary health concern affecting young people's development, showing a clear trend toward younger ages [8].

– Overweight and obesity: The prevalence of overweight and obesity among children and adolescents aged 7 to 18 rose from 5.0 % to 24.2 % during the same period. Data from 2019 shows that the rate of overweight and obesity among Chinese children and adolescents aged 6 to 17 has reached 19 %. Obesity not only reduces physical activity capacity but also creates hidden risks for chronic diseases such as cardiovascular and cerebrovascular diseases and diabetes in adulthood.

– Spinal health problems: In recent years, abnormal spinal curvature has become another prominent problem affecting the health of adolescents, requiring comprehensive screening and early intervention.

This is presented in Table 1.

Table 1 – Statistics on Major Health Problems of Children and Adolescents in China (1995–2019)

Health Issue	1995	2019	Amplitude of variation (%)
Prevalence of poor sight (%)	41,2	60,7	+47,3
Prevalence of superweight and obesity (%)	5,0	24,2	+384,0
All cause mortality rate (per 100,000)	77,63 (1990)	27,79	-64,2

1.2 Unequal access to health services

– Significant regional disparities: Regional disparities in the implementation of health policies have resulted in uneven quality and accessibility of health services, and the quality of education and health service resources in central and western regions still need to be improved.

– Shortage of professional services: insufficient resource allocation and services in children ' s hospitals, particularly in child mental health and reproductive health services, which need to be strengthened; insufficient personnel and facilities for school health services; constraints to the promotion of healthy schools.

This inequality leads to significant differences in the quality of health services received by adolescents from different regions and socioeconomic backgrounds, further exacerbating health inequity.

1.3 Policy interventions and results

To address adolescent health challenges, the Chinese government has implemented a series of interventions with notable success. In recent years, through a comprehensive strategy prioritizing health development, China has established multiple protective measures to safeguard

children's and adolescents' well-being. Specifically targeting prevalent health issues among students, the nation has introduced a "multi-disease prevention" approach for common student illnesses. This strategy emphasizes coordinated interventions when multiple diseases or health problems share common risk factors.

2. Current important measures and policy interventions for health work

2.1 Integrated prevention strategies for multiple diseases

In response to the widespread health issues among students, China has explicitly proposed and implemented a "multi-disease prevention" strategy for common student illnesses. To this end, relevant authorities have innovatively proposed six healthy lifestyles:

1) Ensure one hour of physical exercise every day, one hour of outdoor activities at school and one hour outside school during the day;

2) Get up and move around for 10 minutes after sitting for an hour;

3) Less than one hour of video time per day for entertainment purposes;

4) The three meals are eaten at a relatively fixed time, with a difference of no more than one hour;

5) Go to bed early and get up early, reducing exposure to light sources for 1 hour every day;

6) One hour of parent-child communication and 15 minutes of interaction every day.

Practice has proved that the implementation of these scientific prevention and intervention measures can achieve the common disease and multi-disease prevention, effectively protect students' physical and mental health.

2.2 Education for a Health-Prioritized Approach

The Chinese government is vigorously promoting the return of the education concept from "results first" to "health first". The implementation path of the health first concept includes:

–Integrating health education into the education system: making them the first responsible person for their own health.

–Strengthening physical education: open up enough physical education courses to help students enjoy fun, improve their physique, improve their personality and temper their will in physical exercise.

Family participation in health action: Students' families actively participate in the "three reductions and three health" (reducing salt, oil and sugar, healthy mouth, healthy weight and healthy bones) national healthy lifestyle action, integrate the concept of health into daily life, and create a healthy family atmosphere.

2.3 Construction of home-school-community-medical coordination mechanism

In the field of mental health, the "home-school-community-medical collaboration" mechanism is particularly critical.

3. Future development direction of adolescent health work

3.1 Transition to life cycle health management

3.2 Technology for health

Scientific and technological innovation will be an important driving force for the health of young people in the future. In the field of mental health, the application of artificial intelligence, big data and other technologies has begun to play an important role [9].

3.3 Build a supportive environment

In the future, China's youth health work will pay more attention to environmental construction, creating supportive family environment, safe community environment and equal and respectful campus environment for young people.

Conclusions and recommendations. China's adolescent health work is at a critical stage of transformation and development. Over the past 30 years, China has achieved world-renowned accomplishments in reducing child and adolescent mortality rates and controlling infectious diseases, but it also faces new challenges such as the increasing burden of chronic non-communicable diseases, prominent mental health issues, and uneven distribution of health services. In the future, efforts need to be further strengthened in the following aspects:

1 Strengthening systematic investments

2 Promoting multisectoral collaboration

Adolescent health is a complex issue across disciplines, which requires the establishment of a government-led multi-sectoral cooperation mechanism and the formation of a working mechanism integrating physical health, medicine and education and coordinating families, schools and society.

3 Innovation of service mode and technology application

– Promoting the new paradigm of "full chain and full cycle" health management, realizing the transformation from passive treatment to active health management;

– Give full play to the role of artificial intelligence, big data and other new technologies in health assessment, intervention and tracking;

– Promote the transformation of retail pharmacies and other institutions, so that they can cooperate with medical institutions to fill the gap in the delivery of children's health services at different stages.

Youth health is both a "national priority" and a "people's concern". The entire society should work together to create a supportive environment for children and adolescents' growth. We must continue advancing government-led multi-sector collaboration strategies, establish integrated mechanisms combining physical health, medical care, and education with coordinated efforts among families, schools, and communities. Particularly crucial is strengthening the development of comprehensive prevention and intervention systems centered on youth health, working collectively to safeguard our nation's future and hope.

References

1. Chen, T.J., Ji, C.Y. Secular changes of stature in rural children and adolescents in China, 1985–2010 / T.J. Chen, C.Y. Ji // Biomed Environ Sci. – 2014. – Vol. 27(8). – C.573–581.

2. Guidelines on mental health promotive and preventive interventions for adolescents: helping adolescents thrive. Geneva: World Health Organization; 2020. Licence: CC BY-NC-SA 3.0 IGO. – 120 p. – URL: https://www.who.int/docs/default-source/mental-health/guidelines-onmental-health-promotive-and-preventive-interventions-for-adolescents-hat.pdf (дата обращения –2025-09-30).

3. mhGAP intervention guide for mental, neurological and substance use disorders in non-specialized health settings: mental health Gap Action Programme (mhGAP) – version 2.0. Geneva: World Health Organization; 2016. – 174 p. – URL: https://iris.who.int/server/api/core/bitstreams/6ded7ffd-9d69-493a-b48a-0b3e6250c173/content (дата обращения –2025-09-30).

4. Depression in children and young people: identification and management (NG134) National Institute for Health and Care Excellence (NICE). – 2019. – 47 p. – URL: https://www.nice.org.uk/guidance/ng134/resources/depression-in-children-and-young-people-identification-andmanagement-pdf-66141719350981 (дата обращения –2025-09-30).

5. Zuckerbrot, R.A., GLAD-PC STEERING GROUP. Guidelines for Adolescent Depression in Primary Care (GLAD-PC): Part I. Practice Preparation, Identification, Assessment, and Initial Management / R.A. Zuckerbrot, A. Cheung, P.S. Jensen, R.E.K. Stein, D. Laraque // Pediatrics. – 2018 Mar;141(3):e20174081. – https://doi.org/10.1542/peds.2017-4081. PMID: 29483200. – URL: https://sci-hub.se/10.1542/peds.2017-4081 (дата обращения –2025-09-30).

6. Tang, X. Prevalence of depressive symptoms among adolescents in secondary school in mainland China: A systematic review and meta-analysis / X. Tang, S. Tang, Z. Ren, D.F.K. Wong // J Affect Disord. – 2019 Feb 15;245:498-507. – https://doi.org/10.1016/j.jad.2018.11.043. Epub 2018 Nov 5. PMID: 30439677. – URL: https://scholars.hkbu.edu.hk/en/publications/psychosocial-risk-factors-associated-with-depressive-symptoms-amo/ (дата обращения –2025-09-30).

7. Dong, X. Physical Activity, Screen-Based Sedentary Behavior and Physical Fitness in Chinese Adolescents: A Cross-Sectional Study / X. Dong, L. Ding, R. Zhang, M. Ding, B. Wang, X. Yi // Front Pediatr. – 2021 Oct 5;9:722079. – https://doi.org/10.3389/fped.2021.722079. PMID: 34676185; PMCID: PMC8524360. – URL: https://scholars.hkbu.edu.hk/en/publications/psychosocial-risk-factors-associated-with-depressive-symptoms-amo/ (дата обращения –2025-09-30).

8. Holden, B.A. Global Prevalence of Myopia and High Myopia and Temporal Trends from 2000 through 2050 / B.A. Holden, T.R. Fricke, D.A. Wilson [et al.] // Ophthalmology. – 2016 May;123(5):1036-42. – https://doi.org/10.1016/j.ophtha.2016.01.006. Epub 2016 Feb 11. PMID: 26875007. – URL: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26875007/ (дата обращения –2025-09-30).

9. Chen, T.J. Matching actions to needs: shifting policy responses to the changing health needs of Chinese children and adolescents / T.J. Chen, D. Luo, Y. Liu, L. Li, G.N. Li, X. Tian, X. Huang, Y. Song, J. Ma, S.M. Sawyer [et al.] // Lancet. – 2024 May 4;403(10438):1808-1820. – https://doi.org/10.1016/S0140-6736(23)02894-5. Epub 2024 Apr 18. Erratum in: Lancet. 2024 Sep 28;404(10459):1198. – https://doi.org/10.1016/S0140-6736(24)02082-8. PMID: 38643776. – URL: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38643776/ (дата обращения –2025-09-30).

THE CURRENT SITUATION AND FUTURE OF ADOLESCENT HEALTH WORK IN CHINA

Jiao Fuyong
Children's Hospital of Shaanxi Provincial People's Hospital
Xi'an, People's Republic of China

Based on the latest survey data and research results, this paper systematically analyzes the current situation, challenges and future development direction of adolescent health work in China, aiming to provide scientific reference for policy formulation and practical work.

Keywords: adolescents, vision problems, spinal health problems, overweight and obesity.
Поступила 17.09.2025

УДК 616.891-02-022.3-053.31
https://doi.org/10.63030/2307-4795/2025.18.P.02

РАННЯЯ НЕОНАТАЛЬНАЯ ИНФЕКЦИЯ: ОСОБЕННОСТИ ПСИХОНЕВРОЛОГИЧЕСКОГО РАЗВИТИЯ ДЕТЕЙ

Артамонова О.В., Девялтовская М.Г., Терешкович Н.В.

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

Резюме. Проведено наблюдение за 35 пациентами, перенесшими раннюю неонатальную инфекцию, в течение первого года жизни. Диагноз врожденная пневмония наблюдалась в анамнезе у 60,0 % (21) пациентов, 20,0 % (7) пациентов имели диагноз: врожденный сепсис, инфекция, специфичная для перинатального периода (неуточненная), имел место в 17,14 % (6) случаев. В 1 случае в течение раннего неонатального периода имел место менингоэнцефалит. Психоневрологическое развитие в возрасте 6 месяцев продемонстрировало более выраженное отставание в сравнении с возрастом 3 месяца.

Ключевые слова: ранняя неонатальная инфекция, внутриутробные инфекции, задержка этапов развития, новорожденные, дети первого года жизни, психоневрологическое развитие детей.

Введение. Внутриутробные инфекции представляют собой серьезную угрозу для нормального формирования и функционирования нервной системы плода, что может иметь долгосрочные последствия для здоровья ребенка.

Наиболее активные процессы формирования нервной ткани (нейрогенез) заканчиваются во втором триместре беременности. В период с 20-й недели гестации происходит формирование нейронных сетей (синаптогенез) и миелинизация уже сформированных нервных волокон, которые оканчиваются уже в постнатальный период [1].

Инфекции могут вызывать различные патофизиологические изменения в организме новорожденного. Одним из основных механизмов является воспалительная реакция, которая может приводить к нейродегенерации, нарушению нейрогенеза и изменению синаптической пластичности [2].

Согласно современным научным данным, инфекции, перенесенные в антенатальном и раннем неонатальном периоде, оказывают множественное патологическое воздействие на нервную систему плода и новорожденного. Это воздействие реализуется через прямые и косвенные механизмы [3, 4].

Прямые механизмы включают нарушение проницаемости гематоэнцефалического барьера, воспаление и прямую цитотоксичность. Косвенные механизмы представлены, главным образом, в виде последствий нарушения церебральной перфузии.

Наиболее подробно эти механизмы изучены на примере патогенеза поражения структур головного мозга вследствие перенесенного сепсиса и менингита, о чем сообщают R. Thomas и его соавторы (Таблица 1) [5].

Таблица 1 – Патогенез поражения головного мозга при неонатальном сепсисе и менингите

Патогенез	Неонатальный сепсис	Неонатальный менингит
Прямые механизмы	Нарушение функции гематоэнцефалического барьера под действием компонентов клеточной стенки бактерий и цитокинов Проникновение цитокинов приводит к воспалению и цитотоксичности	Прямое проникновение патогенных организмов через гематоэнцефалический барьер Размножение бактерий в субарахноидальном и интравентрикулярном пространствах Распознавание рецепторами патогенных организмов и компонентов клеточной стенки бактерий, таких как липополисахариды Активация и усиление местных воспалительных реакций, продукция цитокинов, хемокинов и свободных радикалов кислорода Нарушение регуляции иммунного ответа, приводящее к прямой цитотоксичности
Косвенные механизмы	Нестабильность кровообращения вследствие септического шока и гипотонии Нарушение механизмов ауторегуляции, приводит к церебральной гипоперфузии и последующей гипоксии-ишемии мозга	Васкулит Тромбоз церебральных вен Нестабильность кровообращения, вызванная септическим шоком и гипотензией Гипоксически-ишемическое повреждение мозга

Как видно из данных, указанных в таблице 1, в патогенезе повреждения центральной нервной системы значительная роль принадлежит цитокинам.

Отдельный интерес для исследователя представляет изучение генетического разнообразия в локусах, кодирующих компоненты системы иммунного ответа организма, оказывающих влияние на уровень продукции цитокинов, что, в свою очередь может влиять на характер и интенсивность иммунного ответа [6].

Материалы и методы. Нами проведено наблюдение за 35 детьми в течение первого года жизни. Выполнен сравнительный анализ клинико-анамнестических данных. Критериями не включения в исследование явились хромосомные и генетические болезни; пациенты с диагнозом «Другие виды задержки ожидаемого нормального физиологического развития» (R62.8); дети с диагнозом «Отсутствие ожидаемого нормального физиологического развития, неуточненное» (R62.9).

Для динамической оценки психоневрологического развития использовалась инструкция по применению «Алгоритм балльной оценки и программа комплексной коррекции психоневрологических нарушений у новорожденных детей» [7].

Результаты исследования и обсуждение. В рамках исследования была сформирована основная группа, состоящая из 35 пациентов. Все пациенты основной группы имели задержку этапов психоневрологического развития и анамнез инфекции, манифестировавшей в течение первых трех суток жизни.

Оценка основной группы исследования. Возраст матерей на момент родов составил 32 (28–37) года. Гинекологическая и экстрагенитальная патология отмечена у 97,1 % (34) женщин. Экстрагенитальная патология была выявлена у 71,1 % (27) матерей. Болезни сердечно-сосудистой системы, включая артериальную гипертензию, наблюдались у 25,7 % (9) женщин. Болезни почек встречались у 14,3 % (5) матерей. Патология щитовидной железы имелась у 20,0 % (7) женщин. Нарушение жирового обмена – у 17,1 % (6), сахарный диабет имел место у 5,7 % (2) женщин. Миопия наблюдалась у 11,4 % (4) матерей. Острые респираторные заболевания, включая подтвержденный

COVID-19, во время беременности имели место у 37,1 % (13) женщин, инфекции мочевыводящих путей – у 5,7 % (2). Очаги хронической инфекции встречались у 20,0 % (7) матерей основной группы и включали хронический гастрит и хронический тонзиллит. Прочие хронические заболевания наблюдались у 20,0 % (7) женщин. Хроническая никотиновая интоксикация была диагносцирована у 5,7 % (2) женщин. Гинекологическая патология встречалась у большинства женщин – в 80 % (28) случаев и была представлена воспалительными заболеваниями репродуктивного тракта – в 40,0 % (14) случаев, невоспалительными заболеваниями репродуктивной системы – в 31,4 % (11) случаев. Бесплодие в анамнезе встречалось у 22,9 % (8) женщин.

Паритет родов – 1 (1–2), паритет беременности составил 2 (1–3), многоплодная беременность встречалась в 5 случаях. В 17,1 % (6) случаях беременность наступил в результате экстракорпорального оплодотворения.

У большинства женщин имели место осложнения беременности. Структура осложнений периода беременности представлена в таблице 2.

Таблица 2 – Структура осложнений периода беременности

Осложнения беременности	% (абс.)
Угроза прерывания беременности	54,3 (19)
Хориоамнионит	28,6 (10)
Фетоплацентарные нарушения	22,9 (8)
Анемия	11,4 (4)
Истмико-цервикальная недостаточность	20,0 (7)
Гестационный сахарный диабет	2,9 (1)
Преэклампсия	5,7 (2)
Маловодие	5,7 (2)
Резус-отрицательная принадлежность матери	8,6 (3)
Патология плаценты, пуповины и плодных оболочек	5,7 (2)

Проведен анализ состояния здоровья детей раннего возраста, включенных в основную группу исследования.

Срок гестации пациентов при рождении составил 27 (26–29) недель. Разделение по полу представлено 18 младенцами мужского пола и 17 младенцами женского пола. Превалирующее большинство детей были недоношенными – 88,6 % (31).

На первой минуте жизни новорожденные имели оценку по шкале Апгар 6 (5; 8) баллов. Респираторная поддержка к пятой минуте жизни понадобилась 80 % (28) пациентов. Масса тела при рождении составила 980 (800–1490) грамм. Задержка внутриутробного развития наблюдалась в 34,3 % (12) случаях. Очень низкую массу при рождении (ОНМТ) имели 20 % (7) детей. Экстремально низкая масса тела при рождении (ЭНМТ) выявлена у 57,1 % (20) детей, низкая масса тела была у 8,57 % (3) пациентов. Нормальная масса тела при рождении встречалась в 11,4 % (4) случаях, макросомия – в 1 случае.

Длительность ИВЛ составила 13,5 (1,0; 38,0) суток, длительность кислородотерапии на спонтанном дыхании – 36 (5; 58) дней.

Заместительная терапия сурфактантом имела место у 88,6 % (31) детей. У 17,1 % (6) младенцев потребовалось последующее введение второй дозы сурфактанта.

Необходимость в проведении гемотрансфузии в неонатальном периоде возникла у 60,0 % (21) детей, при этом у 20,0 % (7) гемотрансфузия проводилась дважды, у 8,6 % (3) младенцев – трижды, у 5,7 % (2) детей – четырежды.

Продолжительность пребывания в отделении интенсивной терапии составила 31 (13–55) суток. Общая продолжительность пребывания в стационаре – 82 (56–105) суток.

На первом году жизни все пациенты имели диагноз задержка этапов развития (R62.0) и анамнез перенесенной инфекции, манифестировавшей в первые 3 суток жизни.

Врожденная пневмония наблюдалась в анамнезе у 60,0 % (21) пациентов, 20,0 % (7) пациентов имели диагноз «врожденный сепсис», инфекция, специфичная для перинатального периода (неуточненная), имела место в 17,4 % (6) случаев. В 1 случае в течение раннего неонатального периода имел место менингоэнцефалит.

У 8,6 % (3) детей наблюдались инфекция, возникшая позже третьих суток жизни, во всех случаях она была представлена некротическим энтероколитом. Нозологическая структура заболеваний неонатального периода представлена в таблице 3.

Таблица 3 – Нозологическая структура заболеваний неонатального периода детей основной группы

Заболевание	% (абс.)
Врожденная пневмония	60,0 (21)
Врожденный сепсис	20,0 (7)
Инфекция специфическая для перинатального периода	17,14 (6)
Менингоэнцефалит	2,9 (1)
Асфиксия	25,7 (9)
Дыхательная недостаточность	88,6 (31)
Анемия	85,7 (30)
Врожденные пороки сердца	40,0 (14)
Некротический энтероколит	8,6 (3)
Задержка внутриутробного роста	34,3 (12)
Неонатальная желтуха	34,3 (12)
Респираторный дистресс-синдром	74,3 (26)
Бронхолегочная дисплазия	68,6 (24)
Энцефалопатия недоношенного	80,0 (28)
Гипоксически-ишемическая энцефалопатия	20,0 (7)

В раннем неонатальном периоде ведущей патологией был респираторный дистресс-синдром – в 74,3 % (26) случаев. Асфиксия при рождении имела место в 25,7 % (9) случаях, судороги в раннем неонатальном периоде наблюдались у 22,9 % (8) пациентов. К концу неонатального периода были установлены следующие диагнозы: бронхолегочная дисплазия – в 68,6 % (24) случаев, энцефалопатия недоношенного – в 80,0 % (28), гипоксически-ишемическая энцефалопатия – в 20,0 % (7) случаев, неонатальная желтуха – в 34,3 % (12) случаев, ретинопатия недоношенного – в 60,0 % (21) случаев, незавершенный ангиогенез сетчатки глаз – в 20,0 % (7), врожденный порок сердца без нарушения кровообращения – в 40,0 % (14) случаев.

Показатели анализа периферической крови у новорожденных регистрировались в динамике и представлены в таблице 4.

Таблица 4 – Гематологические показатели периферической крови у исследуемых новорожденных в динамике

Показатели	При рождении	3 сутки жизни
Лейкоциты (x10^{12})	7,87 (5,45–14,83)	13,9 (8,8–17,8)
Эритроциты (x10^{12})	3,96 (3,4–4,6)	4,035 (3,36–4,54)
Гемоглобин (г/л)	147,2 (132,6–176)	151 (122,1–171,9)
RDW	10,33 (8,58–15,1)	13,765 (10,48–16,35)
Эозинофилы (%)	2 (1–3)	2 (1–3)
Палочкоядерные нейтрофилы (%)	6 (3–9)	5 (3–10)
Сегментоядерные нейтрофилы (%)	33 (20–48)	46,5 (35–57)
Лимфоциты (%)	44 (31–63)	32 (19–44)
Моноциты (%)	6 (3–8)	10,5 (8–14)
Миелоциты (%)	0 (0–0)	0 (0–0,5)
Базофилы (%)	3,4 (1)	9,7 (3)
Нормобласты (%)	0 (0–8)	0 (0–0)

Как видно из данных, представленных в таблице 4, средние значения гематологических показателей находились в пределах референсных значений.

Гематологические показатели, отражающие возможное течение инфекционного процесса у новорожденных первых суток жизни, продемонстрировали отсутствие метаболических нарушений (таблица 5).

Таблица 5 – Гематологические показатели крови у новорожденных

Показатель	Значение
Ph	7,33 (7,3–7,4)
PLAC	2,2 (1,5–2,7)
SBE	–5,15 (3,9–6)
Фибриноген	1,7 (1,3–2,9)
С-реактивный белок при рождении	1,3 (0,7–2,4)
С-реактивный белок 1 сутки	0,6 (0,6–4,4)
С-реактивный белок 2 сутки	3,4 (2,2–5,5)
С-реактивный белок 3 сутки	3 (1,4–5,3)
Прокальцитонин при рождении	0,55 (0,29–2,64)
Прокальцитонин 1 сутки	–
Прокальцитонин 2 сутки	10,8 (2,9–26,1)
Прокальцитонин 3 сутки	16,3 (11,1–44,42)
Il 6	27,3 (0,72–49,5)

Показатели венозной крови и маркеров острых воспалительных процессов указывали на отсутствие нарушений, что свидетельствовало об эффективности проводимых лечебно-реанимационных мероприятий.

Данные нейросонографии в раннем неонатальном периоде, в возрасте 3 и 6 месяцев жизни представлены в таблице 6.

Таблица 6 – Результаты НСГ у исследуемых детей в динамике первых трех месяцев жизни

Характер изменений	При рождении % (абс.)	3 месяца жизни % (абс.)	6 месяцев жизни % (абс.)
Признаки незрелости	85,7 (30)	54,3 (19)	14,3 (3)
Асимметрия боковых желудочков	25,7 (9)	37,1 (13)	28,6 (6)
Расширение субарахноидального пространства	5,7 (2)	48,6 (17)	61,9 (13)
Расширение боковых желудочков	11,4 (4)	34,3 (12)	52,4 (11)
Внутричерепные кровоизлияния	28,6 (10)	22,9 (8)	4,8 (1)
Кисты головного мозга	34,3 (12)	51,4 (18)	28,6 (6)
Глиоз	2,9 (1)	11,4 (4)	–
Гидроцефалия	–	2,9 (1)	–
Без патологии	–	–	9,5 (2)

Среди изменений структур мозга, определяемых при нейровизуализации, при рождении наиболее часто встречалась незрелость структур головного мозга: у 85,7 % (30) пациентов. В возрасте трех месяцев при нейровизуализации также наиболее часто встречались признаки незрелости мозга – в 54,3 (19) случаев, кисты головного мозга – в 51,4 % (18) случаев, а также признаки расширения субарахноидального пространства – в 48,6 % (17) случаев. В возрасте шести месяцев при нейровизуализации наиболее частыми изменениями были расширение субарахноидального пространства – в 61,9 % (13) случаев и расширение боковых желудочков – в 52,4 % (11) случаев.

В ходе оценки уровня психоневрологического развития с использованием шкалы функциональной диагностики зафиксировано следующее: в возрасте трех месяцев скоррегированного возраста имелось отставание относительно нормы в развитии функции грубой моторики – на 41,7 % и функции тонкой моторики на 50 %, отставание в развитии перцепции на 15 %, уровень довербального развития и социального развития соответствовали возрасту.

В возрасте шести месяцев скоррегированного возраста имелось отставание относительно нормы в развитии функции грубой моторики на 50,0 %, функции тонкой моторики на 50,0 %, отставание в развитии перцепции на 50 %, отставание в уровне довербального развития на 50 %, уровень социального развития соответствовал возрасту. Результаты суммарной оценки уровня психоневрологического развития в возрасте 3 и 6 месяцев скоррегированного возраста представлены в таблице 7.

Таблица 7 – Результаты оценки уровня психоневрологического развития

Психоневрологические функции	Уровень развития относительно нормы, % 3 месяца	Уровень развития относительно нормы, % 6 месяцев	p
Грубая моторика	58,33 (50; 75)	50,0 (35,7; 64,28)	< 0,05
Тонкая моторика	50,0 (50,0; 50,0)	50,0 (33,3; 83,3)	0,56
Перцепция	75 (50,0; 100,0)	50 (50,0; 50,0)	0,05
Довербальное развитие	75 (50,0; 100,0)	50 (50,0; 50,0)	0,12
Социальное развитие	100 (50,0; 100,0)	100 (50,0; 100,0)	0,61
Общая суммарная оценка	62,5 (45,83; 83,33)	53,84 (46,15; 73,07)	0,9

Подавляющее большинство детей основной исследуемой группы явились недоношенными. Известно, что дети, родившиеся преждевременно, подвержены повышенному риску развития двигательных и когнитивных нарушений по сравнению с детьми, родившимися в срок [7].

При сравнении показателей недоношенных детей с нормами психоневрологического развития использовался «скоррегированный возраст». Это возраст от предполагаемой даты родов, а не от фактической даты рождения.

Задержки развития психоневрологических функций в основной исследуемой группе редко были изолированными, то есть задержка развития наблюдалось в одной из функций (грубая моторика, тонкая моторика, перцепция, довербальное развитие или социальное развитие). Чаще наблюдалась общая задержка (присутствовала более чем в двух классах психоневрологического развития).

Заключение

1. Гинекологическая и экстрагенитальная патология отмечена у 97,1 % матерей.
2. Большинство детей были недоношенными.
3. Три четверти пациентов имели экстремально низкую и очень низкую массу тела при рождении.
4. Диагноз врожденная пневмония наблюдалась в анамнезе у 60,0 % (21) пациентов, 20,0 % (7) пациентов имели диагноз врожденный сепсис, инфекция, специфичная для перинатального периода (неуточненная), имела место в 17,14 % (6) случаев. В 1 случае в течение раннего неонатального периода имел место менингоэнцефалит.
5. Психоневрологическое развитие в возрасте 6 месяцев продемонстрировало более выраженное отставание в сравнении с возрастом 3 месяца.
6. Необходимы дальнейшие исследования для более глубокого понимания связи между неонатальными инфекциями и задержкой этапов развития, что позволит разработать эффективные стратегии для минимизации риска и поддержки здоровья новорожденных.

Литература

1. Volpe, J. J. Volpe's neurology of the newborn e-book / J.J. Volpe, T.E. Inder (ed.). – Elsevier Health Sciences, 2024.

2. Melo, A.M. The role of lymphocytes in neonatal encephalopathy / A.M. Melo, N.A. Taher, D.G. Doherty, E.J. Molloy // Brain Behav Immun Health. – 2021 Oct 20;18:100380. – https://doi.org/10.1016/j.bbih.2021.100380. PMID: 34755125; PMCID: PMC8560973.

3. Девялтовская, М.Г. Характеристика структурных изменений головного мозга у недоношенных детей с пре-и перинатальным поражением центральной нервной системы / М.Г. Девялтовская // Журнал Гродненского государственного медицинского университета. – 2020. – Т. 18. – №. 3. – С. 248–252.

4. Basu, S. Elevated plasma and cerebrospinal fluid interleukin-1 beta and tumor necrosis factor-alpha concentration and combined outcome of death or abnormal neuroimaging in preterm neonates with early-onset clinical sepsis / S. Basu [et al.] // Journal of Perinatology. – 2015. – Т. 35. – №. 10. – С. 855–861.

5. Thomas, R. Long-term impact of serious neonatal bacterial infections on neurodevelopment / R. Thomas [et al.] // Clinical Microbiology and Infection. – 2024. – Т. 30. – №. 1. – С. 28–37.

6. Liu, X., Li, H. A systematic review and meta-analysis on multiple cytokine gene polymorphisms in the pathogenesis of periodontitis / X. Liu, H. Li //Frontiers in Immunology. – 2022. – Т. 12. – С. 713198.
7. Комплексный метод диагностики детского церебрального паралича у детей раннего возраста : инструкция по применению № 109-0812 : утв. М-вом здравоохранения 28.11.2012 / сост.: М.Г. Девялтовская, Е.А. Улезко. – Минск, 2013. – 8 с.
8. Spittle, A. Early developmental intervention programs post hospital discharge to prevent motor and cognitive impairments in preterm infants / A. Spittle [et al.] //Cochrane Database of Systematic Reviews. – 2007. – №. 2.

EARLY ONSET NEONATAL INFECTION: PSYCHONEUROLOGICAL DEVELOPMENT OF CHILDREN

Artamonava V.V., Devialtovskaya M. G., Terehkovich N.V.

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

Thirty-five patients with a history of early neonatal infection were observed during the first year of life. A diagnosis of perinatal-specific infection (unspecified) was made in 20.0 % of cases, a history of congenital pneumonia was observed in 82.9 % of patients, and 17.1 % had a diagnosis of congenital sepsis. Psychoneurological development at 6 months of age demonstrated a more pronounced delay compared to 3 months of age.

Keywords: early onset neonatal infection, intrauterine infections, developmental delays, newborns, infants, psychoneurological development of children.

Поступила 30.09.2025

УДК 616.34-072.2
https://doi.org/10.63030/2307-4795/2025.18.P.03

ЭНДОСКОПИЧЕСКАЯ ДИАГНОСТИКА ЦЕЛИАКИИ У ДЕТЕЙ: СОВРЕМЕННЫЕ СТАНДАРТЫ И НОВЫЕ ТЕХНОЛОГИИ

Белявская С.В., Жук С.Н., Жуковская С.Е.

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

Резюме. Целиакия является одной из актуальных проблем в детской гастроэнтерологии. Важность данной тематики обусловлена затрагиванием репродуктивной функции пациентов в будущем, риском аутоиммунных и онкологических заболеваний.

Цель исследования: оценить возможности увеличительной близкофокусной узкоспектральной дуоденоскопии для эндоскопической диагностики целиакии у детей.

Материал и методы. Обследовано 1528 ребенка с хроническим дуоденитом / дуоденопатиями. Проведено эндоскопическое и патоморфологическое исследование биопсий, взятых из стенки двенадцатиперстной кишки. Эндоскопическое вмешательство осуществлялось на стандартном и экспертном видеоэндоскопическом оборудовании. Эндоскопическую оценку атрофии СО ДПК проводили по малым признакам при стандартной эндоскопии и дополнительно по большим признакам при эндоскопии с оптическим увеличением.

Результаты. Из 15939 проведенных детям за 2019–2024 гг. эндоскопических исследований верхних отделов желудочно-кишечного тракта группу с хроническим дуоденитом / дуоденопатией составили 1528 пациентов; в 96 случаев выявлена атрофия

слизистой оболочки двенадцатиперстной кишки, сопряженная с целиакией; у 152 пациентов диагностированы другие причины атрофии слизистой оболочки двенадцатиперстной кишки. 118 детей имели изменения слизистой оболочки по типу желудочной метаплазии, локализовавшаяся в луковице двенадцатиперстной кишки. Точность эндоскопической диагностики атрофии слизистой оболочки двенадцатиперстной кишки при целиакии в белом свете составила 58,6 %. Узкоспектральная эндоскопия с увеличением обеспечила точность диагностики атрофии слизистой оболочки двенадцатиперстной кишки на уровне 96,8 %.

Заключение. Узкоспектральная эндоскопия с оптическим увеличением значительно повышает диагностическую ценность эндоскопического обследования при атрофиях слизистой оболочки двенадцатиперстной кишки.

Ключевые слова: эзофагогастродуоденоскопия, целиакия, слизистая оболочка двенадцатиперстной кишки, атрофия.

Введение. Особенности структурных изменений стенок двенадцатиперстной кишки у детей с хроническими дуоденитами продолжают представлять несомненный интерес для педиатров, детских гастроэнтерологов [1, 2]. «Золотыми стандартами» оценки структурных изменений остаются эндоскопическое вмешательство и патогистологическое исследование биопсийного материала, взятого из различных отделов стенки двенадцатиперстной кишки [3]. Эндоскопические признаки глютеновой энтеропатии весьма не специфичны и зависимы от применяемой эндоскопической техники и используемых видов эндоскопии (волоконно-оптическая, электронно-оптическая, конфокальная, эндомикроскопия).

Целиакия (глютенчувствительная энтеропатия) – иммуноопосредованное, генетически детерминированное системное заболевание, возникающее в ответ на употребление глютена или соответствующих проламинов и характеризующееся развитием атрофической энтеропатии, появлением в сыворотке крови специфических антител и широким спектром глютензависимых клинических проявлений [4]. У больных с целиакией значительно повышен риск аутоиммунных и онкологических заболеваний, что увеличивает ценность своевременной диагностики этого заболевания. Заболевание обычно начинается в раннем детском возрасте – при начале кормления продуктами, содержащими глютен (клейковину). Первый возрастной пик заболеваемости приходится на период от 9 месяцев до 3 лет, второй – на второе-третье десятилетие жизни [5]. В клинической картине в настоящее время преобладают малосимптомные и скрытые формы заболевания, что существенно затрудняет процесс постановки диагноза. Поздняя диагностика значительно увеличивает риск развития серьезных осложнений, таких как бесплодие, остеопороз, неврологические нарушения.

Изначально роль эзофагогастродуоденоскопии в диагностике целиакии сводилась к проведению дуоденальной биопсии. Однако описание эндоскопических признаков, присущих атрофии слизистая оболочки двенадцатиперстной кишки, а также расширение возможностей эндоскопической визуализации привели к значительному повышению роли эндоскопического исследования в диагностике заболеваний, ассоциированных с атрофией слизистой оболочки тонкой кишки в целом и глютеновой энтеропатии в частности [6]. Как и серологическое тестирование, эндоскопическое исследование при подозрении на целиакию следует проводить до начала соблюдения аглютеновой диеты.

Нормальная слизистая оболочка двенадцатиперстной кишки при эндоскопии с величением характеризуется наличием упорядоченно расположенных пальцеподобных или листовидных ворсинок в сочетании с гладкой поверхностью. При использовании узкоспектральной эндоскопии с увеличением получается четкое изображение признака «светящаяся голубая кромка» в крае ворсинок и изображение капиллярной сети внутри ворсинок [7]. Реальное нормальное эндоскопическое изображение слизистой оболочки двенадцатиперстной кишки в максимальном увеличении в узкоспектральном режиме отражено на рисунке1.

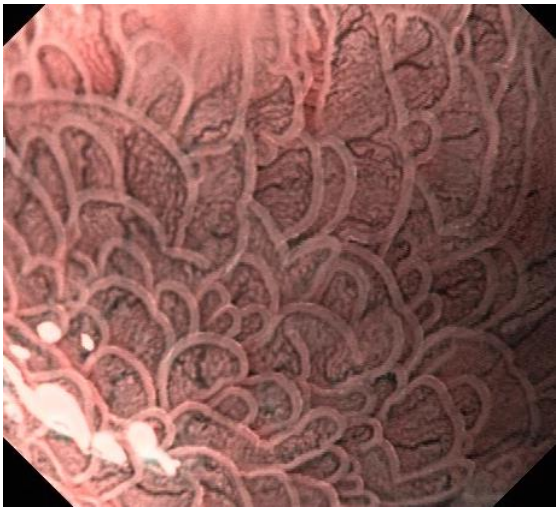


Рисунок 1 – Изображение максимального увеличения нормальной слизистой двенадцатиперстной кишки

Атрофия слизистой оболочки двенадцатиперстной кишки представляет собой состояние, при котором происходит истончение и повреждение слизистой оболочки двенадцатиперстной кишки. Специфической эндоскопической картины целиакии не существует и диагностический поиск направлен на выявление и определение степени атрофии слизистой оболочки тонкого кишечника.

Повысить диагностическую ценность эндоскопии у пациентов с целиакией стало возможным с использованием современных эндоскопов, имеющих высокую разрешающую способность, а также путем применения специальной техники визуализации ворсинок [8].

Различная степень атрофии слизистой оболочки двенадцатиперстной кишки у детей выявляется не только при целиакии, а имеет место и при лямблиозе, пептическом HP-ассоциированном активном криптдеструктивном дуодените, аутоиммунной энтеропатии, белок-индуцированной энтеропатии у детей, эозинофильном гастроэнтерите, болезни Крона, цитомегаловирусном энтерите, болезни трансплантант-против-хозяина, микроспарадиозе, коллагенозной спру, ассоциированной с энтеропатией Т-клеточной лимфоме, наследственных ферментопатиях [9]. Но наиболее частой причиной клинически значимого морфологического изменения СО ДПК является глютеновая энтеропатия. Это самое частое заболевание, диагностируемое при дистальной дуоденальной биопсии. Представления о распространенности целиакии за последние полвека существенно изменились. Эксперты Всемирной организации гастроэнтерологов используют образ айсберга в отношении эпидемиологии целиакии. Скрининг, проведенный у 17201 школьника Италии в возрасте от 6 до 15 лет, выявил целиакию с частотой 1:184, при этом соотношение диагностированных и недиагностированных случаев заболевания было 1 к 7 [10].

Цель работы – оценить возможности увеличительной близкофокусной узкоспектральной дуоденоскопии для эндоскопической диагностики целиакии у детей.

Материалы и методы. Проведено гастроэнтерологическое обследование 1528 пациентов (795 мальчиков и 733 девочек) с диагнозом хронический дуоденит / дуоденопатия с 2019 по 2025 годы. Средний возраст пациентов 11,5±0,3 лет. Всем больным выполнялась эзофагогастродуоденоскопия с прицельной биопсией слизистой оболочки двенадцатиперстной кишки. Эндоскопическое вмешательство осуществлялось на стандартном и экспертном видеоэндоскопическом оборудовании с биопсией слизистой оболочки луковицы (по 2 фрагмента) и постбульбарного отдела ДПК (2–3 фрагмента) – 98,0 % в амбулаторных условиях под местной анестезией и в 2,0 % в условиях стационара под внутривенной седацией. Морфологическое исследование биоптатов слизистой оболочки двенадцатиперстной кишки проводилась в государственном учреждении здравоохранения «Минское городское клиническое паталогоанатомическое бюро», в отделении патологии детского возраста. Биопсийный материал фиксировали в 10 %-ном нейтральном забуференном формалине и подвергали стандартной проводке с заливкой

в парафин. Из данных блоков готовили срезы толщиной 3 мкм, окрашивали гемотоксилином и эозином и использовали для гистологического исследования, в случаях атрофии слизистой оболочки двенадцатиперстной кишки дополнительно проводились иммуногистохимические исследования.

Из числа 1528 пациентов группу детей с атрофией слизистой оболочки двенадцатиперстной кишки составили 248 случаев, из них с целиакией составили 96 больных. Именно в этой группе сравнивались диагностические возможности стандартного видеоэндоскопического изображения в белом свете, полученного у 52 детей (54,17 %) на Olympus GIF 150, 150N и экспертного высокоразрешающего узкоспектрального в режиме NBI изображения и оптического увеличения Dual Focus у 44 детей (45,83 %) с использованием системы Evis EXERA III. Эндоскопическую оценку атрофии СО ДПК проводили по малым признакам (отсутствие либо снижение циркулярных складок, их фестончатость, видимый сосудистый рисунок, мозаичный рисунок СО) при стандартной эндоскопии и дополнительно по большим признакам (отсутствие или укорочение ворсинок и видимые интраэпителиальные каппиляры) при эндоскопии с оптическим увеличением. Для оценки степени атрофии целиакии при эндоскопии увеличением использовалась Z-шкала [11].

Статистистическая обработка результатов осуществлялась с использованием программных пакетов STATISTICA 6.1 и MedCalc Version 11.6.0.

Результаты. Из 15939 проведенных детям за 2019–2024 гг. эндоскопических исследований верхних отделов желудочно-кишечного тракта выявлено 96 случаев атрофии слизистой оболочки двенадцатиперстной кишки (средний возраст 8,71 (95 % ДИ 7,40–10,02); м 40,7 %, д 59,3 %), сопряженных с целиакией; 152 пациентов с другими причинами атрофий СО ДПК (средний возраст 11,43 (95 %ДИ 9,91–12,96); м 52,05 %, д 47,95 %). 118 детей имели изменения СО по типу желудочной метаплазии, локализовавшуюся в луковице ДПК.

Группу из 152 детей в основном (90,13 % – N137) составили пациенты с пептическим криптдеструктивным дуоденитом, у которых, как правило, выявлялась и желудочная метаплазия луковицы двенадцатиперстной кишки (86,13 % – N118). Другими малочисленными причинами атрофии СО ДПК из группы 152 детей являлись: 4 случая с Болезнью Крона, 2 случая с аутоиммунной энтеропатией, 1 случай белок-индуцированной энтеропатии у детей, 3 случаев с эозинофильным гастроэнтеритом, 2 случая с цитомегаловирусным эгастродуоденитами, 1 случай атрофии СО ДПК на фоне лямблиоза, 1 случай болезни трансплантат-против-хозяина. Данные по количеству обследованных пациентов и выявленных изменениях в ДПК отражены в таблице 1.

Таблица 1 – Число пациентов с дуоденитами/дуоденопатиями, в том числе атрофическими, среди обследуемых детей эндоскопического отделения за 6 лет наблюдения

Годы	Количество ЭГДС у детей	Число детей				Распространенность целиакии у детей
		с дуоденитами / дуоденопатией	с целиакией N %	с атрофией ДПК N % (не целиакия)	желудочная метаплазия СО луковицы ДПК N %	
2019	2489	352 (14,14 %)	19 (0,76 %)	37 (1,49 %)	15 (0,60 %)	1:131
2020	2771	235 (8,48 %)	21 (0,76 %)	30 (1,08 %)	15 (0,54 %)	1:131
2021	3213	260 (8,09 %)	18 (0,56 %)	34 (1,06 %)	9 (0,28 %)	1:178
2022	2714	202 (7,44 %)	7 (0,26 %)	20 (0,74 %)	16 (0,59 %)	1:388
2023	2609	243 (9,31 %)	13 (0,50 %)	20 (0,77 %)	31 (1,19 %)	1:200
2024	2143	236 (11,01 %)	18(0,84 %)	11(0,51 %)	32 (1,49 %)	1:119
Всего	15939	1528 (9,59 %)	96 (0,60 %)	152(0,95 %)	118 (0,74 %)	1:166

В рамках проведенной работы оценивалась распространенность целиакии среди детских пациентов эндоскопического отделения за 2019–2024 гг. Из таблицы 1 следует, что средняя частота выявления детской целиакии составляет 0,60 %, средняя распространенность целиакии у детей получилась на уровне 1:166, что сопоставимо с общеизвестными данными. Так, распространенность целиакии в общей популяции составляет 1:133, у симптоматических детей 1:322, у взрослых 1:100 – 1:250 [9, 10, 12].

Преобладающим показанием для направления на эзофагогастродуоденоскопию «по программе целиакия» у детей являлись дефицит массы тела, белково-энергетическая недостаточность, низкорослость – 54 детей из 96 (56,25 %). Другие направительные диагнозы включали в себя сахарный диабет 1 типа, железодифицитную анемию, болезнь Дауна, родственники больных целиакией, а также абдоминальная боль и персистирующая диарея, мезентериальная лимаденопатия, повышение серологических маркеров целиакии.

Наиболее часто встречающимися эндоскопическими признаками атрофии при стандартной эзофагогастродуоденоскопии при целиакии у детей были мозаичный рисунок слизистой оболочки двенадцатиперстной кишки и фестончатость складок, а при высокоразрешающей узкоспектральной ЭГДС с оптическим увеличением – уменьшение размера, уплощение ворсин. На рисунке 2 продемонстрирована разница в визуализации эндоскопических признаков атрофии слизистой оболочки двенадцатиперстной кишки в зависимости от разрешения эндоскопического изображения.

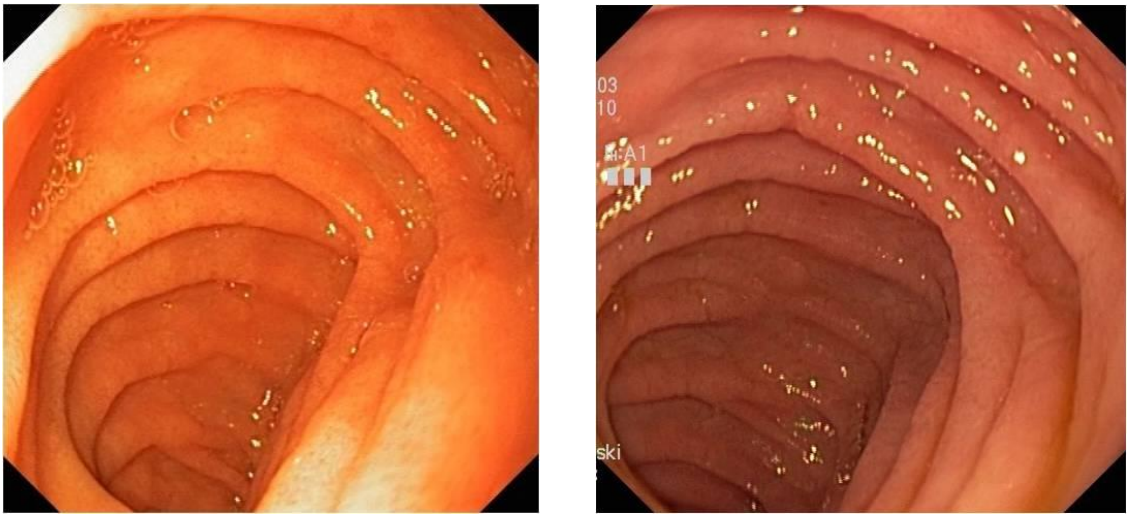


Рисунок 2 – Данные фото, сделаны у одного пациента, первая на аппаратуре среднего класса, вторая высокого разрешения без оптического увеличения, иллюстрируют разницу между классами оборудования, так как на второй отчетливо определяются макропризнаки атрофии

Точность эндоскопической диагностики атрофии слизистой оболочки двенадцатиперстной кишки при целиакии в белом свете составила 58,6 %. Узкоспектральная эндоскопия с увеличением обеспечила точность диагностики атрофии слизистой оболочки двенадцатиперстной кишки на уровне 96,8 %. Распределение выраженности выявленной атрофии по степеням в группе пациентов (N44) с эндоскопией с увеличением по Z-шкале сложилась следующим образом: Z1 (без атрофии) – 9 %, Z2 (уплощенные ворсинки) – 30 %, Z3 (значительно уплощенные ворсинки с гребнями и ямками) – 42 %, Z4 (плоская слизистая оболочка) – 19 %. Гистологическое исследование подтвердили диагноз у 98 % детей. Вероятность гистологического подтверждения целиакии была выше при взятии 3 и более ориентированных биоптатов на целлюлозные фильтры. Гистологическая оценка степени атрофии слизистой оболочки двенадцатиперстной кишки по Marshh-Oberhuber [13, 14, 15] коррелировала с распределением пациентов по эндоскопической Z-шкале: Z1 – Marsh I, II, Z2 – Marsh IIIA, Z3 – Marsh IIIB и Z3– Marsh IIIC [16, 17]. Различная степень атрофии ворсинок двенадцатиперстной кишки при узкоспектральной эндоскопии с увеличением показаны на рисунке 3.

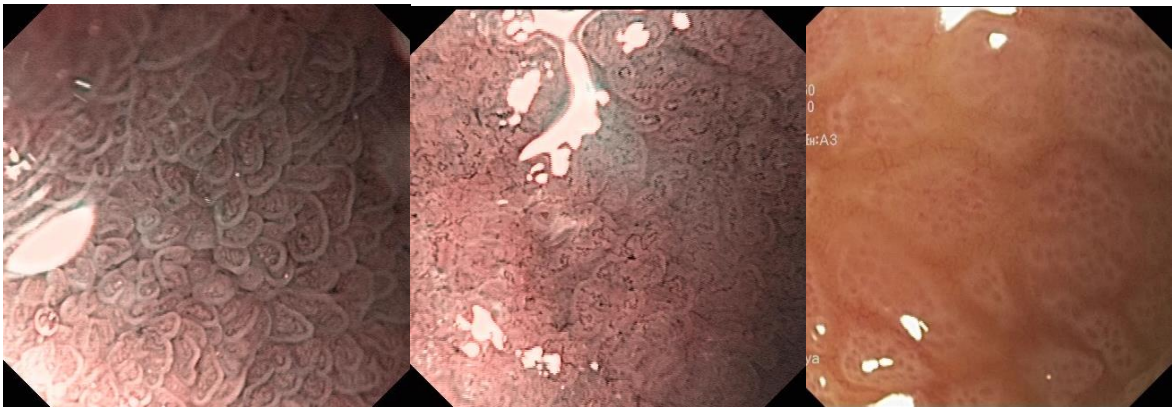


Рисунок 3 – Различная степень атрофии (Z2, Z3, Z4) ворсинок двенадцатиперстной кишки

Заключение. Распространенность целиакии у детей составила 1:166 по результатам эндоскопических исследований верхних отделов желудочно-кишечного тракта в РНПЦ «Мать и дитя» Республики Беларусь за 2019–2024 гг. Новые технологии в эндоскопии значительно повышают диагностическую ценность эзофагогастродуоденоскопии при выявлении атрофии слизистой оболочки двенадцатиперстной кишки. Так, узкоспектральная эндоскопия с оптическим увеличением позволяет четко визуализировать ворсинки дуоденальной слизистой оболочки, определять их наличие/отсутствие, градировать изменение их формы, размеров, определить очаги атрофии, что значительно повышает возможности диагностики целивкии у детей.

Литература

1. Сапожников, В.Г. Особенности морфологических изменений слизистой оболочки при хроническом хеликобактерассоциированном гастродуодените у детей / В.Г. Сапожников // Эксперементальная и клиническая гастроэнтерология. – 2018. – № 1. – С. 33–37.
2. Маев, И.В. Хронический дуоденит: Учебное пособие / И.В. Маев, А.А. Самсонов. – М.: ГОУ ВУНМЦ МЗ и СР РФ, 2005. – 160 с.
3. Гастроэнтерология: Клинические рекомендации / Под ред. В.Т. Ивашкина. 2-е изд., исп. и доп. – М.: ГЭО-ТАР-Медиа, 2009. – С. 32–34.
4. Парфенов, А.И. Всероссийский консенсус по диагностике и лечению целиакии у детей и взрослых / А.И. Парфенов [и др.] // Терапевтический архив. – 2017. – № 3. – С.94–107.
5. Аруин, Л.И. Морфологическая диагностика болезней желудка и кишечника / Л.И. Аруин, Л.Л. Капуллер, В.А. Исаков. – М., «Триада-Х», 1998. – 496 с.
6. Rubio-Tapia, A. ACG Clinical Guidelines: Diagnosis and Management of Celiac Disease / A. Rubio-Tapia, I.D. Hill, C.P. Kelly, A.H. Calderwood, J.A..Murray // Am J Gastroenterol. – 2013; 108:656–676.
7. Cohen, J. Advanced Digestiv Endoscopy / J. Cohen. –Tokyo, 2007. – 318p.
8. Целиакия у детей. Клинические рекомендации. – М: МЗ РФ. – Т1. – 2016.
9. Белявская, С.В. Распространенность целиакии и возможности современной эндоскопической диагностики атрофии слизистой оболочки двенадцатиперстой кишки у детей / С.В. Белявская, А.Л. Бакаш // Эндоскопия – будущее медицины : сборник материалов конференции. 15-я Юбилейная научно-практическая конференция 28-30.03.2024. – С. 382–384.
10. Саванович, И.И. Целиакия у детей и подростков: учеб-метод. пособие / И.И. Саванович; БГМУ. – Минск, 2008. – 34 с.
11. Badreldin, R. How good is zoom endoscopy for assessment of villous atrophy in celiac disease? / R. Badreldin, P. Barrett, D.A. Wooff [et al.] // Endoscopy. – 2005. – 37(10). – P. 994–998.
12. Guideline for the Diagnosis and Treatment of Celiac Disease in Children: Recommendations of the North American Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition. – JPGN 40:1–19, 2005.
13. Marsh, M.N. Mucosal pathology in gluten sensitivity / Michael N. Marsh, editor // Coeliac Disease. – Oxford: Blackwell Scientific Publications. – 1992:136–191
14. Oberhuber, G. The histopathology of coeliac disease: time for a standardized report scheme for pathologists / G. Oberhuber, G. Granditsch, H. Vogelsang // Eur J Gastroenterol Hepatol. – 1999. –11 (10): 1185–94
15. Кузин, М.Н. Биопсия в эндоскопии верхних отделов желудочно-кишечного тракта: учебно-методическое пособие / М.Н. Кузин [и др.]. – Нижний Новгород., Нижгма, 2016. – 195 с.

16. Атлас эндоскопии пищеварительного тракта: возможности высокого разрешения и изображения в узком спектре / под ред. Дж. Коэна. – М., «Логосфера», 2012. – 343 с.
17. Klaus, F.R. Atlas of Gastrointestinal Endoscopy and Related Pathology / F.R. Klaus [et al.]. – 2nd ed. – Blackwell Science, 2002. – 538 p.

ENDOSCOPIC DIAGNOSTICS OF CELIAC DISEASE IN CHILDREN: MODERN STANDARDS AND NEW TECHNOLOGIES

Belyavskaya S.V., Zhuk S.N., Zhukovskaya S.E.

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

Celiac disease is one of the actual problems in pediatrics gastroenterology. The importance of this topic is due to the impact of the patient's reproductive function in the future, the risk of autoimmune and oncological diseases.

Goal of reseach. To evaluate the possibilities of increasing close-focus narrow-band duodenoscopy for endoscopic diagnostics in children.

Material and methods: 1528 children with chronic duodenitis / duodenopatyes were examined. Endoscopic and pathomorphological examination of biopsies taken from the wall of the duodenum was performed. Endoscopic intervention was performed using standard and expert videoendoscopic equipment. Endoscopic assessment of duodenal mucosa atrophy was performed based on minor signs using standard endoscopy and, additionally, based on major signs using endoscopy with optical magnification.

Resuits. Of the 15939 endoscopic examinations of the upper gastrointestinal tract performed on children in 2019–2024, the group with chronic duodenitis/duodenopathy consisted of 1528 patients. In 96 cases, atrophy of the duodenal mucosa associated with celiac disease was detected; other causes of atrophy of the duodenal mucosa were diagnosed in 152 patients. 118 children had changes in the mucosa according to the type of gastric metaplasia, localized in the duodenal bulb. The accuracy of endoscopic diagnosis of duodenal mucosa atrophy in celiac disease in white light was 58.6 %. Narrow-band endoscopy with magnification provided the accuracy of diagnosis of duodenal mucosa atrophy at the level of 96.8 %.

The conclusion. Narrow-band endoscopy with optical magnification significantly increases the diagnostic value of endoscopic examination for atrophy of the duodenal mucosa.

Keywords: esophagogastroduodenoscopy, celiac disease, duodenal mucosa, atrophy.

Поступила 21.08.2025

УДК 616.24-008.4-053.13:615.357
https://doi.org/10.63030/2307-4795/2025.18.P.04

СТЕРОИДНАЯ ПРОФИЛАКТИКА РЕСПИРАТОРНОГО ДИСТРЕССА ПЛОДА: ВЛИЯНИЕ НА КЛИНИКО-ЛАБОРАТОРНЫЙ СТАТУС НЕДОНОШЕННЫХ НОВОРОЖДЕННЫХ

Бойдак М.П.[1, 2], Прилуцкая В.А.[1], Васильев С.А.[2], Пристром И.Ю.[1, 2], Король-Захаревская Е.Л.[1, 2]

[1] Учреждение образования «Белорусский государственный медицинский университет», [2] Государственное учреждение «Республиканский научно-практический центр «Мать и дитя», Минск, Республика Беларусь

Резюме. Цель – оценка влияния антенатальной профилактики респираторного дистресса (РДС) глюкокортикостероидами на клинико-лабораторные показатели и исходы у недоношенных новорожденных.

Методы. Обследовано 111 недоношенных детей с гестационным возрастом 26–28 недель в РНПЦ «Мать и дитя» в 2023–2025 гг.

Результаты. Установлено, что 84 %детей рождено путем кесарева сечения. У недоношенных пациентов, получивших антенатальную стероидную профилактику, были статистически значимо более высокие показатели по шкале Апгар, меньшие длительность терапии в реанимации, необходимость в ИВЛ, потребность в введении сурфактанта и вазопрессорной поддержке. У детей без профилактики или с неполным курсом отмечены более ранняя необходимость интубации и более тяжелое состояние при рождении. У пациентов, получивших полный курс профилактики, уровень тромбоцитов в первые сутки был ниже, однако к третьим суткам показатели были выше, чем у групп без или неполного курса профилактики. Среди пациентов с проведенным курсом антенатальной профилактики реже диагностирован некротический энтероколит.

Заключение. Оптимальным сроком завершением курса являлось 72 часа и более до момента родоразрешения (AUC 0,734, p<0,001, Se 74,4 %, Sp 70,6 %), что обеспечивало значимое снижение регистрации бронхолегочной дисплазии.

Ключевые слова: глюкокортикостероиды, новорожденные, недоношенность, антенатальная профилактика, респираторный дистресс-синдром, преждевременный разрыв плодных оболочек.

Введение. Респираторный дистресс-синдром (РДС) у недоношенных новорожденных остается одной из наиболее острых и опасных проблем неонатологии, значительно влияя на их выживаемость и качество жизни. Основной причиной развития РДС является недостаточность сурфактанта – вещества, обеспечивающего стабильность альвеолярных стенок, функционирование легких и эффективный газообмен. В последние годы особое внимание уделяется профилактическим стратегиям, направленным на снижение риска развития этого тяжелого состояния [1]. В практике современной перинатальной медицины широко применяется профилактическое использование стероидов для повышения зрелости легких плода. Введение кортикостероидов в перинатальный период, особенно в преддверии родов, позволяет значительно снизить выраженность респираторных симптомов у недоношенных детей, а также улучшить их клинико-лабораторный статус [2, 3]. Несмотря на очевидные преимущества, вопросы оптимальных схем, времени и показаний к применению стероидов остаются предметом активных исследований. Важным аспектом является влияние стероидной профилактики на клинико-лабораторный статус недоношенных новорожденных, что может иметь значение для оценки эффективности терапии и прогнозирования исходов [4, 5].

Цель работы – изучение влияния стероидной профилактики на клинико-лабораторные показатели у недоношенных новорожденных детей для определения ее роли в улучшении их состояния и исходов.

Материалы и методы исследования. Проведено клинико-лабораторное обследование 111 детей раннего неонатального периода, родившихся в РНПЦ «Мать и дитя» и получавших лечение в отделении анестезиологии, реанимации (с палатами для новорожденных детей) в октябре 2023 – мае 2025 года. Гестационный возраст (ГВ) обследованных пациентов составил 27 (26–28) недель, масса тела при рождении (МТ) − 940 (800–1100) грамм. При распределении по половому признаку было 70 (63 %) пациентов мужского пола и 41 (37 %) – женского пола. Критерии включения: рождение и оказание медицинской помощи пациенту в неонатальном периоде в РНПЦ «Мать и дитя»; рождение от одноплодной самостоятельно наступившей беременности; письменное информированное согласие законного представителя ребенка. Критерии исключения: наличие выявленных множественных врожденных пороков развития, генетических синдромов, водянки плода и новорожденного, наследственных метаболических нарушений обмена веществ.

Новорожденные дети были разделены на 4 группы: группа 1 (Гр1, n=50) – недоношенные новорожденные, антенатально получившие не менее 1 полного курса глюкокортикостероидами, законченного более чем за 3-е суток до рождения (144 (96–228) часов), группа 2 (Гр2, n=19), дети с законченным курсом глюкокортикостероидов менее чем за 3-е суток до рождения (48 (46–48) часов), группа 3 (Гр3, n=10) – пациенты

с незаконченным курсом антенатальной профилактики РДС, группа 4 (Гр4, n=32) – курс профилактики ГКС не был проведен. За полностью проведенный курс антенатальной стероидной профилактики считалось суммарное введение беременной не менее 24 мг дексаметазона.

В рамках исследования проанализированы основные лабораторные параметры и клинические показатели у новорожденных, получавших профилактическую терапию. Антропометрические данные исследуемых групп оценивались в виде массы и длины тела, окружности головы и груди, а также их производных (индекс массы тела, массо-ростовой индекс, перцентили, Z-score). Оценка проводилась с учетом гестационного возраста и пола пациентов на основании нормативов Intergrowth-21st. Тяжесть состояния оценивалась на основе данных клинической картины и физикального осмотра, результатов лабораторных и инструментальных методов диагностики, проводимой терапии и исхода оказываемой медицинской помощи.

Статистическую обработку материала проводили с использованием лицензионных статистических программ Microsoft Excel, MedCalc. Количественные показатели представлены в виде медианы (Me) и размаха (Q25–Q75). Для сравнения нескольких независимых выборок использовали непараметрический критерий Краскела – Уолиса (H), качественных показателей в группах – критерий Хи-квадрат Пирсона (χ^2). Анализ эффективности профилактики РДС проводили с помощью метода ROC-анализа и построением ROC-кривых с вычислением AUC, оценкой чувствительности (Se) и специфичности (Sp). Статистически значимыми принимали различия при $p<0,05$.

Результаты и их обсуждение. В 84 % случаев родоразрешение во всех группах было выполнено методом экстренного кесарева сечения по показаниям матери и плода, в 3 % – родоразрешение через естественные родовые пути, в 13 % – кесарево сечение было плановое. Анализ безводного промежутка в исследуемых группах новорожденных показал статистически значимое увеличение длительности преждевременного разрыва плодных оболочек в Гр1 (72 (0–177) часов) и Гр2 (72 (48–96) часов) в сравнении с Гр3 (36 (3–48) часов) и Гр4 (5 (0–48) часов), что закономерно связано с более ранним началом назначения курса стероидной профилактики РДС беременной ввиду наличия явной угрозы преждевременных родов (H=13,48; p=0,004).

Среди пациентов отмечены статистически значимые различия по ГВ: Гр1 – 28,0 (27,0–28,4), Гр2 – 27,0 (25,8–28,3), Гр3 – 26,5 (25,1–27,2), Гр4 – 26,0 (25,2–27,0) недель (H=21,96; p<0,0001). Выявлены различия по МТ между недоношенными Гр1 против Гр2 и Гр4: 990 (900–1195) г против 850 (745–990) г и 845 (695–996) г (H=13,86; p=0,003). Остальные антропометрические показатели (окружность головы, окружность груди) и их производные (индекс массы тела, массо-ростовой индекс. z-баллы; перцентили) статистических различий не имели.

Данные клинического состояния после рождения и последующей проводимой терапии продемонстрировали статистически значимые отличия в группах детей, получивших минимум один полный курс стероидной профилактики РДС антенатально (Гр1 и Гр2) по количеству баллов, полученных при рождении по шкале Апгар (p=0,001), длительности койко-дней в отделении реанимации (p<0,001), количеству дней нахождения на ИВЛ (в т. ч. ВЧОВЛ) (p=0,004), а также длительности проведения инотропной и вазопрессорной поддержки (p=0,036) и суммарной дозы эндотрахеально введенного сурфактанта (мг/кг) (p=0,037) в сравнении с группами детей с незавершенным (Гр3) или вовсе не проведенным (Гр4) антенатальным курсом профилактики РДС. Пациенты из Гр3 и Гр4 чаще нуждались в более ранней интубации и переводе на ИВЛ, более высоком уровне кислорода при оказании первичной реанимационной помощи, однако статистически различий получено не было. Среди пациентов Гр2 в сравнении с другими группами наблюдается более длительный период нахождения на CPAP-поддержке, однако в большинстве это обусловлено ранней экстубацией в сравнении с Гр3 и Гр4 (p=0,016) (таблица 1).

Таблица 1 – Данные клинического статуса и проводимой терапии в исследуемых группах недоношенных новорожденных детей, Me (Q1–Q3), абс. ч./ %

Показатели	Недоношенные новорожденные дети				Статистическая значимость различий
	Группа 1 n=50	Группа 2 n=19	Группа 3 n=10	Группа 4 n=32	
Оценка по шкале Апгар на 1 мин, балл	6 (6–8)	6 (6–6)	6 (5–7)	6 (4–6)	H=16,09 p=0,001
Потребность в CPAP/ИВЛ, %	84/16	74/26	64/36	60/40	χ^2=8,45, p>0,05
Стартовый FiO2, %	30 (30–40)	30 (30–40)	35 (30–40)	40 (30–40)	H=2,13, p=0,545
Суммарная доза введенного сурфактанта, мг/кг	222 (201–295)	245 (204–344)	254 (202–280)	284 (212–345)	H=8,53 p=0,037
Длительность госпитализации в ОАиР (с ПНД), койко-день	29 (14–42)	42 (32–71)	45 (43–49)	45 (32–62)	H=15,52, p<0,001
Длительность ИВЛ, койко-день	7 (3–13)	7 (5–25)	25 (7–32)	22 (10–40)	H=13,12, p=0,004
Длительность CPAP, койко-день	10 (5–18)	20 (13–27)	15 (5–31)	13 (7–21)	H=10,31, p=0,016
Максимальный уровень FiO2 за период лечения, %	40 (35–63)	60 (35–85)	68 (46–100)	60 (40–100)	H=5,73, p=0,126
Длительность кардиотонической терапии, сутки	3 (1–5)	3 (2–6)	2 (2–5)	4 (3–7)	H=8,56 p=0,036

На основании клинико-лабораторных данных внутриутробное инфицирование (шифры по МКБ-10: P23; P36; P39.9) было установлено в 82 % случаев в Гр1, Гр2 – у 89 % новорожденных, в Гр3 и Гр4 у всех пациентов был выставлен диагноз внутриутробного инфицирования (χ^2=8,45; p<0,05).

При анализе влияния применения дексаметазона в антенатальный период (с целью профилактики РДС у плода и новорожденного) на лабораторные показатели недоношенных новорожденных в общем анализе крови в 1-е сутки жизни выявлено статистически значимое снижение уровней тромбоцитов в Гр2 173 (152–213) × 10^9/л против 223 (199–274) × 10^9/л в Гр1, 264 (230–277) × 10^9/л в Гр3 и 207 (173–273) × 10^9/л в Гр4 (H=14,06; p=0,003). На 3-е сутки в Гр1 уровни тромбоцитов были выше (257 (192–322) × 10^9/л) в сравнении с Гр2 (194 (144–273) × 10^9/л), Гр3 (215 (166–247) × 10^9/л) и Гр4 (143 (105–230) × 10^9/л) (H=17,55; p=0,001), а также различия эритроцитарных индексов (RDW, H=10,01, p=0,024; MCH, H=11,01, p=0,012) в группе недоношенных без проведенной профилактики (Гр4) в сравнении с Гр1 и Гр2: 17,4 (14,9–20,0) % и 35,0 (32,9–37,1) пг против 15,3 (11,7–16,1) % и 37,6 (35,8–38,8) пг, 15,2 (10,5–16,8) % и 37,9 (35,2–40,8) пг.

Анализ биохимических показателей выявил снижение уровня сывороточного альбумина в Гр4 (27 (24–29) г/л) в сравнении с Гр1 (30 (28–32) г/л) и Гр2 (30 (27–32) г/л) в 1-е сутки жизни (H=8,92; p=0,030), а также повышение уровней мочевины (13,4 (10,9– 15,0) ммоль/л) и креатинина (112,0 (90,5–124,0) мкмоль/л) сыворотки крови у новорожденных Гр3 в сравнении с остальными группами недоношенных младенцев к 3-м суткам жизни (H=9,50; p=0,025 и H=10,64; p=0,014 соответственно).

При исследовании показателей кислотно-основного состояния отмечено повышение уровня лактата в Гр3 (3,2 (2,1–4,0) ммоль/л) и Гр4 (3,1 (3,0–4,0) ммоль/л), однако

статистически значимых различий данных среди пациентов групп наблюдения получено не было (H=3,72; p=0,431).

С целью оценки последствий влияния стероидной профилактики во время беременности на соматические осложнения крайне незрелых недоношенных новорожденных изучены данные ультразвукового исследования брюшной полости, нейросонографии, эхокардиографии (ЭхоКГ). Установлено, что частота развития некротического энтероколита (НЭК) была выше в группах, где антенатальная профилактика была не закончена (Гр3) или не проводилась (Гр4), статистически значимого различия выявленных поражений ЦНС (внутрижелудочковые кровоизлияния (ВЖК), лейкомаляция), а также изменений в ЭхоКГ (наличие гемодинамически значимого открытого артериального протока (ГЗОАП) и др.) в исследуемых группах детей обнаружено не было (таблица 2).

Таблица 2 – Частота развития НЭК, поражений ЦНС (ВЖК, лейкомация) и функционирования ГЗОАП в исследуемых группах недоношенных новорожденных детей, абс. ч./ %

Показатель	Недоношенные новорожденные дети				Статистическая значимость различий
	Группа 1 n=50	Группа 2 n=19	Группа 3 n=10	Группа 4 n=32	
НЭК 1а-3б ст.	4/8	4/21	4/40	13/40	χ^2=14,17, p<0,01
Поражение ЦНС (ВЖК, лейкомация)	15/30	6/32	4/40	12/38	χ^2=0,83, p>0,05
ГЗОАП	31/62	12/63	8/80	23/72	χ^2=2,05, p>0,05

Оценка потенциального влияния антенатальной профилактики респираторного дистресса на формирование БЛД в исследуемой группе детей установила, что у детей, которым был завершен минимум 1 курс профилактики, реже регистрировались случаи развития БЛД: Гр1 – 56 % (n=26) и Гр2 – 74 % (n=26) в сравнении с детьми, где курс был не завершен или не проводился: Гр3 – 90 % (n=9), Гр4 – 91 % (n=29), (χ^2=19,09, p<0,001).

С целью определения наиболее оптимальной тактики проведения гормональной терапии РДС во время беременности был проведен анализ эффективности срока окончания курса и формирования БЛД у недоношенных новорожденных, как фактора, обусловленного сохраняющейся необходимости респираторной поддержки, ввиду в т. ч. незрелости легочной ткани, тяжелого РДС – установлено, что оптимальным сроком завершением курса является ≥72 часа до момента родоразрешения (AUC 0,734 (95 % ДИ 0,642–0,813), p<0,001; Se=74,4 %, Sp=70,6 %) (рисунок 1).

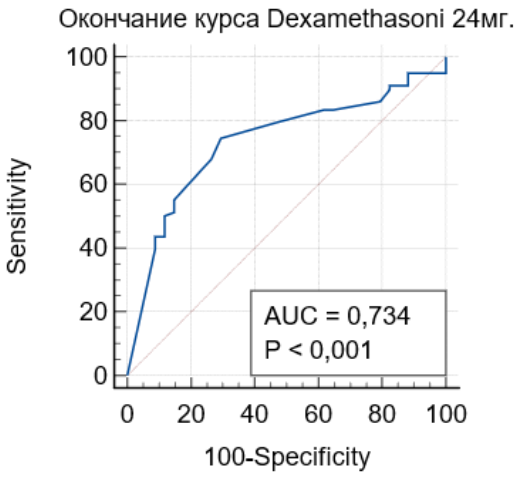


Рисунок 1 – ROC-кривая определения оптимального срока завершения антенатальной профилактики РДС плода и новорожденного

Заключение. Антенатальная стероидная профилактика РДС у недоношенных значимо улучшала их клинико-лабораторный статус и снижала необходимость респираторной поддержки и более тяжелой интенсивной терапии. В группах, получивших минимум один полный курс дексаметазона, установлены более высокие значения по шкале Апгар при рождении (p=0,001), сокращение сроков пребывания в реанимации (p<0,001) и на ИВЛ (p=0,004), пациенты нуждались в меньшем количестве введенного сурфактанта (p=0,037) и длительности коррекции гемодинамического статуса (p=0,036), что безусловно снижает затраты при выхаживании данной категории пациентов. Введение глюкокортикостероидов беременным менее чем за 72 часа до родоразрешения ассоциировано со снижением уровня тромбоцитов в первые сутки жизни новорожденных (p=0,003). В группе недоношенных пациентов от матерей с полным курсом стероидной профилактики установлено снижение частоты НЭК при последующем выхаживании (p<0,01) в сравнении с новорожденными, где профилактика была проведена не полностью или отсутствовала. Установлено, что оптимальным сроком завершением курса является 72 часа и более до момента родоразрешения (AUC 0,734 (95 % ДИ 0,642–0,813), p<0,001, Se 74,4 %, Sp 70,6 %), что обеспечивало значимое снижение регистрации бронхолегочной дисплазии. Полученные результаты подтверждают значимость антенатальной гормональной профилактики для оптимизации долгосрочных исходов при оказании медицинской помощи у недоношенных новорожденных детей.

Литература

1. Sweet, D.G. European consensus guidelines on the management of respiratory distress syndrome: 2022 Update / D.G. Sweet, V.P. Carnielli, G. Greisen [et al.] // Neonatology. – 2023. – Vol. 120. – № 1. – P. 3–23. – https://doi.org 10.1159/000528914.

2. Устинович, Ю.А. Современный подход к профилактике и лечению респираторного дистресс-синдрома у новорожденных / Ю.А. Устинович, И.В. Ломская // Репродуктивное здоровье. Восточная Европа. – 2024. – Т. 14. – № 5. – С. 704–721. – https://doi.org 10.34883/PI.2024.14.5.014.

3. Antenatal corticosteroids: a reappraisal of the drug formulation and dose / A.H. Jobe, M. Kemp, A. Schmidt [et al.] // Pediatr Res. – 2021 – Vol. 89. – № 2. – P. 318–325. – https://doi.org 10.1038/s41390-020-01249-w.

4. Ninan K. Evaluation of long-term outcomes associated with preterm exposure to antenatal corticosteroids: a systematic review and meta-analysis / K. Ninan, S.K. Liyanage, K.E. Murphy [et al.] // JAMA Pediatr. – 2022. – Vol. 176. – № 6. – Art. e220483. – https://doi.org 10.1001/jamapediatrics.2022.0483.

5. Прилуцкая, В.А. Влияние антенатального применения кортикостероидов на клинико-лабораторные показатели недоношенных детей / В.А. Прилуцкая, Т.А. Деркач, О. Я. Свирская // Репродуктивное здоровье. Восточная Европа. – 2020. – Т. 10. – № 5. – С. 588–597. – https://doi.org 10.34883/PI.2020.10.5.006.

STEROID PROPHYLAXIS OF FETAL RESPIRATORY DISTRESS: IMPACT ON THE CLINICAL AND LABORATORY STATUS OF PREMATURE NEWBORNS

Boidak M.P.[1, 2], Prylutskaya V.A.[1], Vasiliev S.A.[2], Prystrom I.Yu.[1, 2], Korol-Zakharevskaya E.L.[1, 2]

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

The objective of the study is to assess the impact of antenatal prophylaxis for respiratory distress syndrome (RDS) using glucocorticoids on clinical and laboratory indicators as well as outcomes in preterm newborns. A total of 111 preterm infants with a gestational age of 26–28 weeks were examined at the Republican Scientific and Practical Center «Mother and Child» from 2023 to 2025. It was established that 84 %of children were born by cesarean section. Premature patients who received antenatal steroid prophylaxis had statistically significantly higher Apgar scores, shorter duration of therapy in intensive care, less need for mechanical ventilation, surfactant administration, and vasopressor support. In children without prophylaxis or with an incomplete course, earlier intubation and more severe condition at birth were noted. In patients who received a full course of prophylaxis, platelet levels were lower on the first day but higher by

the third day compared to groups without or with incomplete prophylaxis. Among patients who underwent a course of antenatal prophylaxis, necrotizing enterocolitis was diagnosed less frequently. It was established that the optimal duration for completing the course was 72 hours or more before delivery (AUC 0.734, p<0.001, Se 74.4 %, Sp 70.6 %), which ensured a significant reduction in the incidence of bronchopulmonary dysplasia.

Keywords: glucocorticosteroids, newborns, prematurity, antenatal prophylaxis, respiratory distress syndrome, premature rupture of membranes.

Поступила 30.09.2025

УДК 616.24-002.5-084
https://doi.org/10.63030/2307-4795/2025.18.P.05

ИНФОРМИРОВАННОСТЬ РОДИТЕЛЕЙ О ТУБЕРКУЛЕЗЕ ПРИ ОБРАЩЕНИИ ДЕТЕЙ ЗА МЕДИЦИНСКОЙ ПОМОЩЬЮ

Глушаков И.А.[1, 2], Тяпкина Д.А.[3], Амирова З.Р.[4]

[1]ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» МЗ РФ,
Санкт-Петербург, Российская Федерация,
[2]ГБУЗ «Противотуберкулезный диспансер Калининградской области»,
Калининград, Российская Федерация,
[3]ФГАОУ ВО «Балтийский федеральный университет им. И. Канта»,
Калининград, Российская Федерация,
[4]ФГБОУ ВО «Саратовский государственный медицинский университет им. В.И. Разумовского»,
Саратов, Российская Федерация

Резюме. В работе методом анкетирования изучена информированность 152 родителей о туберкулезе при обращении детей за медицинской помощью в противотуберкулезные диспансеры Саратова, Калининграда, Санкт-Петербурга. Результаты анкетирования обработаны статистически. Большая часть родителей была правильно информирована об этиологии туберкулеза (90,8 %), о бактериальной природе (92,1 %) и об аэрогенном пути передачи (86,2 %). Больше трети респондентов (71,1 %) знали, что туберкулез лечит врач-фтизиатр. Почти все родители (98,0 %) отметили в анкетах, что туберкулез чаще всего поражает органы дыхания. Однако нами установлена достаточно низкая информированность родителей о существовании внелегочных локализациях этого заболевания. О туберкулезе органов зрения знал только один респондент. Более 71 % респондентов правильно указали, что контакт с пациентом, страдающим туберкулезом, многократно повышает риск развития заболевания. Больше половины анкетируемых считали, что к факторам риска заболевания туберкулезом относятся: отсутствие вакцинации БЦЖ, асоциальный образ жизни, алкоголизм и наркомания. О том, что сниженный иммунитет способствует возникновению туберкулеза, указали только 3 (2,0 %) респондента. О значимости ВИЧ-инфекции для заболевания туберкулезом указали только 20 (13,2 %) респондентов. 10 (6,6 %) респондентов полагали, что наличие хронических заболеваний может повысить риск заболевания туберкулезом. 34 (22,4 %) респондента считали, что причиной могут быть частые простудные заболевания. Недостаток знаний родителей детей о туберкулезе, первых признаках заболевания, путях передачи, факторах риска возникновения заболевания препятствует выполнению целевых противотуберкулезных программ, направленных на снижение заболеваемости и смертности от туберкулеза. Полученные результаты исследования могут быть положены в основу санитарно-просветительной работы среди взрослого населения по вопросам туберкулеза, что может повысить эффективность профилактики и выявления туберкулеза как среди взрослого, так и среди детского населения.

Ключевые слова: туберкулез, риск развития, дети, родители, информированность.

Введение. Туберкулез (ТБ) – это одно из наиболее древних и широко распространенных инфекционных заболеваний. За десятилетия научных исследований человечество накопило обширную базу знаний о ТБ, особенно в области этиологии, факторов риска возникновения и методов лечения. Однако несмотря на это, ТБ остается достаточно актуальной проблемой в современном мире [1–3]. В настоящее время, по данным Министерства здравоохранения, отмечается снижение заболеваемости ТБ среди населения Российской Федерации. За последние 10 лет показатель заболеваемости ТБ по стране снизился более чем в 2 раза. Однако несмотря на достигнутые успехи в борьбе с этим заболеванием, во многих регионах страны показатели заболеваемости, распространенности и, как результат, смертности от ТБ сохраняются на высоком уровне.

По данным Всемирной организации здравоохранения, в 2023 году ТБ снова стал ведущей причиной смерти в мире от моноинфекции после 3 лет пандемии, в течение которых ведущее место занимал COVID-19 [4]. Основными причинами сохраняющегося эпидемического неблагополучия в ряде стран являются: увеличение количества случаев с полирезистентностью штаммов микобактерий туберкулеза (МБТ) к противотуберкулезным препаратам, локальные военные конфликты и общее неблагополучие в отдельных странах мира, приводящие к росту вынужденной миграции, а также проблемы сочетания ТБ и ВИЧ-инфекции [5–7]. В связи с высокой актуальностью проблемы ТБ важным звеном противотуберкулезной работы продолжает оставаться профилактика заболевания, включающая не только специфические и санитарные мероприятия, но и повышение информированности населения о ТБ.

Цель работы – оценить уровень информированности родителей детей о ТБ, первых признаках заболевания, путях передачи, факторах риска возникновения заболевания при обращении за медицинской помощью в противотуберкулезные диспансеры.

Материалы и методы. Для проведения работы была разработана специальная анкета, включающая 7 вопросов. В анкету были включены вопросы, касающиеся этиологии ТБ, путях передачи ТБ инфекции, встречаемой локализации ТБ, факторах риска заболевания, ранних симптомах ТБ. Проведено анкетирование 152 родителей, которые обратились за медицинской помощью в противотуберкулезные диспансеры Саратова, Калининграда, Санкт-Петербурга в связи с необходимостью обследования их детей по поводу подозрения на латентную туберкулезную инфекцию или ТБ. В анкетировании приняли участие 152 респондентов (39 мужчин и 113 женщин). Средний возраст респондентов составил 37,4 (33,1; 39,8) лет. Критерий включения: полностью заполненные анкеты. Критерий исключения: неполностью заполненные анкеты. Статистический анализ – программа Statistica 17.0 (StatSoft Inc., США). Для определения достоверности различий использовался t-критерий Стьюдента. Критический уровень значимости в исследовании принимали $p<0,05$.

Результаты и их обсуждение. Информированность респондентов о ТБ отражена в таблице 1.

Таблица 1 – Оценка информированности респондентов о ТБ

Вопрос анкеты		n=152 (100 %)
Первые симптомы у заболевших ТБ, по мнению респондентов (предлагался выбор нескольких вариантов ответов)	Резкое снижение массы тела	131 (86,2)
	Недомогание, быстрая утомляемость, снижение работоспособности	125 (82,2)
	Повышение температуры тела	114 (75,0)
	Ночная потливость	106 (69,7)
	Могут отсутствовать	38 (25,0)
	Кашель с мокротой, кровохарканье	62 (40,8)
	Одышка и боль в грудной клетке	117 (77,0)
	Другое	5 (3,3)

Продолжение таблицы 1

Вопрос анкеты		n=152 (100 %)
Этиология ТБ, по мнению респондентов	Инфекционное	138 (90,8)
	Неинфекционное	5 (3,3)
	Наследственное	6 (4,0)
	Другое	3 (2,0)
Возбудитель ТБ, по мнению респондентов	Бактерия	140 (92,1)
	Вирус	7 (4,6)
	Другое	5 (3,3)
Механизмы передачи МБТ, по мнению респондентов (предлагался выбор нескольких вариантов ответов)	Аэрогенный	131 (86,2)
	Фекально-оральный (водный и алиментарный пути)	40 (26,3)
	Фекально-оральный (контактно-бытовой путь)	14 (9,2)
	Трансплацентарный	17 (11,2)
	Другое	6 (4,0)
Врач, который лечит ТБ, по мнению респондентов	Фтизиатр	108 (71,1)
	Терапевт	20 (13,2)
	Акушер-гинеколог	2 (1,3)
	Травматолог	1 (0,7)
	Другое	21 (13,8)
Возможные локализации ТБ, по мнению респондентов (предлагался выбор нескольких вариантов ответов)	Органы дыхания	149 (98,0)
	Кости и суставы	15 (9,9)
	Мочеполовая система	16 (10,5)
	Кожа	7 (4,6)
	Глаза	1 (0,7)
	Другое	17 (11,2)
Факторы риска заболевания ТБ, по мнению респондентов (предлагался выбор нескольких вариантов ответов)	Контакт с больными ТБ	109 (71,7)
	Отсутствие вакцинации БЦЖ	79 (52,0)
	Хронические заболевания	10 (6,6)
	Сниженный иммунитет	3 (2,0)
	Частые простудные заболевания	34 (22,4)
	ВИЧ-инфекция	20 (13,2)
	Возраст от 0 до 3 и от 13 до 17 лет	43 (28,3)
	Асоциальный образ жизни	82 (53,9)
	Алкоголизм, наркомания	76 (50,0)
	Отказ от профилактического лечения ТБ	16 (10,5)

При ответе на вопрос о первых симптомах ТБ большинство респондентов ответило правильно, указав, что при заболевании ТБ может отмечаться резкое снижение массы тела (86,2 %), недомогание, быстрая утомляемость, снижение работоспособности (82,2 %), повышение температуры тела (75,0 %), ночная потливость (69,7 %). 25,0 % респондентов указали верно, что симптомы заболевания могут отсутствовать. В тоже время 40,8 % ошибочно считали, что первыми симптомами ТБ являются кашель с мокротой и кровохарканье.

Правильную этиологию ТБ смогли назвать 138 (90,8 %) респондентов и верную бактериальную природу заболевания – 140 (92,1 %), причем различия статистически

значимы при сравнении с респондентами, которые выбрали другие причины заболевания (p=0,001).

Большинство анкетируемых (131 – 86,2 %) знали, что ТБ может передаваться аэрогенным путем. А вот в отношении других путей передачи МБТ отмечена достаточно низкая информированность. Так, только 14 (9,2 %) человек были информированы о том, что ТБ может передаваться контактно-бытовым путем. 6 (4,0 %) вовсе не смогли назвать пути передачи МБТ.

Установлена достаточно низкая информированность о том, какой врач занимается лечением ТБ. Только 108 (71,1 %) респондентов правильно указали, что лечением ТБ занимается врач-фтизиатр, причем различия статистически значимы (p=0,001) при сравнении с респондентами, которые выбрали врачей других специальностей. 21 (13,8 %) человек не смогли ответить на данный вопрос.

Почти все анкетируемые родители (149 – 98,0 %) знали, что ТБ поражает чаще всего органы дыхания. Однако отмечена достаточно низкая информированность о внелегочных локализациях этого заболевания. Так, про ТБ органов зрения знал только один респондент (0,7 %). Несколько респондентов смогли указать другие органы и системы, которые могут быть вовлечены в специфический процесс. 15 (9,9 %) родителей указали, что ТБ может поражать кости и суставы, 16 (10,5 %) – мочеполовую систему, 7 (4,6 %) – кожу.

Информированность респондентов о факторах риска возникновения ТБ по результатам анкетирования оказалась достаточно неоднозначной. Более 71 % респондентов правильно отметили, что контакт с пациентом, страдающим ТБ, многократно повышает риск развития заболевания. Больше половины анкетируемых считали, что к факторам риска заболевания ТБ относятся: отсутствие вакцинации БЦЖ, асоциальный образ жизни, алкоголизм и наркомания. О том, что сниженный иммунитет способствует возникновению ТБ, указали только 3 (2,0 %) респондента. О значимости ВИЧ-инфекции для заболевания ТБ указали только 20 (13,2 %) респондентов. 10 (6,6 %) респондентов полагали, что наличие хронических заболеваний может повысить риск заболевания ТБ. 34 (22,4 %) респондента считали, что причиной ТБ могут быть частые простудные заболевания. Следовательно, наше исследование показало недостаточную осведомленность респондентов о факторах риска возникновения ТБ.

Заключение

1. Респонденты имели низкий уровень осведомленности о других путях передачи ТБ, а также о наличии внелегочных локализациях ТБ.

2. Недостаток знаний родителей детей о ТБ, первых признаках заболевания, путях передачи, факторах риска возникновения заболевания препятствует выполнению целевых противотуберкулезных программ, направленных на снижение заболеваемости ТБ и смертности от ТБ.

3. Полученные результаты нашего исследования могут быть положены в основу санитарно-просветительной работы среди взрослого населения по вопросам ТБ, что может повысить эффективность профилактики и выявления ТБ как среди взрослого, так и среди детского населения.

Литература

1. Тевосян, С.Т. Туберкулез как актуальная медико-социальная проблема / С.Т. Тевосян, Н.В. Борисов, Е.С. Груздева // Молодой ученый. – 2019. – № 7. – С. 143–145.

2. 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. – https://doi.org/10.56871/CmN-W.2024.88.83.018.

3. Горбач, Л.А. Уровень знаний больных туберкулезом о своем заболевании/ Л.А. Горбач, Т.С. Занько // Вестник ВГМУ. – 2005. – Т. 4. – №3. – С. 64–69.

4. Global tuberculosis report 2024. Geneva: World Health Organization; 2024. Licence: CC BY-NC-SA 3.0 IGO.

5. Шилова, М.В. Туберкулез в России. Смертность населения от туберкулеза / М.В. Шилова // Медицинский алфавит. – 2018. – Т. 10. – № 1. – С. 42–50.

6. Золотова, А.Ю. Туберкулез и его лечение глазами пациентов с коинфекцией ВИЧ/туберкулез / А.Ю. Золотова // Туберкулез и социально-значимые заболевания. – 2019. – № 4. – С 80.

7. Горбач, Л.А. Риски туберкулеза органов дыхания у детей и подростков при сочетанном влиянии различных факторов / Л.А. Горбач // Children's Medicine of the North-West. – 2020. – Т. 8. – № 1. – С. 117–118.

PARENTAL AWARENESS OF TUBERCULOSIS WHEN CHILDREN SEEK MEDICAL CARE

Glushakov I.A.[1, 2], Tyapkina D.A.[3], Amirova Z.R.[4]

[1] Saint Petersburg State Pediatric Medical University, Saint Petersburg, Russian Federation
[2] Anti-Tuberculosis Dispensary of the Kaliningrad Region, Kaliningrad, Russian Federation
[3] Immanuel Kant Baltic Federal University, Kaliningrad, Russian Federation
[4] Saratov State Medical University named after V.I. Razumovsky, Saratov, Russian Federation

This study used a questionnaire to assess the awareness of 152 parents about tuberculosis when their children sought medical care at tuberculosis dispensaries in Saratov, Kaliningrad, and St. Petersburg. The survey results were processed statistically. Most parents were correctly informed about the etiology of tuberculosis (90.8 %), its bacterial nature (92.1 %), and airborne transmission (86.2 %). More than a third of respondents (71.1 %) knew that tuberculosis is treated by a phthisiologist. Almost all parents (98.0 %) indicated in the questionnaires that tuberculosis most often affects the respiratory system. However, we found relatively low parental awareness of the extrapulmonary localizations of this disease. Only one respondent knew about tuberculosis of the ocular organs. More than 71 % of respondents correctly indicated that contact with a patient with tuberculosis significantly increases the risk of developing the disease. More than half of the respondents believed that the risk factors for tuberculosis include: lack of BCG vaccination, an antisocial lifestyle, alcoholism, and drug addiction. Only 3 respondents (2.0 %) indicated that a weakened immune system contributes to the development of tuberculosis. Only 20 respondents (13.2 %) indicated the significance of HIV infection for tuberculosis. 10 respondents (6.6 %) believed that the presence of chronic diseases can increase the risk of tuberculosis. 34 respondents (22.4 %) believed that frequent colds can be the cause. Lack of knowledge among parents of children about tuberculosis, the first signs of the disease, transmission routes, and risk factors for the development of the disease hinders the implementation of targeted anti-tuberculosis programs aimed at reducing tuberculosis morbidity and mortality. The obtained results of the study can form the basis for public health education work among the adult population on tuberculosis, which can improve the effectiveness of tuberculosis prevention and detection among both adults and children.

Keywords: tuberculosis, risk of development, children, parents, awareness.

Поступила 30.09.2025

УДК 616-002.5
https://doi.org/10.63030/2307-4795/2025.18.P.06

ПОКАЗАТЕЛИ СИСТЕМНОГО ВОСПАЛЕНИЯ У ДЕТЕЙ ПРИ ЭФФЕКТИВНОМ ЛЕЧЕНИИ ТУБЕРКУЛЕЗА ОРГАНОВ ДЫХАНИЯ

Горбач Л.А.

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

Резюме. В настоящее время в медицинской литературе подтверждено, что лабораторные индексы, рассчитываемые на основе стандартного клинического анализа крови, такие как нейтрофильно-лимфоцитарное соотношение, моноцитарно-лимфоцитарное соотношение, тромбоцитарно-лимфоцитарное соотношение, индекс

системного иммунного воспаления, индекс системного воспалительного ответа, а также нейтрофильно-моноцитарно-лимфоцитарное соотношение, могут рассматриваться как маркеры системного воспаления у детей с туберкулезом органов дыхания. Все перечисленные показатели системного воспаления рассчитываются на основе стандартного клинического анализа крови, что делает их доступными для рутинного применения в педиатрической практике. Показатели системного воспаления являются полезными инструментами для диагностики, оценки тяжести, прогноза и мониторинга лечения у детей с туберкулезом органов дыхания. В работе проведено изучение вышеперечисленных показателей системного воспаления по показателям общего анализа крови у 36 детей с туберкулезом органов дыхания. Проведен корреляционный анализ между показателями системного воспаления и формами туберкулеза органов дыхания, выявленными у детей анализируемой группы. Изучены и сопоставлены показатели системного воспаления у детей с туберкулезом органов дыхания с бактериовыделением и без бактериовыделения, а также до начала химиотерапии в стационарных условиях и по окончании химиотерапии в стационарных условиях. Установлено, что у детей с туберкулезом органов дыхания нейтрофильно-лимфоцитарное соотношение и нейтрофильно-моноцитарно-лимфоцитарное соотношение ассоциированы с бактериовыделением и более выраженным системным воспалением. Не установлена корреляционная связь между формами туберкулеза органов дыхания и уровнем анализируемых показателей системного воспаления у детей с туберкулезом органов дыхания. Эффективное лечение туберкулеза органов дыхания у детей сопровождалось достоверным снижением показателей системного воспаления. Это указывает на то, что снижение показателей системного воспаления в процессе проведения химиотерапии детям с туберкулезом органов дыхания может отражать положительный ответ на лечение и уменьшение системного воспаления. Динамика этих показателей может служить дополнительным инструментом для оценки эффективности лечения наряду с другими клиническими, рентгенологическими и бактериологическими параметрами.

Ключевые слова: дети, туберкулез органов дыхания, показатели системного воспаления.

Введение. Системное воспаление – это самостоятельная форма многофазного патологического процесса, которая характеризуется генерализованной воспалительной реакцией, вовлекающей эндотелий, плазменные и клеточные факторы крови, соединительную ткань, а на поздних стадиях – развитием микрососудистых нарушений в жизненно важных органах и тканях. В отличие от локального воспаления, системное воспаление проявляется не только местными, но и выраженными общими изменениями, включая активацию провоспалительных цитокинов (например, IL-6, IL-8, TNF-α), острофазовых белков (СРБ), а также нарушениями коагуляции и метаболизма, что может приводить к полиорганной дисфункции [1–3].

Системное воспаление может быть вызвано как инфекционными (например, сепсис, туберкулез), так и неинфекционными причинами (например, тяжелая травма, ожоги, аутоиммунные заболевания). В патогенезе ключевую роль играют высвобождение медиаторов воспаления, активация комплемента, а также повреждение эндотелия и нарушение микроциркуляции, что приводит к развитию синдрома системного воспалительного ответа и при прогрессировании к полиорганной недостаточности [3]. Системное воспаление может протекать остро или хронически, что определяет особенности клинической картины и прогноз [1, 2]. Для верификации системного воспаления используются интегральные лабораторные параметры, включающие уровни провоспалительных цитокинов, СРБ, D-димера, кортизола, тропонина I и миоглобина, а также другие показатели.

У детей с туберкулезом органов дыхания системное воспаление характеризуется активацией как врожденного, так и адаптивного иммунитета, с выраженными изменениями в профиле цитокинов и фенотипе моноцитов [4]. В ответ на стимуляцию антигенами микобактерий туберкулеза у детей с туберкулезом отмечается усиленная секреция провоспалительных цитокинов (TNF-α, IFN-γ, IL-12, IL-23), а также снижение продукции IL-10, что свидетельствует о дисбалансе между воспалительными и регуляторными процессами [4]. Иммунный ответ у детей с туберкулезом отличается преобладанием

регуляторных Т-клеток и повышением секреции IL-10, что указывает на наличие иммунорегуляторного состояния, способного ограничивать чрезмерное воспаление, но потенциально способствующего персистенции инфекции [5]. При этом уровень классических провоспалительных цитокинов (IFN-γ, IL-1β, TNF-α) и активность γδ Т-клеток ниже, чем у здоровых детей, что может отражать особенности иммунопатогенеза в детском возрасте [5]. Сравнительный анализ воспалительных медиаторов у детей и взрослых показывает, что у детей до пубертата системное воспаление выражено менее интенсивно, чем у взрослых, что может быть связано с более регулируемым или менее выраженным миелоидным воспалительным ответом. Это частично объясняет меньший риск прогрессирования инфекции в активную форму у детей старше 4 лет по сравнению с подростками и взрослыми [6].

В настоящее время в медицинской литературе подтверждено, что лабораторные индексы, рассчитываемые на основе стандартного клинического анализа крови, такие как нейтрофильно-лимфоцитарное соотношение (НЛС), моноцитарно-лимфоцитарное соотношение (МЛС), тромбоцитарно-лимфоцитарное соотношение (ТЛС), индекс системного иммунного воспаления (ИСИВ), индекс системного воспалительного ответа (ИСВО), а также нейтрофильно-моноцитарно-лимфоцитарное соотношение (НМЛС), могут рассматриваться как маркеры системного воспаления у детей с туберкулезом органов дыхания [7–10].

НЛС, МЛС и НМЛС демонстрируют статистически значимое повышение у детей с активным туберкулезом органов дыхания по сравнению с детьми с латентной инфекцией, другими инфекционными и неинфекционными состояниями, а также здоровыми детьми [8–10]. Эти показатели отражают активацию врожденного иммунитета и сдвиг в сторону миелоидного воспалительного ответа, что характерно для системного воспаления при туберкулезе [8–10]. НЛС и НМЛС обладают высокой чувствительностью и специфичностью для дифференциации туберкулеза от других инфекций дыхательных путей у детей [8, 9].

МЛС также ассоциирован с наличием и тяжестью туберкулеза, а его повышение может быть прогностическим маркером прогрессирования заболевания и динамики ответа на лечение [10–11]. ТЛС, хотя и менее специфичен, также может использоваться как дополнительный маркер системного воспаления и тяжести заболевания [12].

Интегральные индексы ИСИВ и ИСВО, включающие нейтрофилы, лимфоциты и тромбоциты, показали диагностическую ценность для дифференциации туберкулеза от других микобактериальных инфекций, а также могут служить поддерживающими маркерами системного воспаления. Однако их клиническая значимость требует дальнейшей стандартизации и валидации в детской популяции [7].

Практическое применение индексов системного воспаления ИСИВ, ИСВО, ТЛС, МЛС, НЛС, НМЛС у детей с туберкулезом органов дыхания заключается в нескольких аспектах. Показатели МЛС, НЛС, НМЛС могут использоваться как дополнительные, легко доступные маркеры для дифференциальной диагностики туберкулеза и других заболеваний дыхательных путей, особенно в условиях ограниченных ресурсов. ИСИВ, ИСВО обладают диагностическим потенциалом для различения туберкулеза и нетуберкулезных микобактериальных инфекций, что может быть полезно при ожидании результатов бактериологических исследований. Повышенные значения НЛС, ИСИВ, ИСВО и МЛС ассоциированы с более выраженным системным воспалением и неблагоприятным прогнозом, включая риск неблагоприятных исходов и летальности при туберкулезе. Эти индексы могут использоваться для стратификации риска и мониторинга динамики состояния пациента в процессе лечения [13]. Снижение МЛС и НЛС в динамике лечения может отражать положительный ответ на проводимую терапию и уменьшение системного воспаления [10]. Все перечисленные индексы ИСИВ, ИСВО, ТЛС, МЛС, НЛС, НМЛС рассчитываются на основе стандартного клинического анализа крови, что делает их доступными для рутинного применения в педиатрической практике, включая амбулаторные и стационарные условия. Диагностическая и прогностическая ценность этих индексов зависит от возраста, пола, сопутствующих заболеваний и других факторов, что требует осторожной интерпретации результатов. Кроме того, отсутствует единая

стандартизация пороговых значений для детской популяции, чувствительность и специфичность варьируют в разных исследованиях [10, 11].

Таким образом, параметры системного воспаления являются полезными инструментами для диагностики, оценки тяжести, прогноза и мониторинга лечения у детей с туберкулезом органов дыхания.

Цель работы – изучить показатели системного воспаления (ИСИВ, ИСВО, ТЛС, МЛС, НЛС, и НМЛС) по показателям общего анализа крови у детей при эффективном лечении туберкулеза органов дыхания.

Материалы и методы. В рамках исследования проанализированы клинические, рентгенологические и бактериологические данные, показатели общего анализа крови у 36 детей, получавших стационарное лечение в связи с туберкулезом органов дыхания.

Проведено вычисление и сравнение показателей системного воспаления – ИСИВ, ИСВО, ТЛС, МЛС, НЛС, НМЛС по показателям общего анализа крови у детей. Проведен корреляционный анализ между показателями системного воспаления и формами туберкулеза органов дыхания, выявленными у детей анализируемой группы. Изучены и сопоставлены показатели системного воспаления у детей с туберкулезом органов дыхания с бактериовыделением и без бактериовыделения, а также до начала химиотерапии в стационарных условиях и по окончании химиотерапии в стационарных условиях. Статистическая обработка результата проводилась с помощью вычисления t-критерий Стьюдента, корреляционного анализа.

Результаты и их обсуждение. Анализируемая группа включала 36 детей: 16 (44,4 %) мальчиков и 20 (55,6 %) девочек. Средний возраст детей составил 14,9±3,5 лет. У всех детей анализируемой группы на основании комплексного клинического, рентгенологического и бактериологического обследования был установлен диагноз активного туберкулеза органов дыхания.

В анализируемой группе преобладали дети с вторичными формами туберкулеза, они были зарегистрированы у 31 ребенка или в 86,1 % случаев. Среди всех вторичных форм туберкулеза у 18 детей или в 58,1 % случаев был выявлен инфильтративный туберкулез, у 9 детей или в 29,0 % случаев – очаговый туберкулез, у 2 детей или в 6,5 % случаев был диагностирован плеврит, у 1 ребенка (3,2 % случаев) был выявлен диссеминированный туберкулез и у 1 ребенка (3,2 % случаев) – туберкулема. Первичные формы туберкулеза были выявлены у 5 детей или в 13,9 % случаях, в том числе первичный туберкулезный комплекс у 3 детей, туберкулез внутригрудных лимфатических узлов – у 2 детей.

Бактериовыделение было обнаружено у 18 детей или в половине случаев. У 11 детей или в 30,6 % случаев была зарегистрирована множественная лекарственная устойчивость микобактерий туберкулеза к противотуберкулезным препаратам. Полости распада были выявлены у 8 детей или в 22,2 % случаев.

По параметрам общего анализа крови до начала основного курса химиотерапии был проведен подсчет показателей системного воспаления – ИСИВ, ИСВО, ТЛС, МЛС, НЛС и НМЛС у всех детей анализируемой группы. Установлено, что средний показатель ИСИВ составил 704,4±806,2; ИСВО – 14,5±11,9; ТЛС – 12,4±11,5; МЛС 0,26±0,17; НЛС – 2,0±1,3; НМЛС – 1,5±0,8.

Анализируемая группа была разделена на две подгруппы – дети с туберкулезом органов дыхания с бактериовыделением (18 детей) и без бактериовыделения (18 детей). В каждой подгруппе было проведено вычисление показателей системного воспаления. Установлено, что средний показатель ИСИВ в первой подгруппе составил 965,6±1044,2; ИСВО – 17,7±13,9; ТЛС – 15,7±14,8; МЛС 0,3±0,2; НЛС – 2,5±1,4; НМЛС – 1,8±0,8. Во второй группе ИСИВ составил 443,2±321,5; ИСВО – 11,3±8,7; ТЛС – 9,0±5,2; МЛС 0,2±0,1; НЛС – 1,5±1,0; НМЛС – 1,2±0,7. При сравнении показателей первой и второй подгрупп получено достоверное различие только по двум показателям системного воспаления – НЛС и НМЛС. У детей с бактериовыделением НЛС был достоверно выше по сравнению с детьми без бактериовыделения: 2,5±1,4 в сравнении с 1,5±1,0; $p<0,05$. У этих же детей НМЛС был также выше по сравнению с детьми без бактериовыделения: 1,8±0,8 в сравнении с 1,2±0,7; $p<0,05$. При сравнении двух подгрупп по другим показателям системного воспаления достоверных различий не установлено – $p>0,05$. Следовательно,

показатели НЛС и НМЛС у детей с туберкулезом органов дыхания ассоциированы с бактериовыделением и более выраженным системным воспалением.

На основании ранее полученных нами результатов по рискам инвалидизации при различных формах туберкулеза органов дыхания [14] нами проведен перевод качественных параметров – форм туберкулеза в числовой формат (риск инвалидизации). С использованием корреляционного анализа проведено изучение связи между формами туберкулеза, выраженными в виде риска инвалидизации, и показателями системного воспаления. Коэффициент корреляции между формами туберкулеза и ИСИВ составил 0,24; ИСВО – -0,04; ТЛС – 0,23; МЛС – -0,06, НЛС – 0,08; НМЛС – 0,07. Следовательно, мы не выявили связи между формами туберкулеза органов дыхания и уровнем анализируемых показателей системного воспаления.

В результате проведенного курса химиотерапии в стационарных условиях у всех детей анализируемой группы была достигнута положительная рентгенологическая динамика процесса в виде рассасывания и уплотнения туберкулезных изменений в легких, абациллирование. Все дети были успешно выписаны из стационара. По завершению стационарного лечения был проведен общий анализ крови, и повторно по параметрам общего анализа крови нами были вычислены показатели системного воспаления. Результаты подсчета показателей в сравнении с аналогичными показателями у детей до начала химиотерапии представлены на рисунках 1, 2, 3, 4, 5, 6.

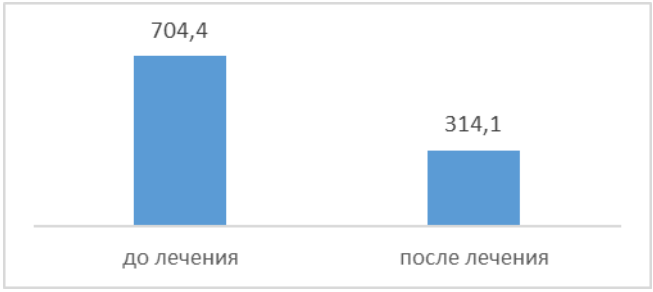


Рисунок 1 – Индекс системного иммунного воспаления у детей с туберкулезом органов дыхания в результате эффективного лечения

Как видно из представленного рисунка 1, индекс системного иммунного воспаления у детей с туберкулезом органов дыхания в результате эффективного лечения достоверно снизился с 704,4±806,2 до 314,1±193,2; $p<0,05$.

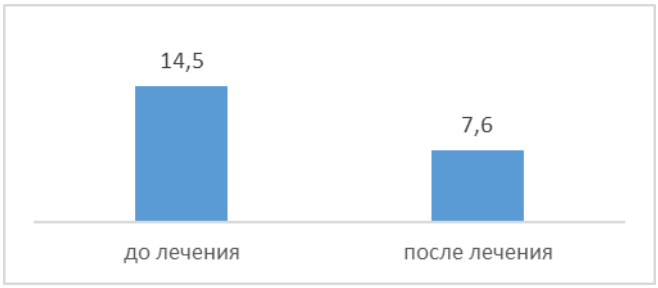


Рисунок 2 – Индекс системного воспалительного ответа у детей с туберкулезом органов дыхания в результате эффективного лечения

На рисунке 2 мы видим, что индекс системного воспалительного ответа у детей в результате эффективного лечения туберкулеза органов дыхания достоверно снизился с 14,5±11,9 до 7,6±4,8; $p<0,01$.

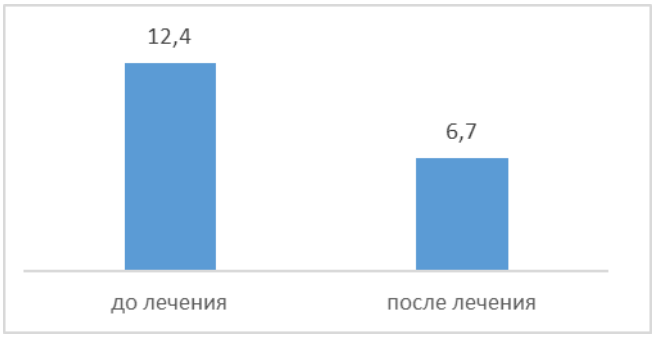


Рисунок 3 – Тромбоцитарно-лимфоцитарное соотношение у детей с туберкулезом органов дыхания в результате эффективного лечения

Как представлено на рисунке 3, тромбоцитарно-лимфоцитарное соотношение у детей в результате эффективного лечения достоверно снизилось с 12,4±11,5 до 6,7±2,9; $p<0,01$.

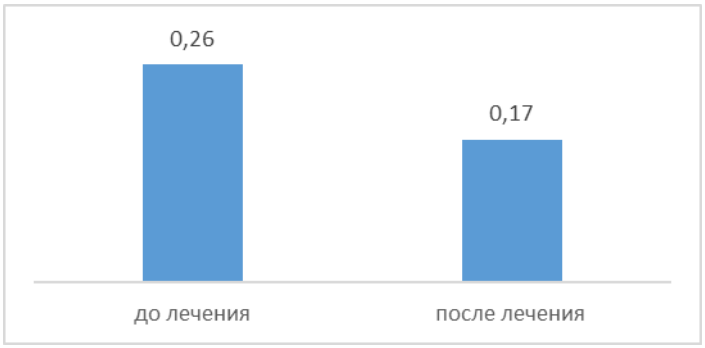


Рисунок 4 – Моноцитарно-лимфоцитарное соотношение у детей с туберкулезом органов дыхания в результате эффективного лечения

На рисунке 4 видно, что моноцитарно-лимфоцитарное соотношение у детей в результате эффективного лечения достоверно снизилось с 0,26±0,17 до 0,17±0,1; $p<0,05$.

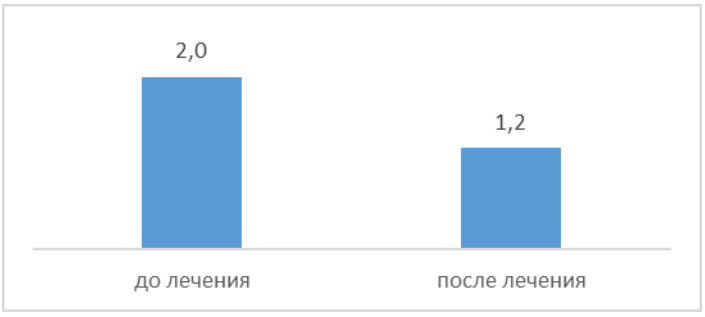


Рисунок 5 – Нейтрофильно-лимфоцитарное соотношение у детей с туберкулезом органов дыхания в результате эффективного лечения

Как видно из представленного рисунка 5 нейтрофильно-лимфоцитарное соотношение у детей в результате эффективного лечения достоверно снизилось с 2,0±1,3 до 1,2±0,5; $p<0,01$.

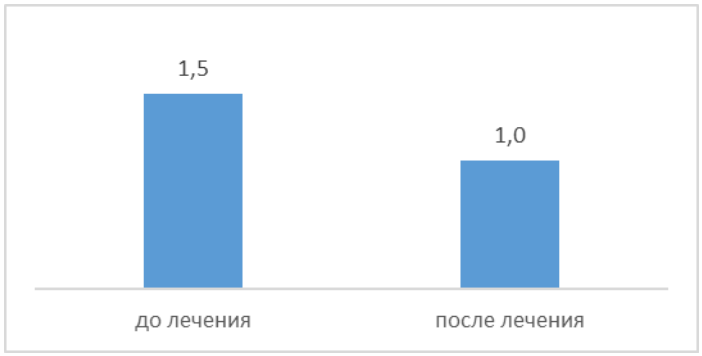


Рисунок 6 – Нейтрофильно-моноцитарно-лимфоцитарного соотношение у детей с туберкулезом органов дыхания в результате эффективного лечения

На рисунке 6 видно, что нейтрофильно-моноцитарно-лимфоцитарное соотношение у детей в результате эффективного лечения достоверно снизилось с 2,0±1,3 до 1,0±0,4; $p<0,01$.

Следовательно, все показатели системного воспаления, вычисляемые по параметрам общего анализа крови, достоверно снизились в результате эффективной химиотерапии туберкулеза органов дыхания у детей анализируемой группы.

Таким образом, в результате нашего исследования мы выявили, что эффективное лечение туберкулеза органов дыхания у детей сопровождалось снижением анализируемых нами показателей системного воспаления – ИСИВ, ИСВО, ТЛС, МЛС, НЛС и НМЛС. Это указывает на то, что снижение показателей системного воспаления в процессе проведения химиотерапии детям с туберкулезом органов дыхания может отражать положительный ответ на лечение и уменьшение системного воспаления. Динамика этих показателей может служить дополнительным инструментом для оценки эффективности лечения наряду с другими клиническими, рентгенологическими и бактериологическими параметрами.

Заключение

1. Установлено, что у детей с туберкулезом органов дыхания НЛС и НМЛС ассоциированы с бактериовыделением и более выраженным системным воспалением.

2. Не установлена корреляционная связь между формами туберкулеза органов дыхания и уровнем анализируемых показателей системного воспаления (ИСИВ, ИСВО, ТЛС, МЛС, НЛС и НМЛС) у детей с туберкулезом органов дыхания.

3. Эффективное лечение туберкулеза органов дыхания у детей сопровождалось снижением показателей системного воспаления – ИСИВ, ИСВО, ТЛС, МЛС, НЛС и НМЛС. Это указывает на то, что снижение показателей системного воспаления в процессе проведения химиотерапии детям с туберкулезом органов дыхания может отражать положительный ответ на лечение и уменьшение системного воспаления. Динамика этих показателей может служить дополнительным инструментом для оценки эффективности лечения наряду с другими клиническими, рентгенологическими и бактериологическими параметрами.

Литература

1. Zotova, N.V. Systemic Inflammation: Methodological Approaches to Identification of the Common Pathological Process / N.V. Zotova, V.A. Chereshnev, E.Y. Gusev // PLoS One. – 2016 May 6;11(5):e0155138. – https://doi.org/10.1371/journal.pone.0155138. PMID: 27153324; PMCID: PMC4859514.

2. Zotova, N.V. Acute and Chronic Systemic Inflammation: Features and Differences in the Pathogenesis, and Integral Criteria for Verification and Differentiation / N. Zotova, Y. Zhuravleva, V. Chereshnev, E. Gusev // Int J Mol Sci. – 2023 Jan 6;24(2):1144. – https://doi.org/10.3390/ijms24021144. PMID: 36674657; PMCID: PMC9862412.

3. Lord, J.M. The systemic immune response to trauma: an overview of pathophysiology and treatment / J.M. Lord, M.J. Midwinter, Y.F. Chen, A. Belli, K. Brohi, E.J. Kovacs, L. Koenderman, P. Kubes, R.J. Lilford // Lancet. – 2014 Oct 18;384(9952):1455–65. – https://doi.org/10.1016/S0140-6736(14)60687-5. Epub 2014 Oct 17. PMID: 25390327; PMCID: PMC4729362.

4. Aktas Cetin, E. CD163 levels, pro- and anti-inflammatory cytokine secretion of monocytes in children with pulmonary tuberculosis / E. Aktas Cetin, L. Pur Ozyigit, Y.M. Gelmez, E. Cakir, A.H. Gedik, G. Deniz //

Pediatr Pulmonol. – 2017 May;52(5):675–683. – https://doi.org/10.1002/ppul.23617. Epub 2016 Sep 29. PMID: 27685837.

5. Whittaker, E. Regulatory T Cells and Pro-inflammatory Responses Predominate in Children with Tuberculosis / E. Whittaker, M. Nicol, H.J. Zar, B. Kampmann // Front Immunol. – 2017 Apr 25;8:448. – https://doi.org/10.3389/fimmu.2017.00448. PMID: 28487695; PMCID: PMC5403917.

6. Baguma, R. Inflammatory Determinants of Differential Tuberculosis Risk in Pre-Adolescent Children and Young Adults / R. Baguma, S.K. Mbandi, M.J. Rodo, M. Erasmus, J. Day, L. Makhethe, M. de Kock, M. van Rooyen, L. Stone, N. Bilek, M. Steyn, H. Africa, F. Darboe, N.N. Chegou, G. Tromp, G. Walzl, M. Hatherill, A. Penn-Nicholson, T.J. Scriba // Front Immunol. – 2021 Feb 25;12:639965. – https://doi.org/10.3389/fimmu.2021.639965. PMID: 33717192; PMCID: PMC7947716.

7. Gegin, S. The role of systemic inflammatory markers in differentiating tuberculosis from nontuberculous mycobacterial colonization and infection: A retrospective observational study / S. Gegin, A.C. Pazarli, B. Özdemir, E.A. Aksu, L. Özdemir // Medicine (Baltimore). – 2025 Oct 3;104(40):e44861. – https://doi.org/10.1097/MD.0000000000044861. PMID: 41054145; PMCID: PMC12499817.

8. Kissling, M.; ProPAED and CITRUS study team. Monocyte, Lymphocyte and Neutrophil Ratios - Easy-to-Use Biomarkers for the Diagnosis of Pediatric Tuberculosis / M. Kissling, N. Fritschi, P. Baumann, M. Buettcher, J. Bonhoeffer, V. Naranbhai, N. Ritz // Pediatr Infect Dis J. – 2023 Jun 1;42(6):520–527. – https://doi.org/10.1097/INF.0000000000003901. Epub 2023 Mar 22. PMID: 36977187; PMCID: PMC10187619.

9. Cursi, L. Monocyte-to-lymphocyte, neutrophil-to-lymphocyte and neutrophil-to-monocyte plus lymphocyte ratios in children with active tuberculosis: A multicentre study / L. Cursi, L. Lancella, F. Mariani, L. Martino, B. Leccese, M. Di Giuseppe, F. Venuti, R. Cristina, L. Gentile, M. Sali, G. Delogu, P. Valentini, D. Buonsenso // Acta Paediatr. – 2023 Nov;112(11):2418–2425. – https://doi.org/10.1111/apa.16932. Epub 2023 Aug 14. PMID: 37540888.

10. Fritschi, N. Ratios from full blood count as markers for TB diagnosis, treatment, prognosis: a systematic review / N. Fritschi, N. Vaezipour, M. Buettcher, D. Portevin, V. Naranbhai, N. Ritz // Int J Tuberc Lung Dis. – 2023 Nov 1;27(11):822–832. – https://doi.org/10.5588/ijtld.22.0598. PMID: 37880883.

11. Buttle, T.S. The monocyte-to-lymphocyte ratio: Sex-specific differences in the tuberculosis disease spectrum, diagnostic indices and defining normal ranges / T.S. Buttle, C.Y. Hummerstone, T. Billahalli, R.J.B. Ward, K.E. Barnes, N.J. Marshall, V.C. Spong, G.H. Bothamley // PLoS One. – 2021 Aug 30;16(8):e0247745. – https://doi.org/10.1371/journal.pone.0247745. PMID: 34460817; PMCID: PMC8405018.

12. Abakay, O. The relationship between inflammatory marker levels and pulmonary tuberculosis severity / O. Abakay, A. Abakay, H.S. Sen, A.C. Tanrikulu // Inflammation. – 2015 Apr;38(2):691-6. – https://doi.org/10.1007/s10753-014-9978-y. PMID: 25028104.

13. Ji, Y. Association between blood inflammatory status and the survival of tuberculosis: a five-year cohort study / Y. Ji, Q. Xie, W. Wei, Z. Huang, X. Liu, Q. Ye, Y. Liu, X. Lu, Y. Lu, R. Hou, Q. Zhang, Y. Xu, J. Yuan, S. Lu, C. Yang // Front Immunol. – 2025 Mar 21;16:1556857. – https://doi.org/10.3389/fimmu.2025.1556857. PMID: 40191188; PMCID: PMC11968758.

14. Горбач, Л.А. Прогнозирование возникновения инвалидности у больных туберкулезом органов дыхания / Л.А. Горбач // Проблемы туберкулеза. – № 6. – 1999. – С.11–13.

INDICATORS OF SYSTEMIC INFLAMMATION IN CHILDREN WITH EFFECTIVE TREATMENT OF PULMONARY TUBERCULOSIS

Gorbach L.A.

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

Currently, medical literature confirms that laboratory indices calculated based on standard clinical blood tests–such as the neutrophil-to-lymphocyte ratio, monocyte-to-lymphocyte ratio, platelet-to-lymphocyte ratio, systemic immune inflammation index, systemic inflammatory response index, and neutrophil-to-monocyte-to-lymphocyte ratio–can be considered markers of systemic inflammation in children with pulmonary tuberculosis. All of these systemic inflammation indices are calculated based on standard clinical blood tests, making them available for routine use in pediatric practice. These systemic inflammation indices are useful tools for diagnosis, severity assessment, prognosis, and treatment monitoring in children with pulmonary tuberculosis. This study examined the above-mentioned systemic inflammation indices based on complete blood counts in 36 children with pulmonary tuberculosis. A correlation analysis was conducted between systemic inflammation indices and the forms of pulmonary tuberculosis identified in children in the analyzed group. Systemic inflammation indices were studied and

compared in children with and without bacterial excretion, as well as before and after inpatient chemotherapy. It was found that in children with bacterial excretion, the neutrophil-to-lymphocyte ratio and the neutrophil-to-monocyte-to-lymphocyte ratio were associated with bacterial excretion and more pronounced systemic inflammation. No correlation was established between the forms of pulmonary tuberculosis and the level of the analyzed systemic inflammation indices in children with pulmonary tuberculosis. Effective treatment of pulmonary tuberculosis in children was accompanied by a significant decrease in systemic inflammation indices. This indicates that a decrease in systemic inflammation indices during chemotherapy in children with pulmonary tuberculosis may reflect a positive response to treatment and a reduction in systemic inflammation. The dynamics of these indicators can serve as an additional tool for assessing treatment effectiveness, along with other clinical, radiographic, and bacteriological parameters.

Keywords: children, pulmonary tuberculosis, systemic inflammation indicators.

Поступила 30.09.2025

УДК 616724-002.5-036.3
https://doi.org/10.63030/2307-4795/2025.18.P.07

ПОКАЗАТЕЛИ СИСТЕМНОГО ВОСПАЛЕНИЯ У ДЕТЕЙ С ПРОГРЕССИРОВАНИЕМ ЛАТЕНТНОЙ ТУБЕРКУЛЕЗНОЙ ИНФЕКЦИИ В АКТИВНЫЙ ТУБЕРКУЛЕЗ

Горбач Л.А.[1], Глушаков И.А.[2, 3]

[1] Государственное учреждение
«Республиканский научно-практический центр «Мать и дитя»,
г. Минск, Республика Беларусь,
[2] ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» МЗ РФ,
г. Санкт-Петербург, Российская Федерация,
[3] ГБУЗ «Противотуберкулезный диспансер Калининградской области»,
г. Калининград, Российская Федерация

Резюме. В работе проведено исследование показателей системного воспаления (индекса системного иммунного воспаления, индекса системного воспалительного ответа, нейтрофильно-лимфоцитарного соотношения, моноцитарно-лимфоцитарного соотношения, тромбоцитарно-лимфоцитарного соотношения и нейтрофильно-моноцитарно-лимфоцитарного соотношения) по показателям общего анализа крови у 14 детей с прогрессированием латентной туберкулезной инфекции в туберкулез органов дыхания. Через 6 месяцев диспансерного наблюдения у детей с латентной туберкулезной инфекцией выявлено достоверное изменение только по двум показателям – индексу системного воспалительного ответа и моноцитарно-лимфоцитарному соотношению. Эти два показателя достоверно увеличились по сравнению с их уровнем при взятии под диспансерное наблюдение детей. Все остальные показатели системного воспаления у детей через 6 месяцев диспансерного наблюдения достоверно не изменились. При выявлении у детей туберкулеза органов дыхания установлено повышение всех показателей системного воспаления по сравнению с уровнем этих показателей на стадии латентной туберкулезной инфекции. Полученные результаты диктуют необходимость дальнейших исследований показателей системного воспаления у детей с туберкулезной инфекцией как на стадии латентной туберкулезной инфекции, так и на стадии активных форм заболевания туберкулезом.

Ключевые слова: дети, туберкулезная инфекция, показатели системного воспаления.

Введение. Изучение прогрессирования латентной туберкулезной инфекции (ЛТИ) от момента инфицирования микобактериями туберкулеза к развитию активного туберкулеза (ТБ) у детей и подростков имеет весьма важное значение в здравоохранении.

Первый пик прогрессирования приходится на возраст младше 5 лет. В этом возрасте отмечается самый высокий риск быстрого возникновения заболевания, включая тяжелые диссеминированные формы, такие как туберкулезный менингит и милиарный ТБ, которые связаны с высокой смертностью [1–3]. У младенцев этот риск может достигать 40–50 % при отсутствии лечения, что значительно выше, чем у взрослых [1–4]. Второй пик риска прогрессирования ЛТИ приходится на подростковый возраст, что отражает различные иммунопатогенетические механизмы [3, 4]. Кроме того, дети с иммунодефицитами, ВИЧ-инфекцией или другими сопутствующими состояниями имеют еще более высокий риск быстрого прогрессирования и тяжелого течения ТБ [1, 5, 6].

Раннее выявление и понимание факторов, влияющих на прогрессирование, позволяют своевременно назначать профилактическое лечение ЛТИ, что снижает риск развития ТБ на 90 % при соблюдении всех принципов профилактики. Это особенно важно, поскольку большинство случаев заболевания у детей младше 5 лет развивается в течение первых месяцев после контакта с источником инфекции, что подчеркивает узкий период для эффективного вмешательства [1, 2, 5].

Понимание естественного течения и прогрессирования ТБ в детской популяции крайне важно в плане долгосрочных последствий. ТБ в раннем детстве может привести к стойким нарушениям роста, функции легких и повышенному риску развития других респираторных заболеваний, что подчеркивает важность профилактики и раннего лечения для смягчения долгосрочных последствий для здоровья [6].

Клиническая картина и естественное течение ТБ у детей отличаются от взрослых, что затрудняет диагностику и лечение. Дети реже проявляют классические симптомы и могут иметь олигобациллярную форму заболевания, что требует применения диагностических и терапевтических подходов, соответствующих возрасту [3, 7, 8].

Дети представляют собой резервуар для будущих случаев ТБ, а нелеченная ЛТИ может перейти в заболевание спустя годы. Эффективное наблюдение и лечение ЛТИ у детей являются необходимыми компонентами всех национальных стратегий борьбы с ТБ [1, 2, 5, 8].

Изучение прогрессирования ТБ у детей дает представление о взаимодействии хозяина и патогена, иммунных факторах защиты, что позволяет разрабатывать более совершенные вакцины и диагностические биомаркеры, адаптированные для детской популяции [4, 7, 8]. Следовательно, изучение прогрессирования ТБ у детей имеет решающее значение для оптимизации профилактики, диагностики и лечения, снижения долгосрочной заболеваемости и достижения целей Стратегии Всемирной организации здравоохранения по ликвидации ТБ в мире [1–8].

Цель работы – изучить показатели системного воспаления у детей с прогрессированием ЛТИ в туберкулез органов дыхания (ТОД).

Материалы и методы. В рамках исследования проанализированы клинические, рентгенологические и бактериологические данные, результаты иммунодиагностики ТБ и показатели общего анализа крови у 14 детей, состоявших на учете в противотуберкулезном диспансере. Помимо этого, проанализированы данные об источниках инфекции, пациентах с ТБ, с которыми контактировали дети. Проведен анализ 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).

У всех детей анализируемой группы первоначально была диагностирована ЛТИ, ТОД был исключен при выполнении мультиспиральной компьютерной томографии органов грудной клетки. Согласно действующим нормативным документам всем детям было предложено превентивное лечение двумя противотуберкулезными препаратами: изониазидом и рифампицином. Однако родители детей написали письменный отказ от лечения, несмотря на наличие прямых показаний к его проведению.

Дети были взяты под диспансерное наблюдение, а затем обследованы через 6 месяцев. При обследовании через 6 месяцев у всех детей анализируемой группы диагноз

ЛТИ был повторно подтвержден, ТОД исключен. При обследовании через год у 12 детей и через 2 года у 2 детей (в среднем через 1,1±0,4 лет) был диагностирован ТОД.

Проведено вычисление показателей системного воспаления – индекса системного иммунного воспаления (ИСИВ), индекса системного воспалительного ответа (ИСВО), нейтрофильно-лимфоцитарного соотношения (НЛС), моноцитарно-лимфоцитарного соотношения (МЛС), тромбоцитарно-лимфоцитарного соотношения (ТЛС) и нейтрофильно-моноцитарно-лимфоцитарного соотношения (НМЛС) по показателям общего анализа крови у детей трехкратно: при диагностике ЛТИ, через 6 месяцев и при выявлении ТОД. Проведено сравнение показателей системного воспаления и результатов проб с АТР на стадии диагностики ЛТИ и выявления ТОД. Статистическая обработка результата проводилась с помощью вычисления t-критерий Стьюдента.

Результаты и их обсуждение. Анализируемая группа включала 14 детей: 10 (71,4 %) мальчиков и 4 (28,6 %) девочки. Средний возраст детей составил 9,6±4,5 лет. Из общего числа 10 (71,4 %) детей имели контакт с пациентами с бактериовыделением, а 4 (28,6 %) ребенка – контакт с пациентами без бактериовыделения.

Средний размер папулы при проведении пробы с АТР у детей с ЛТИ составил 12,9±6,1 мм.

Проведен подсчет по параметрам общего анализа крови показателей системного воспаления при взятии под диспансерное наблюдение детей с ЛТИ (таблица 1).

Таблица 1 – Сравнение показателей системного воспаления у детей с ЛТИ при взятии под диспансерное наблюдение и через 6 месяцев диспансерного наблюдения

Показатели системного воспаления	Дети с ЛТИ при взятии под диспансерное наблюдение	Дети с ЛТИ через 6 месяцев диспансерного наблюдения	Р-критерий
ИСИВ	237,8±70,4	195,8±51,3	p>0,05
ИСВО	2,6±1,6	4,3±1,9	*p<0,05
НЛС	0,8±0,2	0,7±0,2	p>0,05
МЛС	0,06±0,03	0,12±0,05	*p<0,001
ТЛС	5,7±0,7	5,4±0,5	p>0,05
НМЛС	0,8±0,2	0,6±0,2	p>0,05

Примечание: * Различия достоверны (p<0,05).

Из таблицы 1 видно, что средний показатель ИСИВ у детей с ЛТИ составил 237,8±70,4; ИСВО – 2,6±1,6; НЛС – 0,8±0,2; МЛС 0,06±0,03; ТЛС – 5,7±0,7; НМЛС – 0,8±0,2.

Через 6 месяцев диспансерного наблюдения у детей с ЛТИ повторно проведено вычисление показателей системного воспаления по параметрам общего анализа крови. ИСИВ у детей с ЛТИ составил 195,8±51,3; ИСВО – 4,3±1,9; НЛС – 0,7±0,2; МЛС – 0,12±0,05; ТЛС – 5,4±0,5; НМЛС – 0,6±0,2.

При этом при сравнении показателей системного воспаления через 6 месяцев с уровнем этих показателей у детей при взятии их под диспансерное наблюдение достоверное изменение было выявлено только по двум показателям – ИСВО и МЛС. ИСВО увеличился с 2,6±1,6 до 4,3±1,9; p<0,05. МЛС увеличился с 0,06±0,03 до 0,12±0,05; p<0,001. Это указывает на то, что, по всей видимости, данные два показателя не имеют существенного значения при диагностике прогрессирования туберкулезной инфекции у детей. Однако наше предположение нуждается в дополнительных исследованиях. Все остальные показатели системного воспаления у детей за анализируемый период времени диспансерного наблюдения достоверно не изменились. Это показано в таблице 1. Достоверных различий между их уровнем в момент взятия под диспансерное наблюдение детей с их уровнем через 6 месяцев диспансерного наблюдения не получено.

Через 1,1±0,4 лет у детей был выявлен ТОД. У 8 (57,1 %) детей зарегистрированы первичные формы ТБ: у 5 (35,7 %) детей – ТБ внутригрудных лимфатических узлов, у 3 (21,4 %) детей – первичный туберкулезный комплекс. У 6 (42,9 %) детей были

зарегистрированы вторичные формы ТБ: 2 (14,3 %) – очаговый ТБ, 3 (21,4 %) – инфильтративный ТБ, 1 (7,1 %) диссеминированный ТБ. Бактериовыделение было выявлено у 5 (35,7 %) детей с вторичными формами ТБ.

Средний размер папулы при проведении пробы с АТР у детей с ТОД составил 14,9±5,2 мм. При сравнении этого показателя с аналогичным показателем у детей с ЛТИ (12,9±6,1 мм) достоверного различия не выявлено, $p>0,05$. Это указывает на то, что проба с АТР не позволяет дифференцировать ЛТИ и ТОД у детей.

Проведено вычисление и сравнение показателей системного воспаления по параметрам общего анализа крови детей у при выявлении ТОД и на стадии ЛТИ (таблица 2).

Таблица 2 – Сравнение показателей системного воспаления у детей при выявлении ТОД и на стадии ЛТИ через 6 месяцев диспансерного наблюдения

Показатели системного воспаления	Дети при выявлении ТОД	Дети с ЛТИ через 6 месяцев диспансерного наблюдения	Р-критерий
ИСИВ	507,2±168,0	195,8±51,3	*p<0,001
ИСВО	27,1±12,0	4,3±1,9	*p<0,001
НЛС	1,7±0,5	0,7±0,2	*p<0,001
МЛС	0,5±0,2	0,12±0,05	*p<0,001
ТЛС	9,9±2,3	5,4±0,5	*p<0,001
НМЛС	1,1±0,2,	0,6±0,2	*p<0,01

Примечание: * Различия достоверны (p<0,05).

В таблице 2 показано, что средний показатель ИСИВ у детей с ТОД составил 507,2±168,0, что было достоверно выше по сравнению с уровнем этого показателя на стадии ЛТИ (195,8±51,3), $p<0,001$. Аналогичные закономерности были обнаружены при сравнении всех остальных показателей системного воспаления. Средний показатель ИСВО при ТОД был 27,1±12,0, что было достоверно выше по сравнению с ЛТИ – 4,3±1,9, $p<0,001$. Средний показатель НЛС при ТОД составил 1,7±0,5, что было выше по сравнению с ЛТИ 0,7±0,2, $p<0,001$. Средний показатель МЛС при ТОД был равен 0,5±0,2, что также было выше по сравнению с ЛТИ – 0,12±0,05, $p<0,001$. Средний показатель ТЛС при ТОД был 9,9±2,3, при ЛТИ его уровень был ниже – 5,4±0,5, $p<0,001$. Средний показатель НМЛС при ТОД был 1,1±0,2, что было выше по сравнению с ЛТИ – 0,6±0,2, $p<0,01$. Следовательно, все показатели системного воспаления, вычисляемые по параметрам общего анализа крови, были выше у детей при выявлении ТОД по сравнению со стадией ЛТИ.

Таким образом, в результате нашего исследования показателей системного воспаления (ИСИВ, ИСВО, НЛС, МЛС, ТЛС и НМЛС) у детей с ЛТИ, не получавшими превентивное лечение, в периоде диспансерного наблюдения мы выявили увеличение всех анализируемых нами показателей при прогрессировании ЛТИ в ТОД.

Заключение

1. У детей с ЛТИ и при заболевании ТОД средний размер папулы пробы с АТР достоверно не отличался. Это подтверждает положение о том, что существующие методы иммунодиагностики ТБ не различают ЛТИ и активные формы заболевания.
2. Выявлено достоверное повышение показателей системного воспаления (ИСИВ, ИСВР, НЛС, МЛС, ТЛС и НМЛС) у детей с прогрессированием ЛТИ в ТОД.
3. Полученные результаты диктуют необходимость дальнейших исследований показателей системного воспаления у детей с туберкулезной инфекцией как на стадии ЛТИ, так и на стадии активных форм заболевания ТБ.

Литература

1. Dawn, N. COMMITTEE ON INFECTIOUS DISEASES, Tuberculosis Infection in Children and Adolescents: Testing and Treatment / Nolt Dawn, Jeffrey R. Starke // Pediatrics. – December 2021; 148 (6): e2021054663. 10.1542/peds.2021-054663 [Electronic resource]. – Mode of access: https://publications.aap.org/pediatrics/article/148/6/e2021054663/183445/Tuberculosis-Infection-in-Children-and-Adolescents?autologincheck=redirected. – Date of access: 30.09.2025.

2. Pediatric TB Contact Studies Consortium. The risk of tuberculosis in children after close exposure: a systematic review and individual-participant meta-analysis / L. Martinez, O. Cords, C.R. Horsburgh, J.R. Andrews // Lancet. – 2020 Mar 21;395(10228):973–984. – https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30166-5. PMID: 32199484; PMCID: PMC7289654. [Electronic resource]. – Mode of access: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32199484/ – Date of access: 30.09.2025.

3. Perez-Velez, C.M. Tuberculosis in Children / C.M. Perez-Velez, B.J. Marais // The New England Journal of Medicine. –2012;367(4):348-61. – https://doi.org/10.1056/NEJMra1008049. [Electronic resource]. – Mode of access: https://www.researchgate.net/publication/230625524_Tuberculosis_in_Children#full-text – Date of access: 30.09.2025.

4. Basu Roy R. Tuberculosis susceptibility and protection in children / R. Basu Roy, E. Whittaker, J.A. Seddon, B. Kampmann // Lancet Infect Dis. – 2019 Mar;19(3):e96-e108. – https://doi.org/10.1016/S1473-3099(18)30157-9. Epub 2018 Oct 12. PMID: 30322790; PMCID: PMC6464092. [Electronic resource]. – Mode of access: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30322790/ – Date of access: 30.09.2025.

5. Asare-Baah, M. Timing and predictors of disease incidence among named contacts of reported tuberculosis patients in a low incidence setting / M. Asare-Baah, L. Johnston, L. Dominique, M. Lauzardo, M.N. Séraphin // PLoS One. – 2025 May 7;20(5):e0313801. – https://doi.org/10.1371/journal.pone.0313801. PMID: 40334208; PMCID: PMC12058168. [Electronic resource]. – Mode of access: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/40334208 – Date of access: 30.09.2025.

6. Martinez, L. The Long-Term Impact of Early-Life Tuberculosis Disease on Child Health: A Prospective Birth Cohort Study / L. Martinez, D.M. Gray, M. Botha, M. Nel, S. Chaya, C. Jacobs, L. Workman, M.P. Nicol, H.J. Zar // Am J Respir Crit Care Med. – 2023 Apr 15;207(8):1080–1088. – https://doi.org/10.1164/rccm.202208-1543OC. PMID: 36746196; PMCID: PMC10112440. [Electronic resource]. – Mode of access: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36746196/ – Date of access: 30.09.2025.

7. Kaforou, M. Transcriptomics for child and adolescent tuberculosis / M. Kaforou, C. Broderick, O. Vito, M. Levin, T.J. Scriba, J.A. Seddon // Immunol Rev. – 2022 Aug;309(1):97–122. – https://doi.org/10.1111/imr.13116. Epub 2022 Jul 12. PMID: 35818983; PMCID: PMC9540430. [Electronic resource]. – Mode of access: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35818983/ – Date of access: 30.09.2025.

8. Seddon, J.A. The evolving research agenda for paediatric tuberculosis infection / J.A. Seddon, E. Whittaker, B. Kampmann, D.A. Lewinsohn, M. Osman, A.C. Hesseling, R. Rustomjee, F. Amanullah // Lancet Infect Dis. – 2019 Sep;19(9):e322–e329. – https://doi.org/10.1016/S1473-3099(18)30787-4. Epub 2019 Jun 17. PMID: 31221543. [Electronic resource]. – Mode of access: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31221543/ – Date of access: 30.09.2025.

INDICATORS OF SYSTEMIC INFLAMMATION IN CHILDREN WITH TUBERCULOSIS INFECTION AND RESPIRATORY TUBERCULOSIS

Gorbach L.A.[1], Glushakov I.A.[2, 3]

[1] State instituon «Republican Scientific and Practical Center «Mother and Child», Minsk, Republic of Belarus,
[2] Saint Petersburg State Pediatric Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation, Saint Petersburg, Russian Federation,
[3] Anti-Tuberculosis Dispensary of the Kaliningrad Region, Kaliningrad, Russian Federation

The study examined systemic inflammation parameters (systemic immune inflammation index, systemic inflammatory response index, neutrophil-lymphocyte ratio, monocyte-lymphocyte ratio, platelet-lymphocyte ratio, and neutrophil-monocyte-lymphocyte ratio) based on complete blood counts in 14 children with latent tuberculosis progressing to pulmonary tuberculosis. After 6 months of follow-up, children with latent tuberculosis infection showed significant changes in only two parameters: the systemic inflammatory response index and the monocyte-lymphocyte ratio. These two parameters significantly increased compared to their levels at the beginning of follow-up. All other parameters of systemic inflammation in children remained unchanged during the analyzed follow-up period. No significant differences were found between levels at the time of admission to clinical observation and their levels after six months of follow-up. When pulmonary tuberculosis was diagnosed in children, all systemic inflammation indicators were elevated compared to their levels during latent tuberculosis infection. These results necessitate further research into systemic inflammation indicators in children with tuberculosis infection, both during latent tuberculosis infection and during active forms of tuberculosis.

Keywords: children, tuberculosis infection, indicators of systemic inflammation.

Поступила 30.09.2025

УДК 612.648:612.13
https://doi.org/10.63030/2307-4795/2025.18.P.08

ГЕМОДИНАМИЧЕСКИЕ ПОКАЗАТЕЛИ У ЗДОРОВЫХ НОВОРОЖДЕННЫХ ДЕТЕЙ В РАННЕМ НЕОНАТАЛЬНОМ ПЕРИОДЕ: ОБСЕРВАЦИОННОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ

Дегтярева Е. В.[1], Лемешко Ю.И.[1, 2], Вавринюк Е.О.[1]

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

Резюме. *Обоснование:* Изучение особенностей гемодинамического статуса у здоровых новорожденных детей необходимо для выявления патологических изменений при заболеваниях перинатального периода.

Цель работы – изучить показатели гемодинамики у здоровых новорожденных в раннем неонатальном периоде.

Методы исследования: обсервационное проспективное исследование 46 здоровых доношенных новорожденных детей, включающее оценку клинических и инструментальных данных состояния гемодинамики, в том числе данных функциональной эхокардиографии.

Результаты. Сравнительный анализ гемодинамических показателей у здоровых новорожденных детей в 1-е и 3-и сутки выявил статистически значимые различия по следующим показателям: частота сердечных сокращений (в 1-е сутки – 128,72±12,88 уд/мин, в 3-и сутки – 123,24±13,61 уд/мин; p=0,01); сердечный выброс левого желудочка (в 1-е сутки – 190,56±35,55 мл/кг/мин, в 3-и сутки – 177,37±32,38 мл/кг/мин; p=0,018); сердечный индекс (в 1-е сутки – 3,02±0,56 л/мин/м^2, в 3-и сутки – 2,83±0,49 л/мин/м^2; p=0,02); сердечный выброс правого желудочка (в 1-е сутки – 255,93±50,30 мл/кг/мин, в 3-е сутки – 235,36±44,65 мл/кг/мин; p=0,007); приток по верхней полой вене (в 1-е сутки – 114,04±13,55 л/мин/м^2, в 3-и сутки – 137,55±23,64 л/мин/м^2; p<0,0001). Выявлена положительная корреляционная связь (r=0,65; p=0,42) между показателями среднего артериального давления и величиной общего периферического сосудистого сопротивления. Выявлены статистически значимые изменения объемной скорости кровотока на выводном отделе правого желудочка и клапане легочной артерии (в 1-е сутки – 11,69±2,26 уд/мин, в 3-и сутки – 12,97±1,99 см^2; p=0,005).

Заключение. Полученные данные могут быть использованы для комплексной оценки гемодинамического статуса новорожденных в раннем неонатальном периоде при оказании медицинской помощи новорожденным детям.

Ключевые слова: новорожденные дети, гемодинамика, сердечный выброс, функциональная эхокардиография.

Введение. Адаптация сердечно-сосудистой системы к внеутробной жизни – сложный процесс, имеющий важные последствия для здоровья новорожденного ребенка. Переход от фетального к неонатальному кровообращению начинается с момента рождения при инициации легочного дыхания и прекращении плацентарного кровотока [1]. Известно, что в переходный период от фетального к постнатальному кровообращению происходит ряд значительных гемодинамических изменений, таких как закрытие открытого артериального протока (ОАП) и увеличение легочного кровотока. Наблюдается быстрое и значительное повышение давления в левом желудочке и сопутствующее снижение давления в правом желудочке [2]. Известно, что ОАП обычно закрывается в течение 24–48 часов после рождения у доношенных детей, а окончательное анатомическое закрытие фетальных коммуникаций может занять несколько недель или даже месяцев, следовательно, для завершения процесса адаптации транзиторного кровообращения новорожденному ребенку требуется больше времени [3].

У здоровых доношенных новорожденных детей, несмотря на сложность и значительность всех этих процессов, переходный этап протекает без клинических проявлений нарушения кровообращения. Но у новорожденных детей с высоким риском перинатальной патологии данный процесс адаптации является чрезвычайно уязвимым

к воздействиям неблагоприятных перинатальных факторов. Для своевременной целенаправленной терапии важно понимать патогенез изменений гемодинамики у конкретного пациента [1–3].

Функциональная эхокардиография (Ф-Эхо-КГ) является частью оценки гемодинамического статуса новорожденных в критическом состоянии и представляет собой неинвазивный метод диагностики, позволяющий не только оценить сердечный выброс как основную детерминанту системного потока крови, но и влияние на него преднагрузки, сократимости миокарда и постнагрузки [4, 5]. Применение Ф-Эхо-КГ вместе с другими диагностическими инструментами может помочь в уточнении фенотипа нарушения гемодинамики и таким образом снизить неонатальную заболеваемость и смертность [1, 4]. В то же время методика оценки гемодинамического статуса у новорожденных с помощью Ф-ЭХОКГ изучена недостаточно и требует проведения дальнейших исследований [5]. Это подтверждается тем, что данные, отражающие показатели гемодинамического статуса, определяемого с помощью неинвазивных методик, существенно различаются у разных исследователей [6]. Информации о количественной оценке системного кровотока в течение первых суток внеутробной адаптации и его динамики недостаточно [6]. Недостаточно данных о влиянии открытого артериального протока (ОАП) на системный и легочный кровоток в период его функционирования. Недостаточно данных о влиянии физиологической легочной гипертензии на системный и легочный кровоток, мало данных о том, как изменяется преднагрузка и постнагрузка в ранний период адаптации [2, 3]. Изучение особенностей гемодинамического статуса у здоровых новорожденных с помощью Ф-Эхо-КГ необходимо для последующего выявления патологических изменений при заболеваниях у новорожденных детей.

Цель работы – изучение особенностей гемодинамического статуса у здоровых новорожденных в раннем неонатальном периоде.

Материалы и методы исследования. В обсервационное проспективное исследование включены 46 доношенных новорожденных детей, медицинская помощь которым оказывалась в отделении для новорожденных детей учреждения здравоохранения «5-я городская клиническая больница» г. Минска с сентября по декабрь 2024 года. Проведение исследования одобрено этическим комитетом при учреждении образования «Белорусский государственный медицинский университет». Критерии включения: гестационный возраст 37–41 неделя, удовлетворительное состояние при рождении, оценка по шкале Апгар более 8 баллов, течение раннего неонатального периода без патологии, наличие добровольного информированного согласия законных представителей на участие в исследовании. Критерии исключения: гестационный возраст менее 37 недель; наличие патологии перинатального периода, наличие врожденных пороков развития.

Дизайн исследования представлен на рисунке 1.



Рисунок 1 – Дизайн исследования

Проанализированы данные историй развития новорожденных (форма 097/у), результаты инструментальных методов исследования. С помощью многофункционального монитора «GARESCAPE B40i» (США) определяли насыщение крови кислородом, показатели неинвазивного артериального давления и частоты сердечных сокращений. Основным методом инструментального исследования являлся метод Ф-Эхо-КГ. Исследование выполнялось с использованием ультразвуковой диагностической системы экспертного класса General Electric LOGIQ E9 (США) секторным датчиком с частотой 4,6 МГц. Первое исследование проводилось через 9±6 часов после рождения, второе – через 48±6 часов после рождения. Эхокардиографические измерения, расчеты и оценка показателей проводились в соответствии с международными рекомендациями по проведению Ф-Эхо-КГ у новорожденных детей [7].

Оценку сердечного выброса с помощью Ф-Эхо-КГ проводили, применяя следующее уравнение: СВ (мл/кг/мин) = П × (D/2)2 (см2)) × VTI (см) × ЧСС (в мин), где D – диаметр сосуда, на уровне которого определялась объемная скорость кровотока, VTI (velocity time integral) – площадь под кривой средней скорости кровотока через данный сосуд или выводной отдел желудочка, ЧСС – частота сердечных сокращений, π -3,142. С помощью данной формулы определяли ударные объемы и сердечные выбросы левого и правого желудочков. Преднагрузка количественно оценивалась с помощью определения величины притока по верхней полой вене (использовали указанную выше формулу). Регистрации потока на уровне выводного отдела правого желудочка проводилась в парастернальной проекции по короткой оси левого желудочка, для оценки кровотока на уровне выводного отдела левого желудочка использовалась пятикамерная проекция. Для получения интеграла линейной скорости кровотока и определения временных характеристик потока применялся метод импульсной допплерографии. Диаметр устья нижней полой вены и приток определяли из субкостальной бикавальной проекции, значения усреднялись за три-пять сердечных циклов. Линейные размеры камер, сосудов, определяли в В-режиме.

Сердечный индекс оценивался по формуле: СИ (л/мин/м^2) = СВ х ЧСС/ ППТ, где СВ – сердечный выброс, ЧСС – частота сердечных сокращений, ППТ – площадь поверхности тела.

Постнагрузка (общее периферическое сосудистое сопротивление) оценивалась с помощью формулы: ОПСС (dynes·sec·cm^{-5})= 80x[АД среднее-5] (mmHg) / СВ (L/min), где – СВ – сердечный выброс, за 5 мм рт. ст. принимали значение давления в правом предсердии, АД среднее – среднее артериальное давление, полученное с помощью осциллометрического метода. Статистический анализ данных проведен с использованием программного обеспечения Analyse-it (Analyse-it-Software, Ltd., Великобритания). Количественные данные с нормальным распределением представлялись в виде среднего арифметического значения и стандартного отклонения; при распределении, отличным от нормального в виде медианы, минимального и максимального значений. При сравнении количественных данных, имеющих нормальное распределение, использовали t-критерий Стьюдента; не имеющих нормального распределения – U-критерий Манна – Уитни. Для оценки корреляционных взаимосвязей между количественными признаками применялся коэффициент корреляции Пирсона. Статистическим уровнем значимости принят уровень $p<0,05$.

Результаты. Демографические и клинические характеристики изучаемой группы новорожденных детей представлены в таблице 1.

Таблица 1 – Анамнестические данные, показатели физического развития, клинические характеристики новорожденных детей

Параметры	Категории, размерные величины	Количество N (%) значение
Пол	Мужской Женский	22 (47 %) 24 (53 %)

Продолжение таблицы 1

Параметры	Категории, размерные величины	Количество N (%) значение
Срок гестации	Median, недели	38–40
Способ родоразрешения	Естественые роды Оперативные роды	31 (67 %) 15 (33 %)
Масса тела	Mean±SD Грамм	3439±448
Длина	Mean±SD, См	52,48±1,96
Площадь поверхности тела	Mean±SD, М2	0,21 ± 0,017
Оценка по шкале Апгар 1-я минута 5-я минута	 Median баллы	 8 (100 %) 9 (100 %)
Частота дыхания	Mean±SD, дыханий в минуту	42±4,50
Сатурация на правой руке	Mean±SD, %	98±1,99
Отсроченное пережатие пуповины	N (%)	100 %

Всем новорожденным детям было проведено отсроченное пережатие пуповины, которое является стандартом оказания медицинской помощи здоровым детям согласно клиническому протоколу «Оказание медицинской помощи в неонатологии» (Постановление МЗ РБ № 34 от 18 апреля 2022 года).

Неинвазивное измерение артериального давления (АД) является наиболее простым методом мониторинга гемодинамики. Для получения корректных результатов предпочтительно проводить измерения АД на правой руке и использовать правильный размер манжеты [8]. При сравнении результатов измерений АД на первые и третьи сутки жизни статистически значимые различия были получены по диастолическому АД, которое повышалось на третьи сутки по сравнению с первыми (таблица 2). Статистически значимых различий значений АД, измеренных на правой руке и правой ноге, выявлено не было. Выявлена положительная корреляционная связь (r=0,65; p=0,42) между показателями среднего артериального давления и величиной общего периферического сосудистого сопротивления (ОПСС) и слабоположительная корреляционная связь (r=0,20; p=0,04) между показателями систолического давления и сердечного выброса левого желудочка.

Таблица 2 – Показатели систолического, диастолического, среднего, пульсового артериального давления на 1-е и 3-и сутки жизни

Показатели артериального давления (АД) точка измерения	1-е сутки Mean±SD мм рт. ст.	3-и сутки Mean±SD мм рт. ст.	p-value
Систолическое АД Правая рука Правая нога	 72,33±7,5 71,76±8,31	 71,46±5,8 71,82±5,63	 0,54 0,96
Диастолическое АД Правая рука Правая нога	 42,91±5,6 44,07±6,2	 45,58±6,9 44,38±5,42	 0,04 0,79
Пульсовое АД Правая рука Правая нога	 29,32±8,0 27,69±7,0	 26,67±6,67 27,49±5,3	 0,09 0,88
Среднее АД Правая рука Правая нога	 52,50±5,4 53,26±6,1	 53,7±4,7 53,7±4,3	 0,26 0,68

Линейные размеры структур сердца отражены в таблице 3. При сравнении значений выявлено, что статистически значимые изменения касались лишь выводного отдела правого желудочка, который уменьшался к третьим суткам жизни за счет снижения систолического давления в легочной артерии. У всех новорожденных детей отмечалась положительная респираторная реакция нижней полой вены.

Таблица 3 – Линейные размеры камер сердца, сосудов (М-режим, В-режим)

Линейные размеры камер, сосудов, мм	1-е сутки Mean±SD	3-и сутки Mean±SD	p-value
Конечно-диастолический размер левого желудочка (ЛЖ), мм	17,99±1,44	17,99±2,4	0,45
Конечно-систолический размер ЛЖ, мм	11,78±1,2	11,91±1,21	0,3
Передне-задний размер левого предсердия, мм	12,06±0,97	11,65±1,17	0,64
Размер выводного отдела ЛЖ, мм	7,00±0,50	7,04±0,51	0,71
Размер выводного отдела правого желудочка, мм	8,72±0,79	8,13±0,67	0,0002
Размер нижней полой вены, мм	3,57±0,57	3,58±0,55	0,91
Размер верхней полой вены, мм	4,81±0,47	4,80±0,45	0,96

Основные показатели, характеризующие систолическую функцию сердца, представлены в таблице 4. Из таблицы 4 видно, что эти значения оставались постоянными в течение трех суток постнатальной адаптации, и эти результаты оказались сопоставимы с данными других исследователей [2, 3].

Таблица 4 – Показатели систолической функции левого и правого желудочков

Показатели, характеризующие систолическую функцию желудочков	1-е сутки Mean±SD	3-и сутки Mean±SD	p-value
Фракция укорочения, %	33,5±3,11	33,56±2,92	0,46
Фракция выброса, %	65,60±4,3	65,7±4,0	0,45
Амплитуда систолического смещения латерального края трикуспидального клапана, мм	9,63±1,12	9,22±1,39	0,12

Результаты исследования наличия артериального протока и его размера отражены в таблице 5.

Таблица 5 – Диаметр артериального протока (легочный сегмент, В-режим)

Диаметр открытого артериального протока	Первое измерение N (%)	Второе измерение N (%)
3,5–4,0 мм	2 (4,35)	0 (0)
3,0–3,5 мм	5 (10,87)	0 (0)
2,5–3,0 мм	5 (10,87)	0 (0)
2,0–2,5 мм	12 (26,09)	0 (0)
1,5–2,0 мм	7 (15)	0 (0)
1 мм	5 (10,87)	6 (13,04)
Отсутствует	10 (21,74)	40 (86,96)

Наше исследование показало, что у большинства доношенных детей открытый артериальный проток (ОАП) закрывается в течение 24–48 часов после рождения, что сопоставимо с данными литературы [3]. Как видно из таблицы 5, функционирование ОАП выявлено у 80 % детей при первом исследовании и у 13 % при втором. При изучении характера и направления шунтирования крови по ОАП выявлено, что в течение 12 часов кровоток носил пульсирующий характер (максимальная систолическая скорость более чем в 2 раза превышала диастолическую), а в более поздние часы регистрировался рестриктивный характер кровотока с лево-правым направлением шунтирования во всех случаях.

Для оценки влияния ОАП на системный и легочный кровоток мы сравнили значения сердечного выброса для каждого желудочка как при функционировании ОАП, так и без него и не выявили статистически значимых отличий. Ожидаемо, что шунтирование крови слева-направо по ОАП должно приводить к увеличению притока по легочным венам к левому предсердию и, соответственно, к увеличению сердечного выброса левого желудочка. Однако наше исследование показало, что наличие ОАП как на первые, так и на третьи сутки не влияло на сердечный выброс обоих желудочков. Вероятно, это связано с тем, что в первые сутки, когда регистрировались наибольшие размеры ОАП, наблюдался пульсирующий кровоток по нему и не весь объем крови направлялся в артериальную систему малого круга, а на третьи сутки размер ОАП был настолько мал, что несмотря на то, что весь объем шунтируемой крови напрямую попадал в малый круг кровообращения, размер протока был слишком мал, чтобы вызвать значимые гемодинамические изменения.

Можно предположить, что несмотря на то, что окончательное анатомическое закрытие фетальных коммуникаций может занять несколько недель или даже месяцев, они не влияют на величину сердечного выброса у здоровых новорожденных детей.

При сравнении допплерометрических показателей кровотока выявлены выраженные динамические изменения объемной скорости кровотока на выводном отделе правого желудочка и клапане легочной артерии. Данные изменения связаны со снижением легочного сосудистого сопротивления и увеличением объема крови в малом круге кровообращения. К третьим суткам было выявлено снижение максимальной скорости как волны Е, так и волны А трансмитрального потока, в то же время объемная скорость кровотока в выводном отделе левого желудочка оставалась постоянной. Волна Е характеризует фазу пассивного наполнения левого желудочка, а волна А – фазу систолы левого предсердия. Вероятно, данные изменения были связаны с возрастанием давления в левом желудочке и левом предсердии. В литературе не описаны аналогичные находки, что требует дальнейшего изучения данного вопроса.

Таблица 6 – Основные допплерометрические показатели кровотока на полулунных клапанах, выводных отделах желудочков

Допплерометрические показатели	1-е сутки Mean±SD	3-и сутки Mean±SD	p-value
Объемная скорость кровотока на выводном отделе левого желудочка, $см^2$	13,21±2,27	12,7±2,0	0,26
Объемная скорость кровотока на выводном отделе правого желудочка, $см^2$	11,69±2,26	12,97±1,99	0,005
Объемная скорость кровотока в верхней полой вене, $см^2$	18,49±1,71	22,27±2,67	<0,0001
Макс. скорость волны Е митрального клапана, м	0,67±0,09	0,61±0,08	0,0014
Макс. скорость волны А митрального клапана, м	0,65±0,09	0,57±0,08	<0,0001
Время ускорения кровотока на клапане легочной артерии, м/сек	65,60±15,25	84,38±19,02	<0,0001
Время изгнания на клапане легочной артерии, м/сек	211,72±23,96	222,33±25,66	0,04

При сравнении расчетных гемодинамических показателей обнаружено статистически значимое снижение средней частоты сердечных сокращений, сердечного выброса обоих желудочков, а также сердечного индекса, что отражено в таблице 7. При этом величина ударного объема обоих желудочков оставалась постоянной, несмотря на изменения допплерометрических показателей кровотока, представленные ранее в таблице 6. Полученные нами результаты сопоставимы с результатами других исследователей. Также было выявлено статистически значимое увеличение преднагрузки за счет увеличения притока по верхней полой вене. Несмотря на данные литературы о постепенном повышении постнагрузки в течение неонатального периода, в нашем исследовании не было выявлено статистически значимого увеличения общего периферического сосудистого сопротивления (ОПСС) к третьим суткам жизни. Абсолютные величины показателей гемодинамики, полученные нами, были сравнимы с результатами других исследователей [2, 3, 8].

Таблица 7 – Основные расчетные гемодинамические показатели

Основные расчетные гемодинамические показатели	1-е сутки Mean±SD	3-и сутки Mean±SD	p-value
Частота сердечных сокращений, уд/мин	128,72±12,88	123,24±13,61	0,01
Ударный объем левого желудочка, мл	5,08±1,11	5,00±1,06	0,7
Ударный объем правого желудочка, мл	6,85±1,51	6,7±1,46	0,62
Сердечный выброс левого желудочка, мл/кг/мин	190,56±35,55	177,37±32,38	0,018
Сердечный индекс л/мин/м^2	3,02±0,56	2,83±0,49	0,02
Сердечный выброс правого желудочка, мл/кг/мин	255,93±50,30	235,36±44,65	0,007
Приток по верхней полой вене	114,04±13,55	137,55±23,64	<0,0001
Общее периферическое сосудистое сопротивление, дин • с • см-5	6123,4±1463,1	6567,8±1264,4	0,12

При изучении отношения легочного кровотока к системному выявлено, что у всех здоровых новорожденных наблюдается преобладание сердечного выброса правого желудочка над сердечным выбросом левого желудочка даже в первые часы жизни, и это преобладание сохраняется к третьим суткам. Лишь при отсутствии шунтирования крови по обоим фетальным коммуникациям наблюдается статистически значимое уменьшение этого соотношения (1,20±0,10 в сравнении с 1,39±0,16, p=0,01). Обобщенные данные о влиянии фетальных коммуникаций на соотношение системного и легочного кровотока отражены в таблице 8.

Таблица 8 – Соотношение легочного и системного кровотока в зависимости от наличия фетальных коммуникаций

Наличие фетальных коммуникаций	Первое измерение N (%)	Второе измерение N (%)	Qp/Qs Mean±SD
ОАП и открытое овальное окно (ООО) открыты	36	5	1,35±0,25
ОАП закрыт ООО открыто	7	32	1,39±0,16
ОАП и ООО закрыты	3	9	1,20±0,10

Примечание: Qp/Qs – отношение сердечного выброса правого желудочка к сердечному выбросу левого желудочка.

Выявлено, что у мальчиков значительно выше ударные объемы желудочков, а частота сердечных сокращений статистически значимо ниже, что отражено в таблице 9. Однако, с учетом однонаправленного влияния этих величин на сердечный выброс, итоговые показатели минутного объема крови для обоих кругов кровообращения статистически значимо не отличались.

Таблица 9 – Основные гендерные отличия показателей системного и легочного кровотока

Основные гемодинамические показатели	Мальчики Mean±SD	Девочки Mean±SD	p-value
Частота сердечных сокращений, уд/мин	121,52±11,94	130,08±12,86	0,0014
Ударный объем левого желудочка, мл	6,63±1,5	4,75±0,96	0,0013
Ударный объем правого желудочка, мл	7,12±1,57	6,46±1,33	0,031
Сердечный выброс левого желудочка, мл/кг/мин	180,45±40,14	188,39±28,73	0,28
Сердечный индекс, л/мин/м^2	2,91±0,60	2,96±0,48	0,69
Сердечный выброс правого желудочка, мл/кг/мин	239,52±54,64	259,29±41,41	0,20

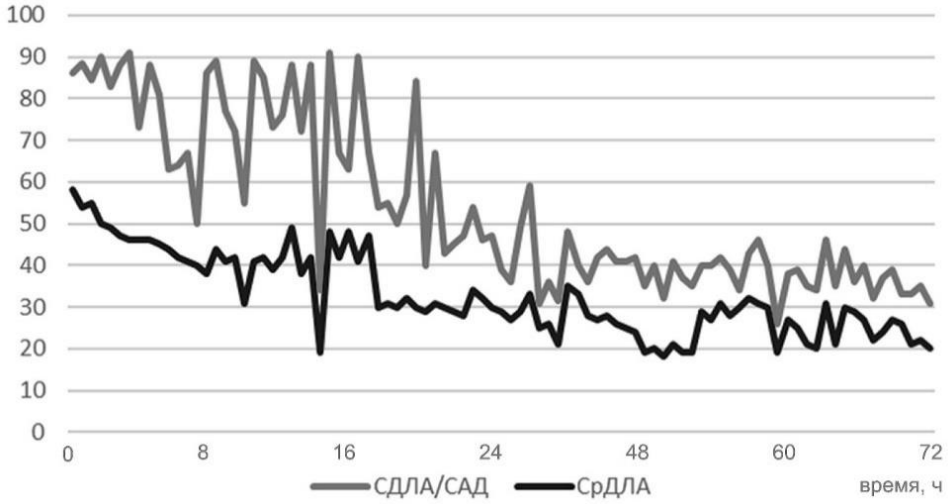


Рисунок 2 – Динамика показателей систолического и среднего давления в легочной артерии

Примечание: Ось Х – временная шкала, серая линия – отношение систолического давления в легочной артерии к системному, выраженное в процентах, черная линия – среднее давление в легочной артерии в абсолютных значениях, выраженное в мм рт. ст.

Известно, что уменьшение легочного сосудистого сопротивления происходит в течение всего неонатального периода. Для оценки легочной гипертензии принято сопоставлять расчетную величину систолического давления в легочной артерии с системным, чаще всего исследователями используется именно величина систолического давления как суррогат легочного сосудистого сопротивления. Однако ЭХО-КГ позволяет определить как систолическое, так и среднее давление в легочной артерии. Мы изучили эти показателя у исследуемой группы детей и установили, что в течение первых 24 часов жизни отмечается значительное снижение этих показателей. Выявлено, что в течение первых 12 часов систолическое давление в легочной артерии (СДЛА) все еще могло оставаться высоким (у некоторых детей до 90 %), в то же время среднее давление в легочной артерии (СрДЛА) уже на 3-м часу жизни не превышало 2/3 от системного. Темп снижения давление был различный у разных детей, однако после 24 часов жизни снижение СДЛА происходило более медленно и к 3-м суткам у всех детей СДЛА составило менее 30 % от системного, а расчетная величина СрДЛА не превышала 20 мм рт. ст. На рисунке 2 отражена динамика показателей систолического и среднего артериального давления

в легочной артерии. Анализируя представленные данные, мы задались вопросом, почему у детей, у которых было зарегистрированы высокие значения СДЛА в первые часы жизни, отсутствовали клинические проявления персистирующей легочной гипертензии.

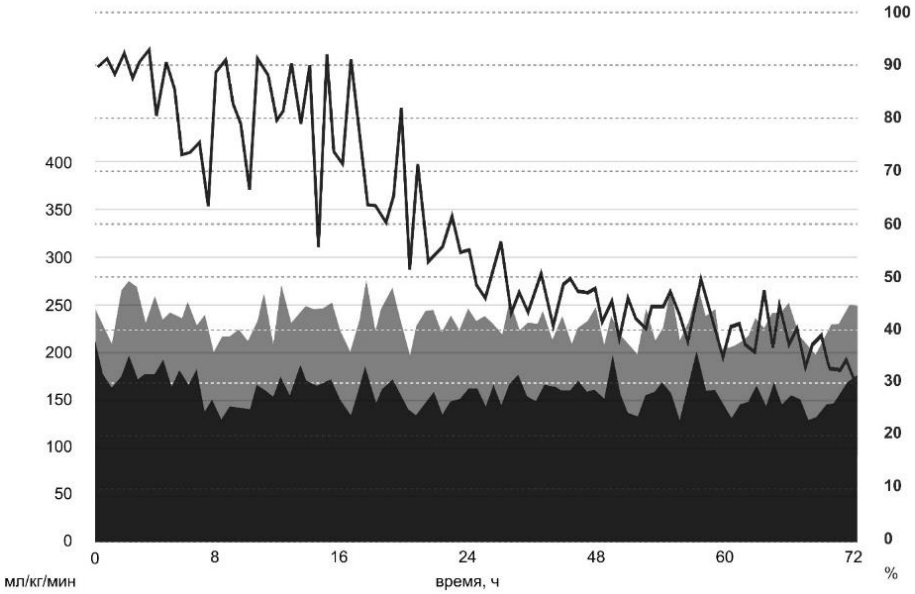


Рисунок 3 – Изменение сосудистого сопротивления, сердечного выброса правого и левого желудочков в течение раннего неонатального периода

Примечания: Ось У – величина сердечного выброса, мл/кг/мин, ось У" – соотношение систолического давления в легочной артерии к системному, выраженное в процентах (черная линия), ось Х – временная шкала. Черная область – сердечный выброс левого желудочка. Серая область – сердечный выброс правого желудочка.

При проведении корреляционного анализа мы выявили очень слабую положительную связь (r=0,1801, p=0,03) между сердечным выбросом правого желудочка и систолическим давлением в легочной артерии, что отражено на рисунке 3. Это свидетельствует о том, что физиологическая легочная гипертензия у новорожденных детей не сопровождается снижением легочного кровотока, как это происходит при патологической острой легочной артериальной гипертензии, а связана в том числе с повышенным объемным кровотоком малого круга кровообращения. Кроме того, ни у одного из новорожденных исследуемой группы не было выявлено право-левого направления шунтирования по ОАП, что объясняет отсутствие цианоза и разницы предуктальной и постдуктальной сатурации.

Заключение. В раннем неонатальном периоде сердечно-сосудистая система ребенка претерпевает значительные изменения, связанные со снижением легочного сосудистого сопротивления и закрытием фетальных коммуникаций. Несмотря на это, у здоровых новорожденных, вне зависимости от наличия фетальных коммуникаций, величина системного и легочного кровотока сохраняется относительно постоянной. Отмечается незначительное, но статистически значимое снижение сердечного выброса и сердечного индекса на третьи сутки за счет снижения частоты сердечных сокращений, при этом ударный объем желудочков значительно не изменяется. Несмотря на эхокардиографические признаки высокого систолического давления в легочной артерии в течение первых часов жизни, у здорового новорожденного ребенка отсутствуют клинические проявления персистирующей легочной гипертензии за счет сохранения объемного кровотока в легочной артерии. Отмечаются значительные колебания величин, характеризующих преднагрузку и постнагрузку левого желудочка, что требует дальнейшего изучения данного вопроса.

Литература

1. Chakkarapani, A. Transitional circulation and hemodynamic monitoring in newborn infants / A. Chakkarapani, C. Roehr, S. Hooper [et al.] // Pediatr Res. – 2024. – Vol. 96. – № 3. – P. 595–603. – https://doi.org/10.1038/s41390-022-02427-8.

2. Doni, D. Evaluation of hemodynamics in healthy term neonates using ultrasonic cardiac output monitor / D. Doni, S. Nucera, C. Rigotti [et al.] // Ital J Pediatr. – 2020. – Vol. 46. – № 1. – P. 112. – https://doi.org/10.1186/s13052-020-00872-x.

3. McNamara, P. Guidelines and Recommendations for Targeted Neonatal Echocardiography and Cardiac Point-of-Care Ultrasound in the Neonatal Intensive Care Unit: An Update from the American Society of Echocardiography / P. McNamara, J. Amish., A. El-Khuffash [et al.] // Journal of the American Society of Echocardiography. – 2024. – Vol. 37. – № 2. – P. 171. – 215. – https://doi.org/10.1016/j.echo.2023.11.016.

4. Рудакова, А.А. Возможности и ограничения применения эхокардиографии врачом интенсивной терапии в отделении реанимации и интенсивной терапии новорожденных / А.А. Рудакова // Неонатология: новости, мнения, обучение. – 2022. – Том 10. – № 4. – С. 54–62.

5. Montoya Claramunt, I. Functional echocardiography and its clinical applications in neonatology / I. Montoya Claramunt, C. Sánchez Ramírez, R. Nachar Hidalgo [et al.] // J. Andes Pediatr. – 2021. – Vol. 92. – № 1. – P. 122–130. – https://doi.org/10.32641/andespediatr.v92i1.2493.

6. Dionne, J. Method of Blood Pressure Measurement in Neonates and Infants: A Systematic Review and Analysis / J. Dionne, S. Bremner, S. Baygani [et al.] // J Pediatr. – 2020. – Vol. 221. – P. 23–31. – https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2020.02.072.

7. Ha, K. Chronological Echocardiographic Changes in Healthy Term Neonates within Postnatal 72 Hours Using Doppler Studies / K. Ha, B. Choi, E. Lee [et al.] // J Korean Med Sci. – 2018. – Vol. 33. – № 22. – P. 155. – https://doi.org/10.3346/jkms.2018.33.e155.

HEMODYNAMIC PARAMETERS IN HEALTHY NEWBORNS IN THE EARLY NEONATAL PERIOD: AN OBSERVATIONAL STUDY

Degtyareva E.V.[1], Lemeshko Yu.I.[1, 2], Vavrinyuk E.O.[1]

[1] Health care institution «5th City Clinical Hospital»,
[2] Belarusian State Medical University,
Minsk, Republic of Belarus

Studying the hemodynamic status in healthy newborns is necessary for identifying pathological changes in perinatal diseases. We investigate the hemodynamic status in healthy newborns during the early neonatal period. Methods: An observational prospective study of 46 healthy full-term newborns was conducted. It included an assessment of clinical and instrumental hemodynamic data, including functional echocardiography. A comparative analysis of hemodynamic parameters revealed statistically significant differences in the following indicators: Heart Rate (on day 1: 128.72 ± 12.88 bpm; on day 3: 123.24 ± 13.61 bpm; p=0.01); Left Ventricular Cardiac Output (on day 1: 190.56 ± 35.55 ml/kg/min; on day 3: 177.37 ± 32.38 ml/kg/min; p=0.018); Cardiac Index (on day 1: 3.02 ± 0.56 L/min/m²; on day 3: 2.83 ± 0.49 L/min/m²; p=0.02); Right Ventricular Cardiac Output (on day 1: 255.93 ± 50.30 ml/kg/min; on day 3: 235.36 ± 44.65 ml/kg/min; p=0.007); Superior Vena Cava Flow (on day 1: 114.04 ± 13.55 ml/kg/min; on day 3: 137.55 ± 23.64 ml/kg/min; p<0.0001). A positive correlation (r=0.65; p=0.42) was found between Mean Arterial Pressure and Systemic Vascular Resistance. Statistically significant changes were found in the volumetric flow rate at the right ventricular outflow tract and pulmonary valve (on day 1: 11.69 ± 2.26 cm/s; on day 3: 12.97 ± 1.99 cm/s; p=0.005). The obtained data can be used for a comprehensive assessment of the hemodynamic status in newborns during the early neonatal period when providing medical care.

Keywords: newborns, hemodynamics, cardiac output, functional echocardiography.

Поступила 30.09.2025

УДК 616-053.3:[616-056.7:616.12:616.717:575.113.1]:616-07
https://doi.org/10.63030/2307-4795/2025.18.P.09

ВРОЖДЕННЫЕ СИНДРОМЫ В КЛИНИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ ПЕДИАТРА

Долидович Е.Ю.[1], Хамидуллина, Ю. М.[1], Паюк И.И.[1], Логинова И.А.[1], Устинович А.А.[1], Альферович Е.Н.[1], Саркисян Н.В.[2], Хотько В.С.[2]

[1] Государственное учреждение
«Белорусский государственный медицинский университет»,
[2] Учреждение здравоохранения «3-я городская детская клиническая больница»,
г. Минск, Республика Беларусь

Резюме. В статье представлен случай врожденного синдрома у ребенка в неонатальном периоде. Данное заболевание является генетическим, для которого характерны аномалии верхней конечности и врожденного порока сердца. Представлены клинические проявления, результаты лабораторного и инструментального обследования. Данный симптомокомплекс носит название синдром Холт – Орама либо предсердно-пальцевая дисплазия, либо синдром «рука-сердце».

Ключевые слова: врожденные аномалии верхней конечности, врожденный порок сердца, синдром предсердно-пальцевой дисплазии, орфанные заболевания.

Введение. Врожденные синдромы в периоде новорожденности встречаются в 2–3 % у родившихся младенцев. К 1 году жизни их количество увеличивается до 5 %, поскольку некоторые из них диагностируются только к 1-му году жизни. Врожденные (наследственные) заболевания передаются по аутосомно-доминантному и аутосомно-рецессивному типу наследования, в зависимости от того, где расположены мутировавшие гены. Синдром Холт – Орама (HOS) это аутосомно-доминантный синдром, который характеризуется высокой распространенностью и различной выраженностью аномалий верхней конечности (в виде трехфалангового большого пальца, синдактелии), врожденных пороков сердца, нарушением проводимости сердца (включая синусовую брадикардию, атриовентрикулярную блокаду и аритмии), обусловлен мутацией в гене Tbx5 на длинном плече 12 хромосомы в локусе 12q24.21. Достаточно частой комбинацией считается трехфаланговый большой палец с дефектом межпредсердной перегородки, вместе с тем существует большой диапазон тяжести поражения как сердца, так и двигательного аппарата. Данный синдром относится к орфанным патологиям и встречается с частотой 1 случай на 100000 населения. Своевременная диагностика синдрома позволит улучшить дальнейшее качество жизни пациента и избежать осложнений в будущем.

Цель работы – представить клинический случай наблюдения новорожденного ребенка С. с врожденным синдромом и в процессе его наблюдения в неонатальном периоде, описания фенотипических признаков, проведения лабораторных и инструментальных методов обследования установить синдром Холт – Орама в неонатальном периоде.

Материала и методы. На основании клинической картины и динамического наблюдения ребенка в неонатальном периоде, дальнейшего ретроспективного анализа медицинской карты стационарного пациента, результатов клинико-лабораторных и инструментальных методов исследования описан клинический случай врожденного синдрома Холт – Орома у новорожденного, находившегося на лечении в педиатрическом отделении для новорожденных с инфекционной патологией учреждения здравоохранения «3-я городская детская клиническая больница». Определение гематологических показателей периферической крови с подсчетом лейкоцитарной формулы проводили на автоматическом гематологическом анализаторе Pentra (Horiba AbX, Франция); определение биохимического показателя крови-турбометрическим методом на аппарате «KONELAB 30 I» (Thermo Scientific, USA). Эхокардиографическое исследование сердца проводилось на аппарате ультразвуковой системы экспертного класса Toshiba Medical Systems Corporation (Япония).

Результаты и обсуждение. В 1960 году британскими кардиологами Мери Холт и Сэмюэлем Орамом был впервые описан симптомокомплекс (рука–сердце) которые наблюдали дефект межпредсердной перегородки у членов 4 поколений семьи, после чего данный синдром был назван их именем. Синдром вызывается мутацией в гене TBX5, фактор транскрипции, регулирующий экспрессию других генов, отвечающих за развитие сердца и конечностей. Данная мутация имеется более чем у 85 % пациентов с клиническими проявлениями данного синдрома. Типичными морфологическими изменениями при болезни Холт – Орама связаны с отсутствием или недостаточным синтезом фактора транскрипции Tbx5, который принадлежит к семейству Т боксов. Он регулирует процессы развития соединительной ткани во время внутриутробного развития, включая развитие предсердий и межпредсердной перегородки, проводящей системы сердца, мышц и сухожилий. При недостаточном уровне белка Tbx5 обычно нарушается структура перегородки сердца, аортального клапана [1].

Клиническая картина синдрома включает в себя большой спектр дефектов верхней конечности, но постоянными признаками являются поражение лучевой кости и пороки развития сердца. К выявленным аномалиям лучевой кости относятся пороки развития кисти, трехфаланговый большой палец или отсутствие большого пальца, фокомелия, гипоплазия или аплазия лучевой кости (вследствие чего одна рука может становиться длиннее другой), поперечные дефекты верхних конечностей, в том числе, неправильная пронация и супинация предплечья [2]. Левая сторона может поражаться тяжелее правой. Наиболее часто выявляемые врожденные пороки развития сердца представлены дефектом межпредсердной перегородки (ДМПП), дефектом вторичной перегородки и дефектом межжелудочковой перегородки. Описаны случаи нарушения проводимости сердца (пароксизмальная фибрилляция предсердий, иногда ассоциированная с атриовентрикулярной блокадой разной степени тяжести). В редких случаях описывают другие стигмы эмбриогенеза – гипертелоризм, отсутствие большой грудной мышцы, расщелина неба. При проведении лабораторных исследований в биохимическом анализе крови может наблюдаться азотемия, повышение уровня мочевины в крови, нормохромная анемия, спинальная гипоплазия. Нервно-психическое развитие ребенка, как правило, соответствует возрасту, интеллект сохранен [3].

Клинический диагноз болезни Холт – Орама устанавливается на основании семейного анамнеза, клинических данных и подтверждается путем проведения молекулярно-генетического анализа. В большинстве случаев данный синдром вызывается мутациями de novo. Предсердно-пальцевая дисплазия наследуется по аутосомно-доминантному типу с полной пенетрантностью аномалий верхних конечностей и в 75 % пенетрантностью врожденных пороков сердца, а также с разной степенью экспрессивности, что обуславливает вариабельность клинической картины синдрома. Родителям с мутацией Tbx5 рекомендуется генетическое консультирование, в ходе которого их информируют о риске передачи ее потомству. Молекулярно-генетический анализ не позволяет прогнозировать степень тяжести деформации верхних конечностей и врожденных пороков сердца. Наблюдение пациентов требует комплексного многопрофильного подхода с привлечением генетиков, кардиологов, ортопедов. Пациентам с прогрессирующей блокадой сердца может потребоваться установка кардиостимуляторов. При наличии пороков сердца рекомендуется проводить электрокардиограмму и эхокардиографическое исследование сердца [2].

Функциональные возможности пациента в повседневной жизни определяются степенью тяжести аномалий верхней конечности, а также в прогрессировании или декомпенсации врожденного порока сердца и развитии нарушений сердечного ритма.

В учреждение здравоохранения «3-я городская детская клиническая больница» на 5 сутки жизни поступила девочка из родильного дома учреждения здравоохранения «5-я городская клиническая больница» с целью наблюдения в условиях отделения 2-го этапа выхаживания новорожденных [4]. При поступлении в стационар из семейного анамнеза жизни известно, что на момент беременности матери было 38 лет, отцу – 38 лет. Ребенок родился от пятой беременности, беременность протекала на фоне тугоухости 1 степени у матери, кариеса, никотиновой недостаточности, роды были 4 срочные индуцированные,

программированные в сроке 293 дня. Из акушерско-гинекологического анамнеза известно, что беременность протекала на фоне анемии в 1–2 триместре беременности, вторично-компенсированной хронической фетоплацентарной недостаточности, хронической гипоксии плода. На протяжении все беременности принимала железосодержащие препараты, препараты йода, фоллаты, витамин Е. При изучении генетического анамнеза мать не отмечала у 3 детей аномалий со стороны верхних конечностей и сердца, челюстно-лицевых дисплазий.

Ребенок родился с массой тела 3410 г., длиной тела 50 см., с оценкой по шкале Апгар 8/9 баллов. При рождении были установлены врожденные особенности в виде преаксиллярной подидактилии, черепно-лицевой дисплазии, в связи с чем ребенку была назначена консультация педиатра-генетика, а также клинический анализ крови, биохимический анализ крови, исследование кислотно-основного состояния крови, ультразвуковое исследование органов брюшной полости, электрокардиография, эхокардиография, нейросонография, кариотип.

При изучении лабораторных показателей клинический анализ крови ребенка, биохимический анализ крови, кислотно-основное состояние капиллярной крови находилось в пределах возрастной нормы.

При анализе инструментальных методов обследования были определены изменения при проведении нейросонографии, которые характерны для незрелости головного мозга, а именно: открытая полость прозрачной перегородки и полости Верге, а также псевдокисты субарахноидального пространства, возможно свидетельствующие о перенесенной внутриутробной инфекции. При проведении ультразвукового исследования органов брюшной полости патологии не было выявлено.

При проведении электрокардиограммы установлена АВ-блокада I степени PQ 160 мс, Р 70 мс, ЧСС 138/минуту. Ритм синусовый, электрическая ось сердца отклонена вправо.

При эхокардиографическом обследовании установлено следующее: камеры сердца не расширены, сократительная функция миокарда желудочков хорошая. Отмечается дефект межжелудочковой перегородки передний мышечный отточный 3,0–1,7 мм с умеренным по объему лево-правым шунтированием с градиентом между желудочками 30,0 мм рт. ст. Открытый артериальный проток 2,0 мм с лево-правым шунтированием. Пограничное развитие перешейка аорты без ускорения кровотока. Вторичный дефект межпредсердной перегородки множественный (два дефекта по 2,0 мм). Трикуспидальная регургитация 1 степени. Остаточная фетальная гипертензия (СДвЛА 40,0 мм рт. ст. около 53 % от системного дополнительная хорда левого желудочка.

Таким образом, ребенку на основании проведенных обследований выставлен клинический диагноз [Q87.5]: множественные врожденные пороки развития: ВПС: вторичный множественный дефект межпредсердной перегородки, малый мышечный дефект межжелудочковой перегородки. Незначительная легочная гипертензия. Физиологическая гипоплазия дуги аорты. АВ блокада 1 степени. Преаксилярная полидактилия, черепно-лицевая дисплазия. Синдром Холт – Орама (синдром рука–сердце).

На 15 сутки жизни ребенок выписан домой в удовлетворительном состоянии с рекомендациями по наблюдению у кардиолога, ортопеда, генетика. Наблюдение ребенка осуществляется в соответствии с приказом Министерства здравоохранения Республики Беларусь от 12.09.2022 №1201 «О порядке медицинского наблюдения в амбулаторных условиях (взрослое и детское население)».

Заключение. Врожденные синдромы на примере представленного случая могут быть установлены в первые дни жизни новорожденного на основе клинического осмотра ребенка, лабораторных и инструментальных методах обследования с последующим направлением пациента к генетикам с целью более точной верификации диагноза. Своевременная постановка диагноза улучшит качество жизни ребенка и его семьи, а также позволит избежать осложнений в будущем.

Литература

1. Сойнов, И.А. Множественные мальформации сердца у пациента с синдромом Холт – Орама / И.А. Сойнов, Д.А. Дульцева, А.В. Лейкехман, А.Н. Архипов // Рос. вестн. перинатол. и педиатр. – 2020. – № 65 (5). – С. 83–86. – https://doi.org/10.21508/1027-4065-2020-65-5-83-86.

2. Orphanet: Holt-Oram syndrome. – URL: https//www.orpha.net/en/disease/detail/392/ – (дата обращения: 10.03.2025).
3. Хамидуллина, Ю.М. Клинический случай синдрома Холт – Орама у ребенка неонатального возраста / Ю.М. Хамидуллина; науч. рук. Е. Ю. Далидович // Фундаментальная наука в современной медицине – 2025 : сб. материалов дист. науч.-практ. конф. студентов и молодых ученых [Минск, февраль–март 2025 г.] / под ред. С. П. Рубниковича, В. В. Римашевского. – Минск, 2025. – С. 274–277.
4. Синдром Холт – Орама. Описание двух клинических случаев / И.М. Воронцов, Д.Ф. Егоров, В.К. Лебедева [и др.] // Вестник аритмологии. – 1999. – № 13.

CONGENITAL SYNDROMES IN PEDIATRIC CLINICAL PRACTICE

Payuk I.I.[1], Dolidovich E.Yu.[1], Loginova I.A.[1], Ustinovich A.A.[1], Alferovich E.N.[1], Sargsyan N.V.[2], Khotko V.C.[2]

State Institution «Belarusian State Medical University»,
Healthcare institution «3rd Children's Clinical Hospital»,
Minsk, Republic of Belarus

The article presents a case of congenital syndrome in a child in the neonatal period. This disease is genetic, characterized by anomalies of the upper limb and congenital heart defects. Clinical manifestations, results of laboratory and instrumental examination are presented. This symptom complex is called Holt-Oram syndrome, or atriodigital dysplasia, or hand-heart syndrome.

Keywords: congenital anomalies of the upper limb, congenital heart defect, atriodigital dysplasia syndrome, orphan diseases.

Поступила 22.09.2025

УДК 616724-002.5-036.3
https://doi.org/10.63030/2307-4795/2025.18.P.10

ЗАПОРЫ У ДЕТЕЙ С РАССТРОЙСТВАМИ АУТИСТИЧЕСКОГО СПЕКТРА

Дунаева Е.И., Акиншева О.Н.

Учреждение здравоохранения «7-я городская детская поликлиника»,
г. Минск, Республика Беларусь

Резюме. В статье представлен обзор литературы, посвященной проблемам запоров у детей с расстройствами аутистического спектра. Рассмотрены современные данные по мировой распространенности аутизма среди детского населения, представлены критерии диагностики запоров в соответствии с Римскими критериями IV пересмотра, рассмотрены данные о распространенности запоров среди этой категории пациентов. Выявлены основные причины запоров у детей с аутизмом, включая трудности сенсорной обработки, пищевую избирательность, особенности туалетного обучения у детей с аутизмом. Особое внимание уделено влиянию запоров на выраженность симптоматики расстройств аутистического спектра и качество жизни пациентов. Представлена также взаимосвязь запоров и сопутствующих проблем у детей с аутизмом, включая нарушения сна, увеличение частоты обращений за неотложной помощью и госпитализаций, трудности туалетного тренинга. Рассмотрены клинические проявления запоров у детей с расстройствами аутистического спектра, включая поведенческие изменения у невербальных пациентов. Описаны основные методы диагностики и стратегии лечения запоров у детей с РАС, включая рекомендации по коррекции рациона, фармакологические и поведенческие вмешательства. Подчеркивается важность междисциплинарногго подхода в коррекции запоров у данной группы пациентов.

Ключевые слова: аутизм, запоры, сенсорная обработка, туалетный тренинг, слабительные препараты.

Введение. Детский аутизм (F84.0 по МКБ-10) – состояние, связанное с развитием нервной системы и характеризующееся нарушениями в трех сферах: социальном взаимодействии, коммуникации (использовании вербального и невербального языка), а также ограниченными и повторяющимися моделями в поведении, интересах и деятельности [1]. Согласно оценкам Всемирной организации здравоохранения, в мировом масштабе аутизм присутствует примерно у 1 ребенка из 100 [2].

Аутизм связан с большим количеством желудочно-кишечных проблем, распространенность запоров довольно высока – около 50 % [3]. Это налагает значительное бремя как на ребенка, так и на семью с точки зрения выраженного влияния на качество жизни. Таким образом, существует необходимость в совершенствовании диагностики и лечения запоров у детей с аутизмом путем принятия междисциплинарного целостного подхода для достижения оптимальных результатов и повышения качества жизни семей.

Цель работы – изучение распространенности, причин и клинических проявлений запоров у детей с расстройствами аутистического спектра (РАС). Анализ современных рекомендаций по диагностике, фармакологический и поведенческой коррекции запоров у детей с аутизмом.

Материалы и методы: обзор литературы, посвященной современным принципам диагностики и лечения запоров у детей с расстройствами аутистического спектра.

Результаты и их обсуждение. Для исследования распространенности, особенностей клинических проявлений и влияния на тяжесть основных проявлений аутизма у детей в последние десятилетия выполняется широкий спектр клинических исследований.

Согласно Римским критериям VI пересмотра, для диагностики функционального запора у детей младше четырех лет в течение одного месяца должно наблюдаться не менее 2 критериев из нижеперечисленных:

− эпизоды задержки стула в анамнезе;
− две и менее дефекации в неделю;
− боль при дефекации, плотный стул;
− большой диаметр каловых масс;
− скопление большого количества каловых масс в прямой кишке.

Могут быть использованы также дополнительные критерии:

− по крайней мере один эпизод в неделю недержания стула у ребенка, обученного туалетным навыкам;
− эпизоды стула большого диаметра, который может вызвать закупорку туалетного стока.

Для детей старше четырех лет и подростков используется набор диагностических критериев, из которых должно наблюдаться не менее двух минимум один раз в неделю в течение одного месяца:

− две дефекации (и меньше) в туалете в неделю у развитых детей до четырех лет;
− один эпизод недержания кала в неделю (минимум);
− сознательное удержание кала;
− боли при дефекации и твердый стул в анамнезе;
− большой диаметр каловых масс;
− скопление большого количества каловых масс в прямой кишке [4].

Оценка распространенности всех расстройств желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) при РАС варьируется от 9 до 90 %. Недавний обзор выявил показатели от 4,3 до 45,5 % для запора со средним значением 22 % [3].

По сравнению с типично развивающимися детьми, выявление и диагностика запоров у детей с РАС представляет значительные трудности из-за присущих им поведенческих и коммуникативных проблем. Большинство детей с РАС страдают от функциональных запоров (отсутствуют органические/структурные изменения).

Тем не менее было описано сосуществование РАС и болезни Гиршпрунга, хотя прямой подтвержденной связи между этими состояниями нет. Недавние исследования показали, что мутации в субъединицах комплекса BAF связаны с нарушениями

нейроразвития, включая РАС и болезнь Гиршпрунга, а гаплонедостаточность гена FOXA была связана с мультисистемными нарушениями, а также с нарушениями нейроразвития, включая РАС [5]. Поэтому необходима детальная оценка детскими хирургами, если клинические признаки указывают на возможную болезнь Гиршпрунга.

Выделяют несколько основных причин развития запоров у детей с РАС.

Трудности сенсорной обработки. Различия в сенсорной обработке (получении и реагировании на сенсорную информацию из окружающей среды) часто наблюдаются у людей с РАС, что приводит к атипичным реакциям на сенсорные стимулы. Дети и взрослые с трудностями сенсорной обработки могут быть гиперчувствительны (чрезмерно реактивны) или гипочувствительны (недостаточно реактивны) к сенсорным сигналам, или же их восприятие может быть фрагментарным или искаженным [6].

Различия в сенсорной обработке, связанные с РАС, стали объектом специализированной оценки и лечения, о чем свидетельствует их включение в диагностические критерии пересмотренного Диагностического и статистического руководства по психическим расстройствам, пятое издание (DSM-5) [7]. Сенсорные симптомы могут сопровождаться как проявлением сильного интереса, так и сильного отвращения. Вмешательства часто направлены на устранение отвращения или трудностей, обеспечивая получение сенсорной информации в рамках адаптивных механизмов или имеющихся ограничений с целью повышения способности детей и взрослых взаимодействовать с окружающей средой. Например, ребенку с РАС может быть трудно переносить определенные стимулы, такие как прикосновения, яркий свет, определенная текстура пищи или одежды, некоторые звуки (например, детский плач), обычные действия (например, чистка зубов или волос) или более необычные стимулы, например, определенные цвета. Способность детей заботиться о себе, выходить из дома, участвовать в мероприятиях, посещать дошкольное учреждение или школу и взаимодействовать с обществом может быть значительно затруднена этой чувствительностью. В ходе игры или других занятий с сенсорным компонентом дети также могут проявлять гиперфокусировку, которую иногда называют «сенсорным поиском» или «стиминговым» поведением. Специалисты системы раннего вмешательства, педагоги и другие специалисты могут применять различные сенсорно-ориентированные вмешательства для работы с этой группой детей.

Пищевое поведение. Многие дети с РАС имеют стереотипное питание с недостатком клетчатки, часто встречается повышенное употребление обработанной и рафинированной пищи, пониженное потребление жидкости и прием лекарств для лечения сопутствующей патологии [8]. Пищевая избирательность и режим питания играют важную роль в развитии запора у детей с РАС. Это открывает потенциал для стратегий поведенческого вмешательства, нацеленных на пищевую избирательность. Дети с РАС также непропорционально часто страдают от пикацизма, который также связан с запорами и болезненной дефекацией [9].

Измененный профиль кишечной микрофлоры. Несколько исследований показали, что у пациентов с РАС значительно изменена бактериальная микробиота кишечника. Исследования демонстрируют преобладание Clostridium , Dialister и Coprobacillus, а также снижение соотношения Bacteroides/Firmicutes, накопление атипичных метаболитов, связанных с хроническими запорами у детей с РАС [10].

Трудности туалетного обучения. Дети с РАС часто достигают самостоятельности в использовании туалета в более позднем возрасте, чем дети без расстройств аутистического спектра, что влияет на их здоровье, самостоятельность и участие в общественной жизни. Дети с РАС могут испытывать страх перед посещением туалета, а лица, осуществляющие уход за ними, считают это одной из самых стрессовых задач [11].

Исследования, оценивавшие общую выборку из 675 детей с типичным развитием, показали, что средний возраст, в котором дети начинают регулярно испражняться в унитаз или горшок без происшествий, составлял от 33 до 37 месяцев [12]. Напротив, в выборке из 583 детей с расстройствами аутистического спектра только 35 % к 36 месяцам постоянно испражнялись в унитаз или горшок без происшествий, а примерно у 5 % все еще были происшествия к 12 годам [13].

Ряд факторов способствует трудностям в освоении навыков пользования туалетом у детей с РАС. Физиологические нарушения обусловлены незрелым контролем над кишечником и мочевым пузырем. Двигательные нарушения влияют на способность добираться до туалета, управляться с одеждой и поддерживать равновесие в положении сидя. Коммуникативные нарушения влияют на понимание инструкций по пользованию туалетом и выражение потребностей в посещении туалета. Нарушения социальной осведомленности влияют на развитие понимания и интереса к пользованию туалетом в подходящих местах. Различные сенсорные предпочтения способствуют проблемному поведению, например, размазыванию фекалий, или затрудняют доступ к туалету из-за громких звуков, яркого света и запахов в туалетной комнате. Психосоциальные барьеры могут быть как средовыми (например, нетерпимость родителей к неправильному опорожнению кишечника), так и психологическими (например, тревога по поводу места дефекации, предшествующие болезненные дефекации или стрессовые жизненные события).

Задержка в обучении пользованию туалетом дополнительно влияет на социальную адаптацию детей, состояние их здоровья и психологическое благополучие. Своевременное обучение пользованию туалетом способствует вовлечению детей в социальную среду, снижает зависимость от помощи родителей в уходе и отторжение со стороны сверстников.

Диагностика. Сбор подробного анамнеза и уточнение характера работы ЖКТ должно быть неотъемлемой частью обследования детей с РАС, поскольку характер стула чаще всего не является основной жалобой родителей ребенка при визите к врачу. Беседа проводится как с родителем ребенка (или лицом, осуществляющим уход), так и с самим пациентом, если возраст и уровень развития речи позволяют это сделать. Необходимо оценить частоту стула, консистенцию и размер кала, наличие дискомфорта или боли в животе и/или перианальной области, наличие прожилок крови в стуле и задержек стула. Важно обращать особое внимание на поведенческие изменения, а также на их временную связь с дефекацией и/или попытками дефекации. По возможности следует получить из медицинской документации информацию о предыдущих посещениях/госпитализациях, приеме новых лекарственных препаратов, недавних значимых событиях, таких как изменения в питании и/или смена школы/детского сада, наличии пищевой аллергии, диетических ограничениях. Дети, способные к вербальному общению, могут указывать на рецидивирующую боль в животе. Хронические стойкие запоры могут сопровождаться прожилками крови в стуле, эпизодами недержания кала и мочи.

У невербальных детей с РАС часто преобладают атипичные поведенческие проявления. К ним относятся ненормальные позы, такие как наклоны над мебелью или надавливание на нее, а также хватание или надавливание/удары по животу. Атипичное поведение включает агрессию, битье головой, кусание и удары у 53 % детей. Также были описаны учащение вокальных стереотипий и/или стереотипного поведения, нарушения походки, скрещивание ног (20–50 % детей) [14].

Диагностика должна включать физикальное обследование для выявления пальпируемых каловых масс, особенно в левом нижнем квадранте живота. Ректальное исследование, если оно возможно, может помочь оценить анальный тонус и задержку стула. Могут быть проведены исследование функции щитовидной железы, скрининг на целиакию, определение уровня кальция и свинца в сыворотке крови. По медицинским показаниям дети направляются на консультации врача-гастроэнтеролога, врача-детского хирурга, врача-детского невролога, врача-психиатра [15]. При подозрении на болезнь Гиршпрунга может потребоваться ректальная манометрия и/или биопсия. Нейровизуализация спинного мозга и другие исследования нервно-мышечных заболеваний не рекомендуются в рутинном порядке и должны проводиться только после получения детальной консультации детского невролога. Эндоскопия желудочно-кишечного тракта также не рекомендуется в рутинном порядке.

Связь запоров с тяжестью основных симптомов РАС. Вопрос о том, имеет ли наличие желудочно-кишечных симптомов, в частности запора, корреляцию с тяжестью основных симптомов РАС, продолжает изучаться. В нескольких исследованиях рассматривалась взаимосвязь запоров со степенью выраженности тех или иных нарушений

при РАС, а также обратное влияние тяжести проявлений РАС и вероятности наличия запоров у детей.

Анализ исследований показал, что повышенная тяжесть аутизма была связана с более высокими шансами запора. Так, установлено, что у более социально неполноценных и невербальных детей младшего возраста наблюдался повышенный риск запоров. Два исследования показали, что нарушения речи и трудности общения были связаны с запорами. При этом в других исследованиях эта связь не была установлена [16].

Запор при РАС потенциально связан с аргументативным, оппозиционным или деструктивным поведением, а также с гиперактивностью и неадаптивным поведением, показана также значительная корреляция запоров с тревожностью, раздражительностью и социальной замкнутостью. Связь между и сопутствующей психопатологией наблюдалась как у детей дошкольного, так и у детей старшего возраста с РАС [17].

Запоры у детей с РАС и сопутствующие медицинские проблемы. РАС в детском возрасте имеет хорошо известную связь с эпилепсией, проблемами со сном, дефицитом внимания и гиперактивностью. В исследовании 2013 г. продемонстрирована распространенность эпилепсии в 10 %. Почти у 80 % детей в этой серии были запоры и/или боли в животе. У многих детей с эпилепсией был сопутствующий запор [18].

Нарушения сна. Связь между нарушениями сна и запорами у детей с РАС двунаправленная. С одной стороны, объединенный анализ исследований демонстрирует, что у лиц с нарушениями сна или недостаточным сном повышен риск запоров, с другой стороны, дискомфорт и болезненные ощущения у ребенка способствует развитию у него нарушений сна [19]. Проблемы со сном включают нарушения сна неспецифического характера, бессонницу, неадекватную гигиену сна и поведенческую бессонницу у детей.

Повышенный риск госпитализации. Дети с РАС чаще, чем дети с другими хроническими заболеваниями или без хронических заболеваний, обращаются за неотложной помощью и чаще попадают в стационар из-за запоров. Госпитализация и обращения за неотложной помощью не только являются бременем для здравоохранения, но и осложняют общий курс коррекции у детей с РАС. Нахождение в стационаре, изменение рутины, инвазивные процедуры являются дополнительным источником стресса, приводят к нарастанию поведенческих нарушений, могут создавать трудности в уходе и требовать использования или увеличения дозы лекарственных препаратов [20].

Лечение запоров у детей с РАС. Основные принципы, лежащие в основе лечения запоров у «нейротипичных» детей, применимы и к детям с РАС, страдающим от запоров. Тем не менее необходимость уделять достаточное внимание поведенческим и функциональным аспектам запора усложняет лечение. Оптимальное лечение улучшает клинические результаты и повышает качество жизни как самого ребенка, так и его семьи.

Диетические вмешательства. Традиционные меры, такие как увеличение потребления фруктов и овощей, избегание рафинированных продуктов с недостатком натуральной клетчатки и увеличение потребления жидкости, нелегко реализовать у детей с РАС. Первоначально предполагалась связь безглютеновой безказеиновой диеты с эпизодическими преимуществами. Исследование 2012 года показало, что такие диеты были эффективны в улучшении поведенческих результатов у детей с запорами по сравнению с детьми с РАС, у которых не было симптомов, связанных с кишечником [21]. Однако нельзя исключать эффект плацебо, поскольку родительское восприятие может быть субъективным. Позже систематический обзор пришел к выводу, что эти диеты не имеют никакой ценности [22]. В настоящее время нет доказательств, подтверждающих гипотезу о том, что РАС связано со значительным увеличением частоты пищевой аллергии/непереносимости.

Основа ведения детей с РАС и запорами – фармакотерапия в совокупности с поведенческими вмешательствами. Первоначально рекомендуемыми вариантами являются осмотические слабительные, такие как лактулоза. Они более приятны на вкус и их проще вводить с точки зрения объемов лекарства. Кроме того, они имеют установленные данные о безопасности. При тяжелом и рефрактерном запоре, не реагирующем лактуолозу, рекомендовано использование препаратов на основе полиэтиленгликоля. Он хорошо переносится и имеет установленный профиль безопасности

у детей старшего возраста. Хотя опыт применения у детей дошкольного возраста ограничен, в настоящее время появляются данные в пользу его использования. Стимулирующие слабительные, такие как бисакодил, лучше всего подходят для использования в качестве адъювантного средства только вместе с осмотическими слабительными. Их следует использовать только при тяжелых и устойчивых запорах, желательно в течение короткого времени. У детей младшего возраста, не умеющих говорить, они могут вызывать дискомфорт в животе, боль и даже диарею.

Глицериновые свечи и суппозитории с бисакодилом, как правило, безопасны, но могут усугубить стресс и поведенческие проблемы, возникающие в результате их установки.

Для детей с высокофункциональным РАС, а также для детей, способных к вовлечению в процесс ухода, полезны коммуникация и консультирование. Их можно поощрять включать в рацион больше фруктов и овощей. Эти меры способствуют повышению уровня соблюдения режима лечения. Родителям и детям старшего возраста, склонным к сотрудничеству, можно рекомендовать поведенческие вмешательства, включая регулярное посещение туалета, особенно после основных приемов пищи. Это может помочь смягчить проявления задержек стула, которые усугубляют запоры и потенциально приводят к энкопрезу. Энкопрез, как и другие особые ситуации, часто осложняют лечение запоров у детей с РАС. Недавнее исследование продемонстрировало преимущества междисциплинарного вмешательства, включающего не только фармакотерапию, но и поведенческую коррекцию [23].

Заключение. Желудочно-кишечные симптомы, особенно запоры, очень распространены и часто остаются нераспознанными у детей с РАС. Запоры у этой группы пациентов сложно поддаются коррекции и часто усугубляют поведенческие проблемы. Это обусловливает необходимость оценки функции ЖКТ и наличия запоров у каждого ребенка с РАС, даже если это не является основной жалобой пациента и причиной обращения к специалисту. Существует необходимость в разработке, валидации и проведении тестирования на основе стандартизированного метода анкетирования для определения симптомов со стороны ЖКТ у детей с РАС. Раннее выявление и клиническая оценка, а также комплексный междисциплинарный подход, играют ключевую роль в достижении благоприятных результатов и повышении качества жизни как детей с РАС, так и их семей.

Литература

1. Клинический протокол «Оказание медицинской помощи пациентам с расстройствами психологического (психического) развития (взрослое и детское население)» [электронный ресурс] : постановление Министерства здравоохранения Респ. Беларусь, 8 нояб. 2022 г., № 108 // Нормативно-правовая база Министерства здравоохранения Республики Беларусь. – Режим доступа: https://minzdrav.gov.by/ru/dlya-spetsialistov/standarty-obsledovaniya-i-lecheniya/psikhiatriya-narkologiya.php. – Дата доступа: 29.09.2025.

2. Zeidan, J. Global prevalence of autism: A systematic review update / J. Zeidan [et al.] // Autism Res. – 2022. – Vol. 15. – P. 778–790.

3. Holingue, C. Gastrointestinal symptoms in autism spectrum disorder: a review of the literature on ascertainment and prevalence / C. Holingue [et al.] // Autism Res. – 2018. – Vol. 11. – P. 24–36.

4. Rome IV Criteria [Electronic resource] : Mode of access: https://theromefoundation.org/rome-iv/rome-iv-criteria/. – Date of access: 14.09.2025.

5. Mohammed, I. Haploinsufficiency of the FOXA2 associated with a complex clinical phenotype / I. Mohammed [et al.] // Mol Genet Genomic Med. – 2020. – Vol. 8. – P. 1086.

6. Wood, J.K. Increased Prevalence of Sensory Processing Issues in Pediatric Gastrointestinal Patient Population / J.K. Wood [et al.] // Perm J. – 2022. – Vol. 26. – P. 69–77.

7. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (DSM-5-TR) [Electronic resource] : Mode of access: https://www.psychiatry.org/psychiatrists/practice/dsm. – Date of access: 26.09.2025.

8. Harris, H.A. The role of food selectivity in the association between child autistic traits and constipation / H.A. Harris [et al.] // Int J Eat Disord. – 2021. – Vol. 54. – P. 981–985.

9. Association between pica and gastrointestinal symptoms in preschoolers with and without autism spectrum disorder: study to explore early development / V.L. Fields [et al.] // Disabil Health J. – 2021. – Vol. 14. – P. 101052.

10. Dan, Z. Altered gut microbial profile is associated with abnormal metabolism activity of autism spectrum disorder / Z. Dan [et al.] // Gut Microbes. – 2020. – Vol. 11. – P. 1246–1246.

11. Simon, M. Toilet training interventions for children with autism spectrum disorder: A systematic review / M. Simon [et al.] // Autism Res. – 2022. – Vol. 99. – 102049.
12. Blum, N.J. During toilet training, constipation occurs before stool toileting refusal / N.J. Blum [et al.] // Pediatrics. – 2004. – Vol. 113. – e520–2.
13. Kroeger, K.A. Toilet training individuals with autism and other developmental disabilities: A critical review / K.A. Kroeger [et al.] // Autism Res. – 2009. – Vol. 3. – P. 607–618.
14. Maenner, M.J. Brief report: association between behavioral features and gastrointestinal problems among children with autism spectrum disorder / M.J. Maenner [et al.] // J Autism Dev Disord. – 2012. – Vol. 42. – P. 1520–1525.
15. Клинический протокол «Диагностика и лечение пациентов (детское население) с моторно-эвакуаторными нарушениями акта дефекации» [электронный ресурс] : постановление Министерства здравоохранения Респ. Беларусь, 14 фев. 2024 г., № 33 // Нормативно-правовая база Министерства здравоохранения Республики Беларусь. – Режим доступа: https://minzdrav.gov.by/upload/dadvfiles/CProtokol – Дата доступа: 18.09.2025.
16. Valicenti-McDermott, M.D. Gastrointestinal symptoms in children with an autism spectrum disorder and language regression / M.D. Valicenti-McDermott [et al.] // Pediatr Neurol. – 2008. – Vol. 39. – P. 392–398.
17. Marler, S. Association of rigid-compulsive behavior with functional constipation in autism spectrum disorder / S. Marler [et al.] // J Autism Dev Disord. – 2017. – Vol. 47. – P. 1673–1681.
18. Mannion, A. An investigation of comorbid psychological disorders, sleep problems, gastrointestinal symptoms and epilepsy in children and adolescents with autism spectrum disorder / A. Mannion [et al.] // Res Autism Spectr Disord. – 2013. – Vol. 7. – P. 35–42.
19. Krakowiak, P. Sleep problems in children with autism spectrum disorders, developmental delays, and typical development: a population-based study / P. Krakowiak [et al.] // J Sleep Res. – 2008. – Vol. 17. – P. 197–206.
20. Sparks, B. Constipation in Children with Autism Spectrum Disorder Associated with Increased Emergency Department Visits and Inpatient Admissions / B. Sparks [et al.] // J Pediatr. – 2018. – Vol. 202. – P. 194–198.
21. Pennesi, C.M., Klein, L.C. Effectiveness of the gluten-free, casein-free diet for children diagnosed with autism spectrum disorder: based on parental report / C.M. Pennesi, L.C. Klein // Nutr Neurosci. – 2012. – Vol. 15. – P. 85–91.
22. Gluten-free and casein-free diets in the treatment of autism spectrum disorders: a systematic review [Electronic resource] : Database of Abstracts of Reviews of Effects (DARE): quality-assessed Reviews. Mode of access: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK79740/. – Date of access: 18.09.2025.
23. Mevers, N.A. A pilot randomized clinical trial of a multidisciplinary intervention for encopresis in children with autism spectrum disorder / N.A. Mevers [et al.] // J Autism Dev Disord. – 2020. – Vol. 50. – P. 757–765.

CONSTIPATION IN CHILDREN WITH AUTISM SPECTRUM DISORDERS

Dunayeva E.I., Akinsheva O.N.

7th City Children's Polyclinic,
Minsk, Republic of Belarus

This article presents a literature review on constipation in children with autism spectrum disorders. The article reviews current data on the global prevalence of autism among children, presents criteria for diagnosing constipation in accordance with the Rome criteria of the IV revision, and examines data on the prevalence of constipation among this category of patients. The main causes of constipation in children with autism were identified, including sensory processing difficulties, food selectivity, and toilet training characteristics. Particular attention was paid to the impact of constipation on the severity of autism spectrum disorder symptoms and the patients' quality of life. The relationship between constipation and related problems in children with autism, including sleep disturbances, increased frequency of emergency room visits and hospitalizations, and difficulties with toilet training are also presented. The clinical manifestations of constipation in children with autism spectrum disorders are discussed, including behavioral changes in nonverbal patients. The article describes the main diagnostic methods and treatment strategies for constipation in children with ASD, including recommendations for dietary modification, pharmacological, and behavioral interventions. The importance of an interdisciplinary approach to constipation management in this group of patients is emphasized.

Keywords: autism, constipation, sensory processing, toilet training, laxatives.

Поступила 30.09.2025

УДК 616.61-002-02:618.5:616-053.31-001.8
https://doi.org/10.63030/2307-4795/2025.18.P.11

ОПЫТ ПРОВЕДЕНИЯ НЕПРЕРЫВНОЙ ПОЧЕЧНО-ЗАМЕСТИТЕЛЬНОЙ ТЕРАПИИ У НОВОРОЖДЕННОГО РЕБЕНКА ПОСЛЕ ТЯЖЕЛОЙ АСФИКСИИ ПРИ РОЖДЕНИИ, ОСЛОЖНЕННОЙ ОСТРЫМ ПОЧЕЧНЫМ ПОВРЕЖДЕНИЕМ

Замореева А.А.[1], Степаненко Н.П.[1], Крастелёва И.М.[2]

[1] Учреждение «Гомельская областная детская клиническая больница», г. Гомель, Республика Беларусь,
[2] Государственное учреждение «Республиканский научно-практический центр «Мать и дитя», г. Минск, Республика Беларусь

Резюме: представлен клинический случай лечения новорожденного ребенка с острым почечным повреждением в УЗ «Гомельская областная детская клиническая больница» в условиях отделения анестезиологии и реанимации. Публикация посвящена особенностям лечебных и диагностических мероприятий при жизнеугрожающей патологии почек после перенесенной тяжелой асфиксии при рождении с проведением терапевтической пассивной гипотермии.

Ключевые слова: острое почечное повреждение у новорожденного, заместительная почечная терапия, педиатрический непрерывный вено-венозный гемодиализ, CVVHD.

Острое почечное повреждение у новорожденных детей является достаточно частым осложнением тяжелых патологических процессов, в частности тяжелой асфиксии при рождении.

Острое почечное повреждение – полиэтиологический синдром, характеризующийся острым снижением гомеостатических функций почек, приводящий к накоплению продуктов азотистого обмена, нарушению водно-электролитного баланса.

Частота острого почечного повреждения в общей когорте новорожденных детей в настоящее время все еще мало изучена. По данным A. Aggarwal и соавторов (2015), частота острого почечного повреждения у новорожденных в развивающихся странах составляет 3,9/1000 живорожденных и 34,5/1000 новорожденных, поступивших в отделение реанимации [5].

Основными причинами острого почечного повреждения у новорожденных традиционно являются асфиксия новорожденного (острая гипоксия плода), артериальная гипотензия, тяжелые инфекционные заболевания (неонатальный сепсис), тромбозы.

Традиционно по патогенезу выделяют три основные варианта острого почечного повреждения: преренальное, ренальное и постренальное повреждение почек. 75–85 % случаев приходится на преренальные причины (гипоксемия, гиповолемия, гипотензия), 10–15 % на ренальные, постренальные причины, которые встречаются, как правило, редко [1].

Преренальное острое почечное повреждение развивается при снижении системного кровотока вследствие фето-фетальной или фето-плацентарной трансфузии, кровотечениях при отслойке плаценты, массивных кровоизлияниях во внутренние органы, тяжелой асфиксии при рождении. В этом случае происходит непосредственное повреждение миокарда с изменением регуляции сосудистого тонуса и нарушением проницаемости сосудов [2].

При длительном сохранении сниженного почечного кровотока (более 24 часов) преренальное острое почечное повреждение переходит в ренальное: происходит непосредственное поражение паренхимы почек.

Постренальное острое почечное повреждение развивается у новорожденных, как правило, на фоне врожденных пороков развития мочевыводящей системы, обусловленных обструкцией мочевыводящих путей. В этом случае происходит повреждение тубулярного

эпителия, снижение клубочковой фильтрации, что приводит к повреждению паренхимы почек [3].

Независимо от первичного механизма, возможны два клинических варианта ОПП:

– олигурический (со снижением диуреза);

– неолигурический (без снижения диуреза).

В диагностике острого почечного повреждения превалирующими моментами являются клинико-лабораторные показатели [3–7].

Клинические показатели чаще всего являются неспецифическими, характерными для новорожденных, находящихся в критическом состоянии (угнетение сознания, нестабильность гемодинамики, метаболические нарушения), которые при отсутствие выраженных лабораторных маркеров не позволят четко диагностировать и дифференцировать снижение секреторной функции почек.

Наиболее важными лабораторными показателями при остром почечном повреждении являются:

– повышение уровня креатинина в сыворотке крови (конкретно скорость нарастания и исходный уровень);

– снижение почасовой скорости диуреза.

Однако стоит помнить о том, что у новорожденных преобладает неолигурический сценарий острого почечного повреждения, то есть острое почечное повреждение развивается на фоне сохраненного или умеренно сниженного почасового и суточного диуреза.

Диагноз «острое почечное повреждение» может быть выставлен при наличии следующих критериев:

– повышение уровня креатинина в сыворотке крови на 26,5 мкмоль/л и более в течение 48 часов в сравнении с исходным уровнем;

– повышение уровня концентрации креатинина в сыворотке крови более чем в 1,5–1,9 раз от исходного уровня;

– снижение скорости диуреза менее 1,0 мл/кг/час в течение 24 часов [4, 6].

Таблица 1 – Классификация острого почечного повреждения по KDIGO (2017).

Стадии	Критерии сывороточного креатинина	Критерии объема мочи
1 стадия	Повышение на ≥0,3 мг/дл (≥26,5 мкмоль/л) в течение 48 часов или в 1,5–1,9 раза выше исходного уровня в течение 7 дней	<1,0 мл/кг/час 24 часа
2 стадия	Повышение более чем в 2–2,99 раза от исходного уровня	<0,5 мл/кг/час 24 часа
3 стадия	Повышение в 3 раза от исходного уровня или ≥2,5 мг/дл (≥221 мкмоль/л) или начало ЗПТ	<0,3 мл/кг/час 24 часа

В настоящее время в лечении острого почечного повреждения новорожденных используются все виды заместительной почечной терапии: перитонеальный диализ, гемодиализ, непрерывная вено-венозная гемофильтрация и гемодиафильтрация. У детей раннего возраста показания к заместительной почечной терапии весьма ограничены ввиду высоких рисков летальности и технических трудностей, однако по витальным показаниям выполнение возможно. Показаниями являются расстройства метаболического и электролитного баланса, нарастание уровня продуктов азотистого обмена, перегрузка жидкостью с отеком легких на фоне критической гипергидратации [6].

Выбор метода заместительной почечной терапии весьма индивидуален и зависит от следующих факторов: возраст пациента, масса тела, возможность установки адекватного венозного доступа, тяжести сопутствующей патологии, технических возможностей данного лечебного учреждения.

Ребенок Ч. (мальчик) родился от 2 беременности 2 срочных родов в 37 недель гестации с массой тела 4100 грамм, ростом 56 см, 2/4/5 баллов по Апгар. Женщина 29 лет, на учете по беременности и родам состояла и наблюдалась в г. Гомеле. Настоящая

беременность протекала на фоне отягощенного акушерско-гинекологического анамнеза (СПКЯ – дриллинг яичников, стимуляция овуляции 5 циклов, полип эндометрия, преждевременные роды в 28 недель в 2020 г.), экстрагенитальной патологии (хроническая АГ легкой степени, регургитация на трикуспидальном и митральном клапане 1 степени, неполная блокада правой ножки пучка Гиса, ожирение 1 степени, гестационный сахарный диабет); 10 недель – угрожающий аборт, 22–23 недели – бактериальный вагиноз, истмико-цервикальная недостаточность, хроническая плацентарная недостаточность на фоне нарушения маточно-плацентарного кровотока 1а степени, 30 недель – анемия легкой степени.

Женщина поступила в родильное отделение учреждения здравоохранения «Гомельская городская клиническая больница № 3» в сроке 37 недель для срочного родоразрешения. Роды с осложнениями: дистоция плечиков, острая гипоксия плода, эпизиотомия и эпизиоррафия, прием Мак – Роберса, прием Рубина, крупный плод, однократное обвитие пуповины вокруг ручки плода; безводный период 3 часа 19 минут.

Состояние при рождении крайне тяжелое за счет тяжелой асфиксии при рождении, оценка по шкале Апгар 1/3/5 (ИВЛ). Проводилась сердечно-легочная реанимация. К 10 минуте – ЧСС 140/мин, продолжается исскуственная вентиляция легких. Общее состояние крайне тяжелое за счет перенесенной тяжелой асфиксии, респираторного дистресс-синдрома, нарушения функции центральной нервной системы. Родовая опухоль в теменно-затылочной области. Начата пассивная терапевтическая гипотермия под контролем основных витальных функций. В первые сутки после рождения отмечалась эпилептиформная активность, проводилась коррекция гемостаза путем трансфузии одногруппной свежезамороженной плазмы, инотропная/вазопрессорная поддержка (добутамин, дофамин), коррекция гипоальбуминемии, антимикробная терапия (сультасин, амикацин), гемостатическая (конакион, этамзилат), медикаментозная синхронизация с ИВЛ (мидазолам, диазепам, ГОМК), стимуляция диуреза (фуросемид), метилпреднизолон, внутривенный человеческий иммуноглобулин.

Таблица 2 – Лабораторный мониторинг (1–4 сутки жизни новорожденного Ч.)

Сутки жизни	Креатинин, мкмоль/л	Мочевина, мкмоль/л	Общий белок, г/д	Альбумин, г/д	Калий, ммоль/л	Натрий, ммоль/л
1 сутки	78	2,5	45,3	30,1	4,3	135
2 сутки	120	7,3	45,9	29,3	4,2	138
3 сутки	130	6,0	42,4	28,9	6,3	136
4 сутки	162	12,3	41,1	27,1	5,9	139

Инструментальный мониторинг

2 сутки жизни:

УЗИ органов брюшной полости: диффузные изменения паренхимы обеих почек, пиелоэктазия обеих почек, умеренный выпот в брюшной полости межпетельно.

Эхокардиография: ФВ 83 %, ОАП 1,8×7мм, нетипичный сброс слева направо.

Нейросонография: гипоксически-ишемические изменения в паренхиме головного мозга.

3 сутки жизни:

УЗИ органов брюшной полости: гепатомегалия, диффузные изменения в паренхиме обеих почек, умеренный выпот в брюшной полости.

Через 72 часа пассивная терапевтическая гипотермия была закончена, проводилось медленное согревание ребенка. Нормотермия была достигнута через 12 часов.

Для дальнейшего лечения ребенок в возрасте 5 суток был транспортирован в учреждение «Гомельская областная детская клиническая больница» в отделение анестезиологии и реанимации.

При поступлении в отделение анестезиологии и реанимации состояние ребенка расценивается как относительно стабильное, тяжелое за счет признаков полиорганной

недостаточности: вентиляционно-паренхиматозной дыхательной недостаточности 3 степени, нарушения кровообращения 2А степени, судорожного синдрома, ОПП в стадии 3 по KDIGO, дизэлектролитемии, относительной тромбоцитопении, гипербилирубинемии.

Диагноз при поступлении: тяжелая асфиксия при рождении (пассивная терапевтическая гипотермия). Синдром полиорганной недостаточности: острый респираторный дистресс-синдром, вентиляционно-паренхиматозная дыхательная недостаточность 3 степени, нарушение кровообращения 2А степени, острое почечное повреждение 3 степени по KDIGO 2017, гипоперфузия паренхиматозных органов, нарушение функции паренхиматозных органов, электролитные и метаболические нарушения, гипоксически ишемическая энцефалопатия тяжелой степени. Эпилептиформный синдром. Врожденный порок сердца: вторичный дефект межпредсердной перегородки, открытый артериальный проток. Неонатальная гипербилирубинемия неуточненная.

Таблица 3 – Лабораторный мониторинг (5–7 сутки жизни новорожденного Ч.)

Сутки	CRE, мкмоль/л	UREA, мкмоль/л	Protein, г/л	ALB, г/л	K, ммоль/л	Na, ммоль/л
5 сутки	252,4	25,5	52,1	40,4	5,3	135
6 сутки	267	27,1	43,2	29,3	3,9	140
7 сутки	271	31,9	42,4	28,9	3,35	136

На 7 сутках жизни с учетом нарастающего ОПП решено провести сеанс педиатрического непрерывного вено-венозного гемодиализа (pedCVVHD). Выполнено 16 часов 41 минута гемодиализа: скорость кровотока 30 мл/мин, скорость диализата 200 мл/час, скорость ультрафильтрации 20 мл/ч, общая ультрафильтрация 270 мл, объем диализата 3380 мл; гидробаланс отрицательный (выведена лишняя жидкость); масса тела 4075 г (-125г).

На 8 сутки жизни начат второй сеанс педиатрического непрерывного вено-венозного гемодиализа. Выполнено 12 часов 11 минут гемодиализа: скорость кровотока 30 мл/мин, скорость диализата 200 мл/час, скорость ультрафильтрации 20 мл/час, общая ультрафильтрация 180 мл, объем диализата 2415 мл, гидробаланс отрицательный, масса тела 4000 г (-75г).

Таблица 4 – Лабораторный мониторинг (7–25 сутки жизни новорожденного Ч.)

Сутки	Креатинин, мкмоль/л	Мочевина, мкмоль/л	Общий белок, г/л	Альбумин, г/л	Калий, ммоль/л	Натрий, ммоль/л
7 сутки (повторно)	192,5	28,2	41,2	28,9	3,81	135
8 сутки	100,4	19,5	43,2	29,3	4,04	140
9 сутки	73,1	10,06	42,4	28,9	4,21	136
10 сутки	104,7	11,1	34,2	20,2	3,89	142
11 сутки	147,8	9,56	44,2	31,2	3,52	140
12 сутки	139,2	12,5	42,3	30,5	3,82	141
13 сутки	127,2	14,5	42,8	31,1	3,98	139
15 сутки	104,8	14	44,2	32,2	4,23	142
17 сутки	101,8	12,2	42,8	31,4	4,85	141
20 сутки	97,3	7,8	41,4	30,8	4,81	142
25 сутки	83,4	6,0	44,6	32,2	4,61	139

В возрасте 26 суток ребенок для дальнейшего лечения переведен в неврологическое отделение для новорожденных детей учреждения здравоохранения «Гомельская областная детская клиническая больница» на совместное пребывание с матерью.

В возрасте 45 суток жизни ребенок выписан на амбулаторный этап оказания медицинской помощи.

Объективный статус при выписке: ребенок в сознании, двигательная активность снижена, крик громкий, большой родничок 1,5×1,5 см, на уровне костей черепа, не напряжен, не пульсирует; мышечный тонус снижен, взор кратковременный, рефлексы снижены, кислородонезависим, энтерально усваивает полный объем по рожку.

В возрасте 2,5 месяцев ребенок планово госпитализирован повторно в неврологическое отделение для новорожденных детей.

Объективный статус: ребенок в сознании, двигательная активность достаточная, мышечный тонус ближе к физиологическому, зрачки равновеликие, взор фиксирует, голову удерживает, опора на предплечья +, проба на тракцию -, улыбается, гулит, следит за предметами.

Лабораторно: креатинин 55,4 мкмоль/л, мочевина 1,71 мкмоль/л.

УЗИ органов брюшной полости: диффузные изменения обеих почек, пиелоэктазия справа.

Заключение. Учитывая особенности анатомо-физиологического развития и большое количество предрасполагающих факторов развития острого почечного повреждения у иммунокомпрометированных новорожденных детей, настоящие исследования приобретают максимальную актуальность. Данный клинический случай указывает нам на необходимость ранней диагностики данной патологии с учетом тяжести преморбидного фона.

Ранняя диагностика острого почечного повреждения до сих пор является актуальной проблемой, так как своевременно начатое высокотехнологическое лечение способно в разы повысить шансы на получение благоприятного исхода данной патологии.

Своевременное прогнозирование развития тяжелого острого почечного повреждения у новорожденных как с учетом традиционных маркеров функции почек (такие как уровень сывороточного креатинина и диурез), так и с оценкой индекса почечной ишемии, тяжести и продолжительности острого почечного повреждения имеет важное значение для врача-реаниматолога в принятии терапевтических решений, улучшения исходов острого почечного повреждения, ассоциировано со снижением рисков прогрессирования заболевания и смертности пациентов.

Литература

1. Клинические рекомендации «Острое почечное повреждение у новорожденных детей». [Электронный ресурс]. – https://raspm.ru/files/opp.pdf. – Дата доступа: 1.09.2025.

2. Клинические рекомендации «Острое почечное повреждение у новорожденных детей». [Электронный ресурс]. – https://rusnephrology.org/wp-content/uploads/2020/12/AKI_final.pdf. – Дата доступа: 1.09.2025.

3. Чугунова, О.Л. Критерии ранней диагностики острого почечного повреждения у глубоко недоношенных новорожденных и возможности терапевтической коррекции. Педиатрия им. Г.Н. Сперанского / О.Л. Чугунова, С.В. Думова, А.С. Фоктова, П.В. Шумилов, А.М. Щербаков. – 2015; 94 (3).

4. Клинические рекомендации «Острое почечное повреждение у новорожденных детей». [Электронный ресурс]. – https://kdigo.org/wp-content/uploads/2016/10/KDIGO-AKI_Russian.pdf. – Дата доступа: 1.09.2025.

5. Aggarwal, A. Evaluation of renal functionsinasphyxiated newborns / A. Aggarwal исоавторы // J Trop Pediatr. – 2005 Oct;51(5):295-9. – https://doi.org/10.1093/tropej/fmi017. Epub 2005 Jul 6.

6. Kaddourah, A. Renal replacement therapy in neonates / A. Kaddourah, S.L. Goldstein // Clin Perinatol. – 2014 Sep;41(3):517-27. – https://doi.org/10.1016/j.clp.2014.05.003. Epub 2014 Jul 18.

7. Даминова, М.А. Новое в классификации и диагностике острого почечного повреждения у новорожденных / М.А. Даминова, А.И. Сафина, Г.А. Хамзина // Вестник современной клинической медицины. – 2013; 6 (6). – С. 62-70.

8. Ольхова, Е.Б. Эхографические варианты нарушений ренальной гемодинамики у новорожденных / Е.Б. Ольхова // Радиология – практика. – 2012;(2):53-67.

EXPERIENCE WITH CONTINUOUS RENAL SUBSTITUTION THERAPY IN A NEWBORN CHILD AFTER SEVERE BIRTH ASPHYXIA COMPLICATED BY ACUTE KIDNEY INJURY

ZamoreevaA.A.[1], Stepanenko N.P.[1], Krasteleva I. M.[2]

[1] Institution «Gomel Regional Children's Clinical Hospital», Gomel, Republic of Belarus,
[2] State Institution «Republican Scientific and Practical Center» Mother and Child, Minsk, Republic of Belarus

A clinical case of treatment of a newborn child with acute renal damage to the "Gomel Regional Children's Clinical Hospital" in the anesthesiology and intensive care unit. The publication is devoted to the features of therapeutic and diagnostic measures in the life – threatening pathology of the kidneys after adopted severe asphyxia at birth with the therapeutic passive hypothermia.

Keywords: acute kidney injury in the newborn, renal replacement therapy, pediatric continuous venovenous hemodialysis, CVVHD.

Поступила 15.09.2025

УДК 616.24/.25-002-06-071-053.2
https://doi.org/10.63030/2307-4795/2025.18.P.12

ДИАГНОСТИКА ОСЛОЖНЕНИЙ ГНОЙНО-НЕКРОТИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЙ НИЖНИХ ДЫХАТЕЛЬНЫХ ПУТЕЙ У ДЕТЕЙ

Заполянский А.В., Малашенко Н.М., Мараховская П.К.

Государственное учреждение «Республиканский научно-практический центр детской хирургии», г. Минск, Республика Беларусь

Резюме. Острая деструктивная пневмония является наиболее тяжелой формой гнойно-воспалительных поражений легких у детей и составляет до 10 % от общего числа пневмоний в детском возрасте. В Республике Беларусь за последние 5 лет частота деструктивной пневмонии с гнойными осложнениями увеличилась в 2,5 раза. Принимая во внимание, что у большинства пациентов (80 %) развивается легочно-плевральная форма заболевания с гнойным поражением плевральной полости, одним из основных факторов повышения эффективности лечения является своевременная диагностика трансформации воспалительно-инфильтративных изменений ткани легкого в деструктивные.

Цель. Провести анализ эффективности методов диагностики осложненного течения гангрены и некроза легкого у детей. Разработать метод диагностики плевральных осложнений острой внебольничной деструктивной пневмонии у пациентов детского возраста.

Материалы и методы. С января 2024 г. по июнь 2025 г. в РНПЦ детской хирургии находилось на лечении 42 пациента с острой деструктивной пневмонией. Медиана возраста пациентов составила 3,6 (2,3–6,1) года. Плевральные осложнения острой деструктивной пневмонии диагностированы у 33 (79 %) пациентов, из них экссудативная стадия эмпиемы плевры была у 13 (39 %) пациентов, фибринозно-гнойная стадия – у 20 (61 %) пациентов. Легочные осложнения тяжелой пневмонии развились у 9 (21 %) пациентов, из них гангрена легкого – у 7, абсцесс легкого – у 2.

Результаты. Трансторакальное УЗИ является информативным скрининговым методом диагностики плевральных осложнений острой деструктивной пневмонии.

Трансторакальное УЗИ показало высокую чувствительность (89,5 %) и специфичность (84,6 %) для выявления гнойно-фибринозной стадии эмпиемы плевры, основываясь на эхопозитивном выпоте, наличии локуляций и подвижности легкого. КТ грудной клетки остается высокоинформативным методом оценки деструктивных изменений легочной ткани и наличия плевральных осложнений. Использование контрастного усиления при проведении КТ повышает точность диагностики деструктивных изменений легочной ткани и наличия плевральных осложнений. КТ с контрастным усилением позволяет детализировать объем пораженной легочной паренхимы с расчетом прогностических коэффициентов, дифференцировать плевральный выпот от очагов деструкции, а также определить пороговую плотность выпота (7,75 HU, AUC=0,873, $p<0,05$), характерную для гнойного поражения плевральной полости. Биохимический анализ плеврального экссудата подтвердил высокую диагностическую ценность таких показателей, как pH <7,345, глюкоза <2,1 ммоль/л и ЛДГ >1210 Ед/л (AUC в диапазоне 0,866–1,0), что позволило точно определить стадии эмпиемы и выбрать оптимальную тактику лечения.

Заключение. Сочетание методов визуализации (трансторакальное УЗИ и КТ органов грудной клетки) с лабораторными методами исследования плеврального выпота обеспечивает своевременное выявление плевральных осложнений острой деструктивной пневмонии у детей, что критически важно для предотвращения прогрессирования заболевания и выбора оптимального метода лечения.

Ключевые слова: острая деструктивная пневмония, эмпиема плевры, диагностика, дети.

Введение. Острая деструктивная пневмония (ОДП) – очаговая или сливная пневмония различной этиологии, характеризующаяся некрозом и деструкцией легочной ткани с образованием множественных тонкостенных полостей, и присоединением плевральных осложнений в виде пиопневмоторакса, эмпиемы плевры (ЭП) и образованием бронхоплевральных свищей. ОДП включает в себя два класса заболеваний МКБ-10, имеющих общие патогенетические моменты: J85–J86 – гнойные и некротические состояния нижних дыхательных путей. В международных научных исследованиях и согласительных клинических рекомендациях общепринятым названием этой группы заболеваний является термин «necrotizing pneumonia» [1]. ОДП является наиболее тяжелой формой гнойно-воспалительных поражений легких у детей и составляет до 10 % от общего числа пневмоний в детском возрасте. Заболевание имеет прогрессирующий характер несмотря на интенсивную антибиотикотерапию и имеет непрогнозируемое клиническое течение. Дети первых 3-х лет жизни составляют около 70 % от общего числа пациентов [2]. В последние два десятилетия отмечается неуклонный рост частоты ОДП у детей [3, 4]. Такая же тенденция наблюдается в Республике Беларусь: за последние 5 лет частота деструктивной пневмонии с гнойными осложнениями увеличилась в 2,5 раза. Причины такого изменения эпидемиологии заболевания не ясны и остаются до конца не изучены.

Принимая во внимание, что у большинства пациентов (80 %) развивается легочно-плевральная форма заболевания с гнойным поражением плевральной полости (ПП), одним из основных факторов повышения эффективности лечения является своевременная диагностика трансформации воспалительно-инфильтративных изменений ткани легкого в деструктивные.

Рентгенография (РГ) органов грудной клетки (ОГК) – наиболее часто используемый метод первичной визуализации состояния легочной паренхимы и обнаружения плеврального выпота. Однако он не позволяет отличить скопление жидкости от воспалительной консолидации легочной ткани. На основании только РГ невозможно определить объем и характер содержимого плевральной полости, а вследствие этого и стадию заболевания [5].

Трансторакальное УЗИ является самым распространенным методом визуализации плевральных полостей и диагностики плевральных форм осложнений [6]. УЗИ позволяет проводить дифференциальный диагноз между жидкостью и солидным компонентом в ПП. Однако на ранних этапах развития плеврита (отсутствие нитей фибрина) УЗИ не всегда может определить является ли жидкость серозным выпотом или уже синпневмоническим

плевритом, ЭП [7]. Конкретизация ультразвуковых критериев стадий гнойно-воспалительного процесса требует более детального изучения.

КТ ОГК позволяет визуализировать локализацию и распространенность легочного поражения, оценить тяжесть деструкции и наличие плевральных осложнений [8]. Вместе с тем есть и отрицательные моменты. В первую очередь они связаны с лучевой нагрузкой на детский организм и соответствующими ограничениями в использовании КТ для оценки динамики гнойно-воспалительного процесса. У пациентов со сливными пневмониями исследование не всегда позволяет обнаружить плевральный выпот, а также внелегочные локуляции и фибриновые перегородки на ранних стадиях развития эмпиемы. Многие авторы рекомендуют использовать КТ в случаях, когда предыдущие методы диагностики не дали ясного ответа либо непосредственно перед хирургическим вмешательством [9].

Метод, позволяющий достоверно определить является ли плевральная жидкость инфицированной, – это лабораторное исследование выпота, полученного при выполнении плевральной пункции или дренировании. Для этого используют множество методов исследования: визуальная оценка, цитологический, бактериоскопический, бактериологический, биохимический. В каждом из них необходимо оценить множество показателей, которые довольно часто дают неоднозначные, спорные и даже ошибочные результаты [10]. Например, отсутствие визуальных признаков инфицирования выпота (мутный, серозный) не может гарантировать его стерильность. С другой стороны, бактериоскопия и посев определяют возбудителя лишь у 35 % пациентов с подтвержденной эмпиемой плевры [11]. Молекулярно-генетическое исследование является более чувствительным метод диагностики, однако он не должен использоваться как альтернатива, так как не дает информации о чувствительности к антибиотикам [12]. Таким образом, остается актуальной проблема определения четких лабораторных критериев инфицирования плеврального выпота.

Ранняя диагностика начала деструкции позволяет предотвратить развитие гнойных осложнений и вылечить пациента, используя рациональную антибактериальную терапию и интенсивное лечение респираторного дистресс-синдрома. При поздней диагностике легочно-плевральные осложнения деструктивной пневмонии в большинстве случаев требуют выполнения хирургических вмешательств.

Цель работы. С применением КТ органов грудной клетки и трансторакальной эхоскопии провести анализ данных исследования объема поражения легких, наличие легочных и плевральных осложнений у пациентов детского возраста с ОДП. Выполнить анализ результатов цитологического, биохимического и микробиологического исследований плеврального экссудата у пациентов основной группы для определения стадии заболевания и наличия плевральных осложнений. Разработать метод диагностики плевральных осложнений гангрены и некроза легкого у пациентов детского возраста.

Материал и методы. Исследование выполняется на базе государственного учреждения «Республиканский научно-практический центр детской хирургии» (РНПЦ детской хирургии). Объектом исследования являются пациенты детского возраста (до 18 лет) с гнойными и некротическими состояниями нижних дыхательных путей (кодирование по МКБ-10: J85–J86). С января 2024 г. по июнь 2025 г. в РНПЦ детской хирургии находилось на лечении 42 пациента с ОДП. Медиана возраста пациентов составила 3,6 (2,3–6,1) года, распределение по полу – 21 мальчик и 21 девочка. Плевральные осложнения ОДП диагностированы у 33 (79 %) пациентов, из них экссудативная стадия ЭП была – у 13 (39 %) пациентов, фибринозно-гнойная стадия – у 20 (61 %) пациентов. Легочные осложнения тяжелой пневмонии развились у 9 (21 %) пациентов, из них гангрена легкого – у 7, абсцесс легкого – у 2.

Всем пациентам с ОДП выполнялся комплекс общеклинических анализов, включающий общий анализ крови с расчетом лейкоцитарного индекса интоксикации по Островскому, общий анализ мочи, коагулограмму, биохимический анализ крови с определением СРБ и ПКТ, исследование КЩС. Для оценки инфицирования ПП применялась микроскопия плеврального выпота с визуальной оценкой жидкости, определением кокковой флоры с окраской по Грамму, подсчетом клеточного состава,

выполнялась проба Ривальта. Биохимическое исследование плеврального выпота включало определение pH, глюкозы и ЛДГ.

Для определения этиологического фактора пневмонии применялось микробиологическое исследование мазков из зева, промывных вод трахео-бронхиального дерева, плеврального выпота, полученного при пункции/дренировании ПП, гноя и фибрина при ТС ЭП, выполнялись посевы крови на стерильность. Для повышения информативности выделения возбудителя применялся метод ПЦР для определения фрагментов РНК/ДНК в биологическом материале: кровь, плевральный выпот.

Ультразвуковое сканирование ОГК выполняли на аппарате GE LOGIQ P9 (GE Healthcare). Были использованы следующие датчики: конвексный широкополосный мультичастотный с диапазоном 1,5–5,0 МГц и линейный широкополосный мультичастотный с диапазоном 4,0–13,0 МГц.

КТ выполнялась на компьютерном рентгеновском томографе SOMATOM Drive (Siemens Healthcare GmbH), оснащенном двумя рентгеновскими трубками Straton MX Sigma, обеспечивающими 2×128 количество срезов. У пациентов младшей возрастной группы исследование выполнялось под седацией для минимизации возможных двигательных артефактов.

Статистическая обработка данных проводилась с использованием пакета программ IBM SPSS Statistics 25. Анализ соответствия вида распределения признака закону нормального распределения проводился по критериям Колмогорова – Смирнова и Шапиро – Уилка. Для анализа качественных (альтернативных) признаков применялись коэффициент соответствия $\chi 2$ и точный критерий Фишера (F). Анализ взаимосвязи двух признаков (корреляционный анализ) проводился методом непараметрической ранговой корреляции по Спирмену с определением коэффициента корреляции (ρ). Сравнение двух независимых выборок по одному признаку в случае его нормального распределения проводилось с использованием t-критерия Стьюдента, при распределении отличном от нормального применялся критерий Манна – Уитни (U). Сравнение двух зависимых выборок по одному признаку при его нормальном распределении проводилось с применением t-критерия Стьюдента для зависимых выборок или критерия Уилкоксона, когда распределение признака было отличным от нормального. Для сравнения средних значений количественного, нормально распределенного признака в трех и более независимых группах использовался дисперсионный анализ (ANOVA) с определением F-критерия. При сравнении трех и более независимых групп по одному признаку, в случае, когда его распределение было отличным от нормального, использовался ANOVA по Краскелу – Уоллису. Сравнение трех и более зависимых групп по одному признаку проводилось методом ANOVA по Фридмену.

Для оценки способности непрерывной переменной различать группы пациентов с эмпиемой плевры различной степени применялся метод построения кривой операторной характеристики приемника (ROC-анализ). В рамках ROC-анализа определялась площадь под кривой (AUC) с расчетом 95 %-го доверительного интервала. Для определения оптимального порогового значения использовалась таблица координат ROC-кривой, включающая значения чувствительности и специфичности. Оптимальный порог определялся с использованием индекса Юдена.

Чувствительность метода определялась как доля истинно положительных результатов среди всех лиц с подтвержденным заболеванием, рассчитываемая как доля истинно положительных результатов от общего числа случаев с наличием исследуемого состояния. Специфичность определялась как доля истинно отрицательных результатов от общего числа случаев без исследуемого состояния. Показатель выражался в процентах с указанием доверительного интервала (95 % ДИ), рассчитанного методом Уилсона. При всех использованных статистических методах уровень значимости статистического критерия брался $p<0,05$.

Результаты и их обсуждение. С января 2024 г. по июнь 2025 г. в РНПЦ детской хирургии находилось на лечении 42 пациента с ОДП. В этой группе пациентов изучены анамнестические и клинические данные, микробиологические ответы, а также результаты рентгенологического исследования (обзорная РГ, КТ ОГК) и трансторакальной УЗИ для

изучения структуры плевральных и внутрилегочных осложнений острой деструктивной пневмонии. Медиана возраста пациентов составила 3,6 (2,3–6,1) года, из них 21 (50 %) мальчик и 21 (50 %) девочка. Распределение по возрастным группам: 0–2 года – 9 (21 %), 2–5 лет – 20 (48 %), 5–7 лет – 4 (10 %), 7–18 лет – 9 (21 %). Как видно из анализа, преобладали дети в возрасте от 2-х до 5 лет (χ^2=8,4; p=0,038). Длительность от начала заболевания до госпитализации составила 4 (3–6) суток. Большинство детей – 37 (88 %) – поступили в клинику в тяжелом, но компенсированном состоянии с выраженными клинико-лабораторными проявлениями гнойно-септического синдрома и ДН 1–2 степени. ДН 3 степени со снижением сатурации менее 90 % и выраженным дистресс-синдромом была у 5 пациентов, при этом 4 из них потребовали ИВЛ, а 2 с тотальным поражением легких и тяжелым РДС выполнили подключение ЭКМО по жизненным показаниям.

Основным скрининговым методом диагностики ОДП и наличия осложнений является РГ ОГК. Патогномоничным признаком ОДП считается гомогенное затемнение («white out») на стороне поражения и признаки сколиоза за счет уменьшения в объеме пораженного гемиторакса. Однако недостатком РГ является отсутствие возможности отличить воспалительную консолидацию легочной ткани от скопления жидкости в ПП (рисунок 1). Важно отметить, что на основании РГ ОГК невозможно определить объем и характер содержимого плевральной полости, а вследствие этого стадию ЭП. Кроме того, это исследование не дает информации об объеме деструкции легочной паренхимы и локализации жидкостных скоплений. Боковой снимок редко дает дополнительную информацию, хотя иногда бывает полезным в дифференцировке внутрилегочных от плевральных скоплений воздуха.

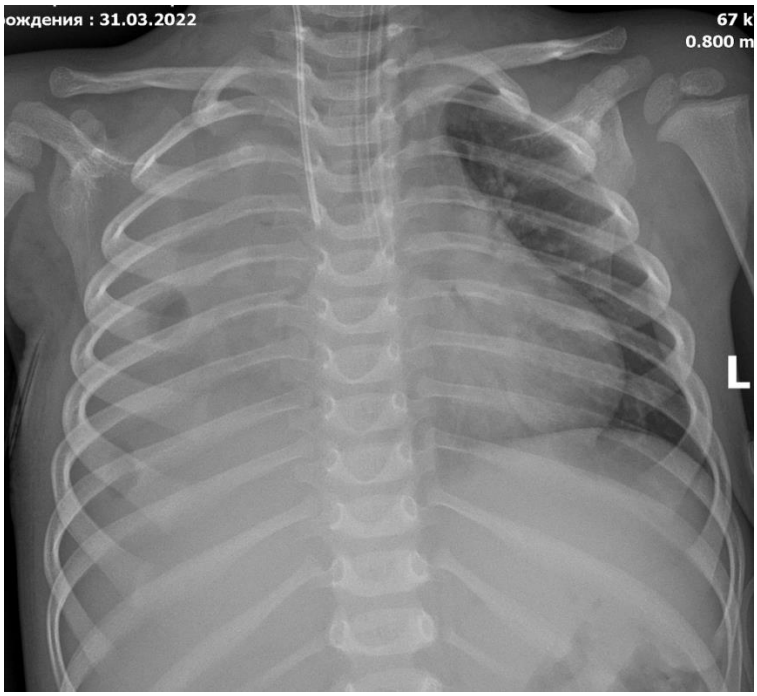


Рисунок 1 – Обзорная РГ ОГК. Правосторонняя ОДП с ЭП

При анализе результатов, выполненных РГ, одностороннее поражение было диагностировано у 22 (52 %) пациентов, двусторонняя пневмония – у 20 (48 %). Распределение пациентов по клинико-рентгенологической форме и объему воспалительного поражения легочной ткани представлена в таблице 1.

Таблица 1 – Характеристика пациентов по клинико-рентгенологической форме поражения легочной ткани

Клинико-рентгенологическая форма	Количество	
	n	%
Двусторонняя полисегментарная	14	34 %
Односторонняя долевая	9	21 %
Односторонняя полисегментарная	8	19 %
Односторонняя очагово-сливная	5	12 %
Двусторонняя очагово-сливная	5	12 %
Двусторонняя тотальная	1	2 %
Всего	42	100 %

Как видно из представленных данных, наиболее часто ОДП сопровождалась массивным поражением легочной ткани: двустороннее полисегментарное – 14 (34 %), одностороннее долевое – 9 (21 %) и одностороннее полисегментарное – 8 (19 %).

Течение эмпиемы разделяют на 3 патофизиологические стадии течения процесса. Экссудативная (синпневмонический плеврит) – характеризуется наличием в ПП прозрачной, анэхогенной, свободно плавающей жидкости с низким содержанием лейкоцитов. Фибринозно-гнойная – характеризуется появлением гноя и накоплением фибрина в ПП, резко повышается содержание нейтрофильных лейкоцитов в выпоте. Стадия фибринозной организации (стадия фиброторакса) – характеризуется образованием в ПП толстого и плотного слоя фибринозных плевральных наложений (гиперэхогенных на УЗИ) покрывающих легкое, как плащ. В этой стадии легкое становится неподвижным. В этой стадии может наступить спонтанное выздоровление или развивается хроническая эмпиема. Распределение пациентов по стадиям ЭП представлена в таблице 2.

Таблица 2 – Структура плевральных осложнений у пациентов с ОДП и ЭП в основной группе

Стадия эмпиемы	Количество	
	n	%
1 ст. – экссудативная	5	39
2 ст. – гнойно-фибринозная	8	61
3 ст. – фибринозной организации	0	0
Всего	13	100 %

Как видно из представленных данных, подавляющее большинство пациентов – 8 (61 %) – поступили в клинику с гнойно-фибринозной стадией ЭП, что у 100 % из них потребовало хирургического лечения – ТС и дренирования ПП.

При определении этиологического фактора ОДП с изучением результатов микробиологического исследования аспирата из полостей деструкции или плевральной полости методами культивирования микроорганизмов на питательных средах, полимеразной цепной реакции, реакции латексной агглютинации получен микробный спектр возбудителей ОДП, представленный в таблице 3.

Таблица 3 – Микробный спектр возбудителей ОДП в основной группе

Возбудитель	Количество	
	n	%
Streptococcus pneumoniae	3	23 %
Streptococcus pyogenes	2	15 %
Staphylococcus aureus	2	15 %
E. coli	2	15 %
Staphylococcus epidermidis	1	8 %
Staphylococcus haemolyticus	1	8 %
H. Influenza	1	8 %
Mycoplasma pneumonia	1	8 %
Всего	13	100 %

Проведенный анализ показал, что ведущим возбудителем ОДП являлся Streptococcus pneumonia – 30 %, на втором месте Acinetobacter baumanii – 15 %, на третьем Staphylococcus aureus – 9 % и Staphylococcus epidermidis – 9 %.

Трансторакальное УЗИ является очень информативным скрининговым методом диагностики плевральных осложнений ОДП и не несет лучевой нагрузки на пациента. При УЗИ основным эхоскопическим признаком ЭП является разделение двух сигналов от плевральных листков эхонегативным участком однородной или неоднородной структуры, представляющим собой содержимое ПП. УЗИ позволяет проводить дифференциальный диагноз между жидкостью и солидным компонентом в ПП.

При дифференциальной диагностике эмпиемы плевры и определении стадии заболевания УЗИ демонстрирует высокую диагностическую ценность. В первую стадию в ПП визуализируется однородный анэхогенный выпот (транссудат), свободно распределенный вокруг легкого. Прогрессирование от 1 к 2 степени сопровождается увеличением количества и усилением плотности выпота, появлением локуляций (пчелиных сот) с последующим их увеличением количества и толщины перегородок (рисунок 2), ограничением подвижности легкого, утолщением листков плевры. В этом отношении УЗИ позволяет четко и без лучевой нагрузки отслеживать динамику заболевания и эффективность терапии, так как ограниченные жидкостные скопления и фибринозные септы значительно лучше видны на УЗИ, чем при КТ.

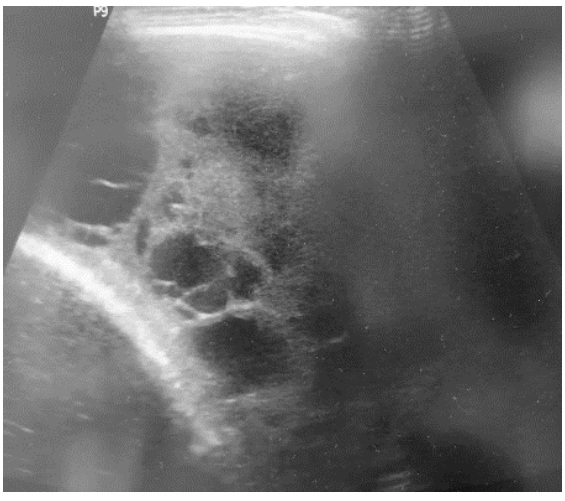


Рисунок 2 – Трансторакальное УЗИ ОГК. ЭП 2 стадия. Локуляции

Исследуя результаты трансторакальной эхоскопии было подтверждено, что существует статистически значимая разница во встречаемости плевральных осумкований ($p<0,05$), эхопозитивного выпота ($p<0,05$) и подвижности легкого ($p<0,05$) при сравнении в группе с ЭП 1 ст. и группе с ЭП 2 ст.

Для определения ЭХО-позитивного выпота чувствительность составила 89,47 % (95 % ДИ: 65,74–99,96 %), что указывает на высокую способность метода выявлять случаи эмпиемы. Специфичность достигла 84,62 % (95 % ДИ: 52,18–100,00 %), демонстрируя хорошую способность дифференцировать случаи без эмпиемы. Диагностическая ценность (точность) составила 87,50 % (95 % ДИ: 70,54–96,42 %), что свидетельствует о высокой общей точности метода.

При определении локуляций и оценке подвижности чувствительность составила 89,47 % (95 % ДИ: 65,74–99,96 %), что подтверждает высокую способность выявлять эмпиему при наличии локуляций или отсутствии подвижности. Специфичность для обеих характеристик составила 76,92 % (95 % ДИ: 43,53–98,05 %), указывая на умеренную способность исключать эмпиему при отсутствии локуляций или наличии подвижности.

Диагностическая ценность (точность) для локуляций и подвижности достигла 84,38 % (95 % ДИ: 66,75–94,63 %), что отражает хорошую общую диагностическую эффективность. Таким образом, определение ЭХО-позитивного выпота показало наивысшую специфичность и диагностическую ценность, что делает его наиболее эффективным признаком для диагностики эмпиемы на УЗИ, тогда как локуляции и подвижность демонстрируют сопоставимые результаты с высокой чувствительностью.

Среднее время появление локуляций 8,8±2,8 сутки от начала заболевания. Сепарация листков плевры ограниченными жидкостными скоплениями составила 28,5±9,3 мм, при этом объем плеврального выпота составлял 143±10,1 $см^3$. Сепарация листков плевры более 2 см расценивалась как большая и имела прямую, статистически значимую, средней силы корреляционную связь с большим объемом плеврального выпота ($\rho=0,52$; $p<0,05$).

За отчетный период КТ ОГК выполнена у 34 (81 %) пациентов. Показаниями к выполнению КТ являлись: невозможность дифференцировать скопление экссудата вокруг легкого по данным РГ и УЗИ, подозрение на деструктивное поражение легочной паренхимы, функционирующий бронхо-плевральный свищ, перед выполнением хирургических вмешательств. КТ органов грудной клетки позволяет детально оценить изменения в структуре легочной паренхимы, выявить наличие фибринозных и гнойных процессов, а также определить степень вовлечения плевры.

Однако КТ ОГК не позволяет четко дифференцировать плевральный выпот от воспалительной консолидации и очагов деструкции легочной ткани. Проведенный анализ показал отсутствие достоверных различий в плотности вышеуказанных структур ($U=440$, $p=0,093$). Использование контрастного усиления при проведении КТ повышает точность диагностики деструктивных процессов, так как позволяет четко определить границы деструктивной полости и дифференцировать некротические изменения от пневмонических.

КТ с контрастным усилением было выполнено у 10 пациентов (28 %). В ходе исследования были измерены плотности плеврального выпота, содержимого деструктивных полостей и стенок этих полостей в постконтрастную фазу. Поскольку стенки полостей не визуализируются без контрастного усиления, для ретроспективного сравнения и отслеживания накопления использовались плотности аналогичных участков в нативную фазу. Средняя плотность стенок деструктивных полостей составила 86±14 HU, средняя плотность содержимого полостей – 15±35 HU, а плотность экссудата/выпота составила 13±4,5 HU (рисунок 3).

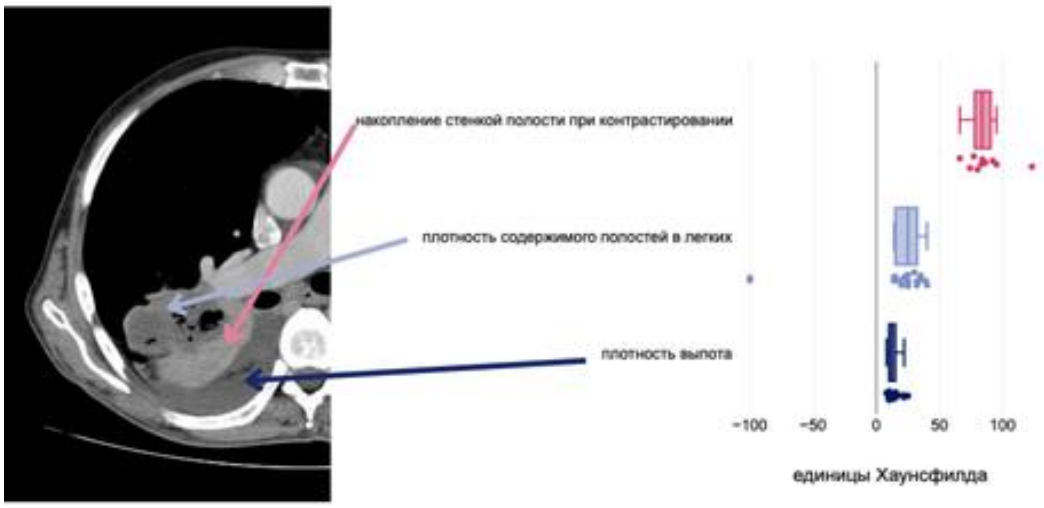


Рисунок 3 – КТ ОГК с контрастным усилением. Правосторонняя деструктивная пневмония с ЭП. Справа: сравнение достоверности различий плотностей полости деструкции, ее стенки и плеврального выпота в основной группе

При сравнении плотностей с помощью теста Краскелла – Уоллеса были получены достоверные различия между плотностью стенок деструктивных полостей и их содержимым, а также между плотностью стенок полостей и плевральным выпотом ($p<0,05$). Согласно тесту Манна – Уитни плотность стенок полостей при контрастировании была достоверно выше (Mdn=83,5) по сравнению с плотностью стенок полостей в нативную фазу (Mdn=33) ($U=0$, $p<0,05$). Это подчеркивает важность контрастного усиления для дифференцировки границ между плевральным выпотом и полостью деструкции, а также помогает учитывать сегментарную анатомию паренхимы пораженного легкого при планировании хирургического вмешательства.

Для объективизации оценки общего объема поражения легких и оценки тяжести воспалительного процесса, особенно при полисегментарном и двустороннем поражении использовался разработанный коэффициент общего поражения легких (КОПЛ) – отношение объема ($см^3$) пораженной паренхимы (пневмоническая инфильтрация ткани + деструкция) к объему всей легочной ткани ($см^3$). Значения этого коэффициента для пациентов различных возрастных групп были следующие: 0–2 года – 0,22 (0,22±0,14), 2–5 лет – 0,28 (0,28±0,17), 7–18 лет – 0,14 (0,14±0,04) с недостоверной разницей между группами ($p=0,526$).

Осумкованные гнойные и воздушные полости в плевральной полости (без предварительных интервенций) являются специфическим признаком ЭП. Анализ КТ позволяет выполнить измерение плотности плеврального выпота. По обновленным данным выявлена достоверная разница ($U=20$, $p<0,05$) по этому показателю для групп пациентов с синпневмоническим плевритом и гнойно-фибринозной стадией ЭП: 6,63 ± 5,83 HU и 14,22 ± 4,63 HU соответственно, что может использоваться как один из диагностических критериев. При построении ROC кривых определено пороговое значение 7,75 (AUC= 0,873, $p<0,05$) выше которого можно утверждать с чувствительностью 83,4 % и специфичностью 66,7 %, что выпот имеет как минимум гнойный характер (2–3 ст.).

Для оценки влияния плеврального выпота на дальнейшую тактику (необходимость оперативного вмешательства) был введен объемный коэффициент плеврального выпота (Кпв) – отношение объема плеврального выпота ($см^3$) к общему объему плевральных полостей ($см^3$). Он также достоверно различался в группах с различными стадиями эмпиемы ($U=11,5$, $p<0,05$). При проведении логистической регрессии влияние Кпв на необходимость оперативного вмешательства оказалось достоверной ($p=0,031$, AUC 0,981) (рисунок 4).

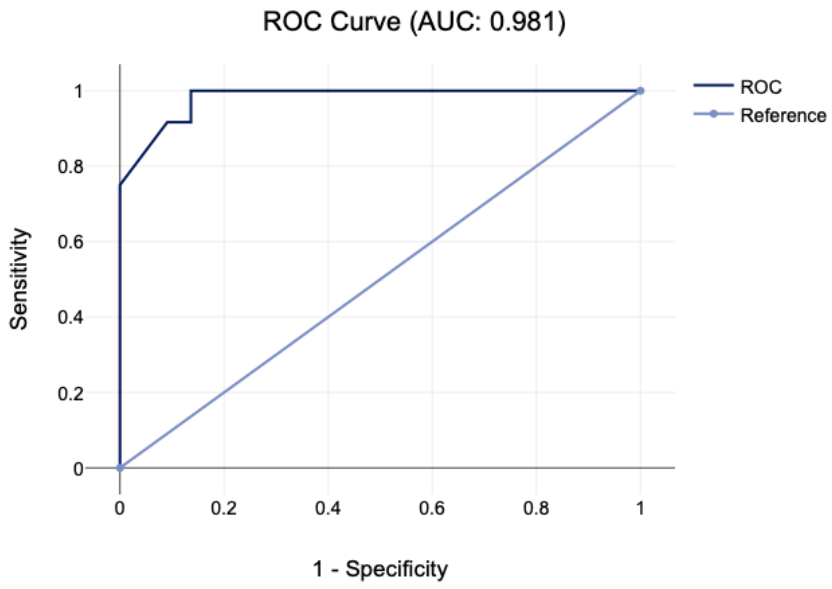


Рисунок 4 – Кривая влияния КПВ на необходимость оперативного вмешательства

Так как сам объем выпота не является показанием для оперативного вмешательства, необходимо ввести коэффициенты, учитывающие объем деструкции. Для этого находится в процессе научного исследования коэффициент легочно-плевральных осложнений (КЛПО) – отношение объема полостей деструкции (см^3) и объема плеврального выпота (см^3) к общему объему плевральных полостей (см^3).

Проведенный анализ показал наибольшие значения этого коэффициента у пациентов до 5 лет, что говорит о большем объеме деструкции легочной ткани и выпота в этой возрастной группе. Исследование значений КЛПО у пациентов сравниваемых групп по наличию гнойной-фибринозной стадии ЭП выявило достоверное различие между группами (U=18,5, p=0,05) У больных без эмпиемы средний КЛПО=0,1±0,06, в гнойно-фибринозной стадии средние значения коэффициента составили КЛПО=0,22±0,09.

Логистический регрессионный анализ был проведен для изучения влияния КЛПО на необходимость операционного вмешательства как фактора прогноза. Логистический регрессионный анализ показал, что модель в целом была значимой (Chi2(1) =11,81, p<0,05). При проведении ROC-анализа площадь под кривой составила 0,854, что показывает хорошую прогностическую значимость модели (рисунок 5).

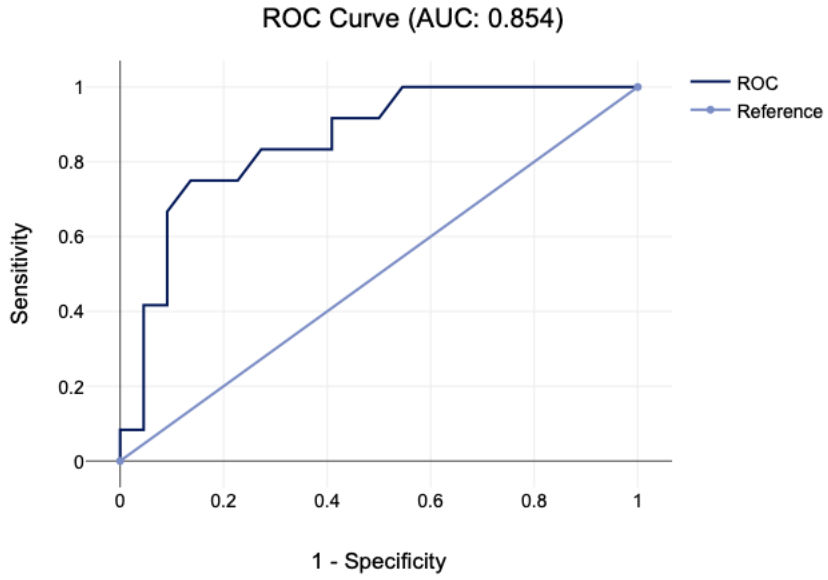


Рисунок 5 – Кривая ROC-анализа КЛПО для определения необходимости оперативного вмешательства

Исследование плеврального выпота у пациентов с ОДП является обязательным, так как на основании клинической картины невозможно отличить осложненный синпневмонический выпот от неосложненного. Исследование плеврального выпота, полученного при пункции или дренировании плевральной полости, выполнено у 25 пациентов (4 – в первой стадии ЭП и 21 – во второй). Для оценки инфицирования ПП применялась микроскопия плеврального выпота с визуальной оценкой жидкости, определением кокковой флоры с окраской по Грамму, подсчетом клеточного состава, выполнялась проба Ривальта. Биохимическое исследование плеврального выпота включало определение pH, глюкозы и ЛДГ.

Откровенно гнойный характер содержимого и определение флоры при микроскопии однозначно говорит о гнойно-фибринозной стадии ЭП и исключает необходимость дальнейшего исследования материала. Гнойный выпот был получен лишь у 7/18 (40 %) пациентов с гнойно-фибринозной стадией ЭП. Это связано с образованием ограниченных жидкостных скоплений в ПП, в том числе содержащих визуально неинфицированный жидкостной компонент. Микроскопия с определением кокковой флоры была положительна у 7/18 (40 %) пациентов со 2 стадией ЭП. Метод демонстрирует умеренную чувствительность (55,56 %, 95 % ДИ: 33,77 % – 75,43 %) и высокую специфичность (90,91 %, 95 % ДИ: 62,24 % – 98,40 %) дифференциально диагностики между ЭП 1 и 2 ст. Исследование клеточного состава плевральной жидкости демонстрировало выраженные воспалительные изменения с преобладанием нейтрофилов – 90 (80–95) %. Однако сравнительный анализ клеточного состава плеврального выпота в группах пациентов с первой и второй стадией ЭП выявил отсутствие достоверных отличий между ними как со стороны лимфоцитов ($p=0,077$; $U=36,5$), так и нейтрофилов ($p=0,055$; $U=109,5$).

Сравнительный анализ значений pH плеврального выпота в группах пациентов с 1 и 2 стадией ЭП выявил достоверное различие между ними ($p<0,05$; $U=0$). В результате ROC-анализа установлен пороговый уровень pH плевральной жидкости, равный 7,345, который позволяет с высокой точностью дифференцировать эмпиему 1-й стадии от 2-й стадии. Площадь под ROC-кривой (AUC) составила 1,0 ($p=0,000$), что указывает на идеальную дискриминационную способность теста. При данном пороговом значении pH чувствительность и специфичность составили 100 %, демонстрируя полное разделение групп без перекрытия значений.

При исследовании биохимических показателей плевральной жидкости оценивались содержание глюкозы и фермента ЛДГ. Сравнительный анализ их уровней в плевральном выпоте у пациентов с эмпиемой плевры 1-й и 2-й стадии выявил статистически значимые различия: для ЛДГ ($p=0,004$; $U=97$) и для глюкозы ($p<0,05$; $U=7,5$). ROC-анализ определил пороговые значения ЛДГ (1210 Ед/л) и глюкозы (2,1 ммоль/л), обеспечивающие высокую точность дифференциальной диагностики между стадиями эмпиемы. Площадь под ROC-кривой (AUC) составила 0,866 для ЛДГ ($p=0,005$) и 0,948 для глюкозы ($p<0,05$), что свидетельствует о высокой дискриминационной способности обоих показателей. При указанных пороговых значениях чувствительность составила 85,7 %, а специфичность 100 % для обоих показателей. Таким образом, указанные выше параметры (ЛДГ, pH, глюкоза) могут использоваться как в совокупности, так и по отдельности для диагностики эмпиемы плевры 2-й степени, обеспечивая надежную дифференциацию стадий заболевания.

Заключение. Трансторакальное УЗИ показало высокую чувствительность (89,5 %) и специфичность (84,6 %) для выявления ЭП 2-й степени, основываясь на эхопозитивном выпоте, наличии локуляций и подвижности легкого.

КТ ОГК остается высокоинформативным методом оценки деструктивных изменений легочной ткани, таких как гангрена или абсцессы, и планирования хирургических вмешательств. КТ с контрастным усилением позволила детализировать изменения паренхимы, дифференцировать выпот от деструктивных полостей и определить пороговую плотность выпота (7,75 HU, $AUC=0,873$, $p<0,05$).

Биохимический анализ плеврального экссудата подтвердил высокую диагностическую ценность таких показателей, как pH<7,345, глюкоза<2,1 ммоль/л

и ЛДГ >1210 Ед/л, с AUC в диапазоне 0,866–1,0, что позволило точно определить стадии эмпиемы и выбрать оптимальную тактику лечения.

Сочетание методов визуализации (трансторакальное УЗИ и КТ ОГК) с лабораторными методами исследования обеспечивает своевременное выявление плевральных осложнений, что критически важно для предотвращения прогрессирования заболевания и выбора оптимального метода лечения.

Литература

1. Shen, K.R. Consensus Guidelines for Management of Empyema / K.R. Shen [et al.] // Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery. – 2017. – Vol. 153. – № 6. – P. 129–146.
2. Balfour-Lynn, I.M. BTS guidelines for the management of pleural infection in children / I.M. Balfour-Lynn [et al.] // Thorax. – 2005. – Vol. 60 (Suppl I). – i1–i21.
3. Grijalva, C.G. Emergence of parapneumonic empyema in the USA / C.G. Grijalva [et al.] // Thorax. – 2011. – Vol. 66. – P. 663–8.
4. Islam, S. The diagnosis and management of empyema in children: a comprehensive review from the APSA Outcomes and Clinical Trials Committee / S. Islam [et al.] // J. Pediatr. Surg. – 2012. – Vol. 47. – № 11. – P. 2101–10.
5. King, S., Thomson, A. Radiological perspectives in empyema / S. King, A. Thomson // Br. Med. Bull. – 2002. – Vol. 61. – P. 203–14.
6. Boyer, D.M. Evaluation and Management of a Child with a Pleural Effusion / D.M. Boyer // Pediatric Emergency Care. – 2005. – Vol. 21. – № 1. – P. 63–68.
7. Tang, C.W. Sonographic Features of Lobar Pneumonia with Parapneumonic Effusion in Children / C.W. Tang [et al.] // Pediatrics. – 2009. – Vol. 75. – P. 652–58.
8. Разумовский, А.Ю. Особенности эффективности различных методов диагностики при ГВЗЛ и плевры у детей / А.Ю. Разумовский, К.О. Аллаберганов, А.Б. Алхасов // Педиатрия. – 2005. – № 6. – С. 57–59.
9. Al-Shamrani, A.S. Management of Complicated Pneumonia in Children: Evidence Beyond Guidelines / A.S. Al-Shamrani //American Journal of Pediatrics. – 2020. – Vol. 6. – № 3. – P. 247–59.
10. Light, R.W. Parapneumonic effusions and empyema / R.W. Light // Proceedings of the American Thoracic Society. – 2006. – Vol. 3. – № 1. – P. 75–80.
11. Zhang, X., Zhang, H. Microbiological characteristics and outcomes of children with pleural empyema admitted to a tertiary hospital in southeast China, 2009–2018 / X. Zhang, H. Zhang, // The Turkish Journal of Pediatrics. – 2021. – Vol. 63. – № 6. – P. 994–1003.
12. Maskell, N.A. The bacteriology of pleural infection by genetic and standard methods and its mortality significance / N.A. Maskell [et al.] // American journal of respiratory and critical care medicine. – 2006. – Vol. 174. – № 7. – P. 817–23.

DIAGNOSTICS OF COMPLICATIONS OF ACUTE PURULENT-NECROTIC LUNG LESIONS IN CHILDREN

A.V. Zapalianski, N.M. Malashenko, P.K. Marakhouskaya

Republican scientific and practical center of pediatric surgery, Minsk, Republic of Belarus

Acute destructive pneumonia is the most severe form of purulent-inflammatory lung lesions in children and accounts for up to 10 % of the total number of pneumonias in childhood. In the Republic of Belarus, over the past 5 years, the incidence of destructive pneumonia with purulent complications has increased by 2,5 times. Considering that the majority of patients (80 %) develop a pulmonary-pleural form of the disease with purulent lesions of the pleural cavity, one of the main factors in increasing the effectiveness of treatment is the timely diagnosis of the transformation of inflammatory-infiltrative changes in lung tissue into destructive ones.

The aim of this research was to conduct an analysis of the effectiveness of diagnostic methods for complicated necrotizing pneumonia in children and to develop a method for diagnosing pleural complications of acute community-acquired destructive pneumonia in pediatric patients.

Material and methods. From January 2024 to June 2025, 42 patients with acute destructive pneumonia were treated at the Republican Scientific and Practical Center for Pediatric Surgery. The median age of patients was 3.6 (2.3–6.1) years. Pleural complications of acute destructive

pneumonia were diagnosed in 33 (79 %) patients, of which the exudative stage of pleural empyema was in 13 (39 %) patients, the fibrinous-purulent stage – in 20 (61 %) patients. Pulmonary complications of severe pneumonia developed in 9 (21 %) patients, including lung gangrene – in 7, lung abscess – in 2.

Results. Transthoracic ultrasound is an informative screening method for diagnosing pleural complications of acute destructive pneumonia. Transthoracic ultrasound has shown high sensitivity (89.5 %) and specificity (84.6 %) for detecting stage 2 pleural empyema based on echo-positive effusion, presence of localizations and mobility of the lung. Chest CT remains a highly informative method for assessing destructive changes in lung tissue and the presence of pleural complications. The use of contrast enhancement in CT improves the accuracy of diagnosing destructive changes in lung tissue and the presence of pleural complications. Contrast-enhanced CT allows for detailing the volume of affected lung parenchyma with calculation of prognostic coefficients, differentiating effusion from destructive cavities, and determining the threshold effusion density (7.75 HU, AUC=0.873, $p<0.05$), characteristic of purulent pleural lesion. Biochemical analysis of pleural exudate confirmed the high diagnostic value of such parameters as pH <7.345, glucose <2.1 mmol/l and LDH >1210 U/l (AUC in the range of 0.866–1.0), which made it possible to accurately determine the stages of empyema and choose the optimal treatment tactics.

Conclusions. The combination of imaging methods (transthoracic ultrasound and CT of the chest organs) with laboratory methods for studying pleural effusion ensures timely detection of pleural complications of acute destructive pneumonia in children, which is critically important for preventing disease progression and choosing the optimal treatment method.

Keywords: acute destructive pneumonia, pleural empyema, diagnosis, children.

Поступила 12.09.2025

УДК 616.151.5-053.2
https://doi.org/10.63030/2307-4795/2025.18.P.13

ОСОБЕННОСТИ СИСТЕМЫ ГЕМОСТАЗА В ДЕТСКОМ ВОЗРАСТЕ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

Зубовская Е.Т.[1], Устинович Ю.А.[1], Блыга З.В.[1], Пашкевич Л.Н.[1], Бобович А.А.[2], Лебедько А.А.[3]

[1] Государственное учреждение
«Республиканский научно-практический центр «Мать и дитя»,
[2] Государственный комитет судебных экспертиз Республики Беларусь,
управление сложных судебно-медицинских экспертиз;
[3] Учреждение образования «Белорусский государственный медицинский университет»,
г. Минск, Республика Беларусь

Резюме. Система гемостаза новорожденных детей отличается от взрослых. Во время беременности плод сам продуцирует все факторы свертывания крови. Переноса через плаценту материнских факторов не происходит. Значительные количественные и качественные различия факторов свертывания крови, особенности строения и функции тромбоцитов предопределяют свой, особый характер гемостаза. При этом в норме система сбалансирована и функционирует хорошо. При нарушениях свертываемости крови у врачей нередко возникают затруднения при интерпретации показателей гемостаза у новорожденных. Кроме того, при необходимости заместительная терапия проводится препаратами крови взрослых доноров, что имеет свои особенности. Статья посвящена обзору современных знаний по данной проблеме.

Ключевые слова: новорожденный, гемостаз, референтные диапазоны, геморрагические расстройства.

Введение. *Система гемостаза у плода и новорожденного*. Система гемостаза на всем протяжении онтогенеза претерпевает существенные изменения. Еще в 1987 году M. Andrew с коллегами предложили термин «Эволюционный гемостаз» для описания его постепенного созревания от внутриутробного развития до взрослой жизни [1, 2]. У здоровых новорожденных система гемостаза, хотя и незрелая, но функционально хорошо сбалансирована [3]. Для интерпретации отклонений необходимо знание нормальных показателей, отражающих состояние системы гемостаза, которые в большей степени известны для доношенных новорожденных, а для недоношенных новорожденных остаются слабо изученными.

Во время беременности плод сам продуцирует все факторы свертывания крови. Переноса через плаценту материнских факторов не происходит. Синтез факторов свертывания крови определяется уже с 10 недель эмбрионального развития [4]. Установлено, что до четырехмесячного возраста плода кровь практически не свертывается, что объясняется низкой концентрацией в плазме плода фибриногена (таблица 1). Концентрация факторов свертывания у плода постепенно нарастает за время беременности, но обычно не достигает уровня взрослого к моменту родов. Несмотря на невысокую концентрацию основных факторов коагуляции, время свертывания крови у плода после 6 месяцев близко к цифрам взрослых [4, 5].

Уровень плазменных факторов у новорожденного. Синтез плазменных факторов у новорожденного снижен [6]. К моменту рождения концентрация фибриногена оказывается на 20–40 % меньше, чем у взрослых, что вполне достаточно для образования полноценного фибринового сгустка. Фетальный фибриноген отличается от фибриногена взрослого удлинением тромбинового времени. В течение первых 2–4 дней жизни концентрация фибриногена и уровень VIII фактора достигают цифр взрослых. Протромбин появляется в крови плода на 5-м месяце, так же как и остальные факторы выявляются в период 4–5 месяцев, однако в низкой концентрации. Плазминоген у плода выявляется на 10–11-й неделе, тогда как фибринолиз становится активным к 15-й неделе гестации.

При рождении у ребенка наблюдается:

1) уровень FVII – 10–60 %;
2) уровень FIX – 10–15 % (у недоношенных детей 8–12 %);
3) уровень FX – 30–35 %;
4) уровень FXII – 20–70 % от уровня взрослых, нормализуется на 9–14-м месяце жизни;
5) снижение уровня FXI до 20–50 %, восстанавливается до нормы взрослых к 2-м месяцам жизни;
6) содержание К-витаминзависимых факторов (II, VII, IX, X) максимально снижено на 3-й–6-й дни жизни: содержание фактора II составляет 30–70 %; VII – 35–85 %; IX – 20–40 %; X – 30–50 % и только к месячному возрасту ребенка содержание этих факторов приближается к норме взрослых;
7) снижение уровеня прекаликреина до 20–50 % и высокомолекулярного кининогена (ВМК) до 40–80 %, при этом замедляется как свертывание крови, так и фибринолиз, что необходимо расценивать как тромбогенный риск;
8) содержание факторов V и VIII в крови новорожденного сохраняется на уровне взрослого человека.

Низкая активность факторов свертывания компенсируется снижением активности ингибиторов свертывания крови – антитромбина III, протеина С, протена S, ингибитора пути тканевого фактора (ИПТФ, TAFI), поэтому клинически у новорожденных имеет место нормальная гемостатическая функция. Однако уровень плазменных факторов крови сильно варьирует не только у недоношенного новорожденного, но и у здоровых доношенных младенцев (таблица 1).

На 3-й день после рождения ребенка содержание прокоагулянтов и фибринолитических агентов падает, что приводит к замедлению свертывания крови и удлинению времени АЧТВ, ПВ и ТВ. В дальнейшем концентрация факторов свертывания и антикоагулянтов начинает постепенно нарастать. Синтез факторов у новорожденного постепенно повышается, к 3-му месяцу жизни их уровень достигает нормы взрослых (FVII

70–120 %, FX 70–120 %, FIX 75–110 %). Показатели гемостаза у детей достигают уровня взрослых к 6 месяцам жизни.

Антикоагулянтная активность крови у детей в периоде новорожденности имеет также свои особенности:

1) уровень антитромбина III снижен до 55–60 % и достигает нормы взрослых к 6 месяцам жизни;

2) уровень протеинов С и S менее 60 %, что приводит к депрессии противосвертывающих механизмов и наклонности к тромбообразованию;

3) уровень гепарина в первые десять дней жизни повышен.

Нормализация уровня этих факторов отмечается к 14-му дню жизни и даже позже.

Время кровотечения капиллярной крови у новорожденного, у грудного ребенка и у взрослого колеблется от 1 до 7 минут. Время свертывания венозной крови у новорожденного обычно не выходит за пределы нормы взрослых (5–10 минут).

На показатели гемостаза оказывает влияние срок перевязки пуповины и время первого прикладывания ребенка к груди матери. В частности, ранняя перевязка пуповины приводит к 3–4-му дню к более резкому снижению К-витамин-зависимых факторов (II, VII, IX, X). Раннее прикладывание ребенка к груди матери уменьшает послеродовую депрессию компонентов свертывания крови.

Таблица 1 – Среднее значение и интервалы активности факторов свертывания крови у плода, недоношенного и доношенного новорожденного ребенка

Факторы	Плод (19–27 недели)	Недоношенные (28–31 нед.), 1 день	Доношенные		
			1-й день	30-й день	180-й день
I	30	20–40	40–50	75–100	75–100
II	10	20–55	25–70	35–100	60–115
V	40	40–80	35–110	60–130	55–125
VII	30	25–75	30–105	45–135	45–130
VIII	40	35–125	50–180	50–160	50–120
IX	10	15–25	15–90	20–80	40–135
X	20	25–65	20–70	30–90	40–120
XI	20	10–35	10–65	30–80	50–135
XII	20	3–35	15–95	15–80	40–115
XIII			30–130	40–150	50–160
Антитромбин	25	20–40	40–85	50–110	85–125
Протеин С	10	10–25	15–55	20–65	40–80
Протеин S	20	25–35	10–60	35–95	55–120

Примечание: По данным Israels, Andrew, Danadlson, активность факторов у взрослых принята за 100 %

Следует отметить, что у детей склонность к тромбозам и развитию ДВС-синдрома выражена более сильно, чем склонность к геморрагическому синдрому.

Фибринолитическая система у доношенного новорожденного также имеет свои особенности. Содержание плазминогена у новорожденного снижено до 20–50 % и восстанавливается к уровню взрослых к шестимесячному возрасту. Уровень активаторов плазминогена в раннем неонатальном периоде повышен. Возможно, это связано с повышенной концентрацией D-димера.

Уровень D-димера у детей первых 3–5 дней жизни составляет 480–2120 нг/мл; в 1–11 мес. – 133–843 нг/мл; 1–3 года – 88–780 нг/мл; 4–7 лет – 60–567 нг/мл; 8–14лет – 69–580 нг/мл.

У недоношенных детей система гемостаза менее стабильна, что способствует развитию как кровоточивости, так и тромботических осложнений. Наибольший гипокоагуляционный сдвиг у недоношенного новорожденного обнаруживается в первые сутки жизни.

Особую актуальность исследование системы гемостаза представляет параллель «мать – новорожденный». Система гемостаза во многом зависит от состояния здоровья матери. Тщательно собранный анамнез у матери может предположить состояние ребенка. У каждого третьего новорожденного от женщин с кардиоваскулярной патологией отмечаются различные нарушения системы гемостаза.

Система гемостаза у доношенного новорожденного сбалансирована, поскольку примерно в равной степени снижены в процентном выражении как показатели гемокоагуляции, так и уровень в крови основных физиологических антикоагулянтов и компонентов системы фибринолиза. Комплекс сдвигов в гемостазе у новорожденного является проявлением физиологической нормы, необходимой для жизнедеятельности ребенка.

После рождения происходит физиологическое «закрытие» пупочных сосудов и включается малый круг кровообращения. В данный период возрастает угроза диссеминации тромботического процесса. Организм новорожденного впервые сталкивается с окружающей средой, что может быть риском развития инфекционного ДВС-синдрома.

Полиглобулия и интенсивный физиологический гемолиз создают дополнительные предпосылки для развития у новорожденного внутрисосудистого свертывания крови. Вместе с тем при различных патологических состояниях и при прохождении через родовые пути матери у ребенка повышается угроза появления опасных для жизни геморрагий (кефалогематомы, внутричерепные кровоизлияния). Следовательно, новорожденному в равной степени грозят как тромбозы, так и геморрагии, а в наибольшей степени ДВС-синдром с обоими этими проявлениями [7].

Диагностика нарушений гемостаза у новорожденного. Диагностика нарушений гемостаза у новорожденного связана с определенными трудностями. Прежде всего, это трудности получения достаточного количества крови и плазмы для всестороннего исследования системы гемостаза. При рождении активность гемопоэза высокая, в крови пуповины стволовых клеток в 50 раз больше, чем у взрослых. Доминируют эритроциты и фетальный гемоглобин (выше сродство к кислороду), повышенный эритропоэз ребенка в ответ на гипоксию в родах.

У доношенных новорожденных фетальный гемоглобин (HbF) составляет 70 % от общего гемоглобина, а у недоношенных – 80–90 % и постепенно замещается гемоглобином взрослого HвA к концу первого года жизни.

Содержание гемоглобина (180–240 г/л) и эритроцитов ($5{,}38–7{,}2\times10^{12}$/л) у новорожденных к концу первых началу третьих суток постепенно снижается к 7–10-му дню жизни. Вследствие физиологической полиглобулии гематокритный показатель у новорожденного колеблется в пределах 0,55–0,60 л/л (55–60 %).

Основное количество проблем при венепункции и получении достаточного объема крови для лабораторных исследований возникает у детей младшего возраста до трех лет, особенно у новорожденных. У детей первых лет жизни капиллярная сеть плохо развита, периферические сосуды мелкого калибра, просвет венозных сосудов маленький, а кровь, вследствие высокого содержания клеток, обладает повышенной вязкостью. Предпочтение должно быть отдано микрометодам, выполнение которых не требует получения больших количеств крови при венепункции. Даже при самой тщательной венепункции у доношенного новорожденного удается набрать без образования фибрина не более 2 мл крови, у недоношенного – 1 мл, а из одного прокола кожи пальчика или пятки – не более 0,2–0,3 мл крови. Стабилизация крови должна проводиться с учетом гематокрита, поскольку при малом объеме плазмы (полиглобулии) из-за повышенного гематокрита происходит передозировка цитрата натрия, так как цитрат натрия остается только в плазме и не проникает в форменные элементы крови. При низком гематокритном показателе

(анемии) будет недостаток антикоагулянта. Нарушение соотношения крови и цитрата натрия способствует ложной гипо- или гиперкоагуляции.

Для правильного расчета соотношения крови и цитрата натрия у новорожденных необходимо пользоваться формулой количества цитрата:

$$X=V\times(100 - НСТ)/(595 - НСТ),$$

где X – необходимый объем 3,2 % (3,8 %) цитрата натрия, мл;

V –объем цитратной крови для исследования;

НСТ – показатель гематокрита у пациента, %.

К 8-м суткам показатель гематокрита у новорожденного снижается практически до нормы взрослого и при отсутствии анемии соотношение крови к цитрату натрия составляет, как у взрослых, 9:1. При уменьшении крови соответсвенно уменьшается количество цитрата.

В настоящее время взятие крови на исследование осуществляется преимущественно с помощью вакуумных закрытых систем. Имеется возможность комплектовать вакуумную систему в различных вариантах (вакумные пробирки малого педиатрического объема 1–2 мл). Согласно ГОСТ Р 53079-2008 показания к взятию капиллярной крови возможны у новорожденных из прокола кожи на пятке, глубина прокола не должна превышать 2,4 мм, а у недоношенных новорожденных – 0,85 мм, что связано с поверхностью кожи до кости на медиальной и латеральной поверхности пятки.

Показатели системы гемостаза у детей отличаются от таковых взрослых (таблицы 2, 3, 4).

Таблица 2 – Показатели гемостаза у здоровых детей различных возрастных групп [8]

Параметры гемостаза	Возраст детей (X±1S) Xср.						
	1–2 дня	3–4 дня	5–6 дней	1–11 мес	1–3 года	4–7 лет	8–14 лет
К-во тромбоцитов, тыс./мкл, Xср.	183–300 242	215–346 281	257–364 312	182–353 269	203–310 259	191–297 245	178–259 220
Фибриноген, г/л: коагулируемый тромбином Xср. (Рутберг) (Белицер) Xср.	1,6–3,7 2,7 2,0–3,4 2,7	2,6–4,5 3,6 2,9–3,6 3,25	2,1–3,7 2,9 3,3–4,5 3,9	1,4–3,6 2,5 2,0–3,0 2,5	1,5–3,1 2,3 1,6–4,0 2,8	1,3–3,3 2,3 1,7–3,7 2,7	1,5–2,2 2,4 1,7–3,4 2,6
Протромбиновое время, с, Xср.	18–28 23	20–35 28	16–34 25	15–19 17	15–20 17	16–20 18	16–19 17
АЧТВ, с, Xср.	34–58 46	44–64 54	41–65 53	40–50 44	36–44 40	37–45 42	37–46 42
АТ III, %, Xср.	57–81 69	67–97 83	61–100 81	56–107 83	67–108 93	76–132 105	74–126 100

Количество тромбоцитов в крови и их морфологические показатели у доношенных новорожденных не отличаются от таковых у детей старшего возраста и взрослых и составляют $150,0–450,0\times10^9$/л [9]. Этот показатель является важным для диагностики тромбоцитопений новорожденных, сепсиса, ДВС-синдрома. У детей первых дней жизни адгезия тромбоцитов не изменена, а агрегационная функция клеток снижена, что связано с ослабленной реакцией высвобождения внутрипластиночных факторов из тромбоцитов.

Таблица 3 – Динамика основных показателей гемостаза у здоровых доношенных детей первого месяца жизни

Параметры гемостаза	Дни жизни			
	1	3–5	7–14	28–30
К-во тромбоцитов, $\times 10^9$ /л	305,9±22,5	275,0±20,5	170,6 ±19,8	274,9±19,5
Фибриноген, г/л	2,8±0,4	2,8±0,3	3,3±0,4	3,4±0,5
Протромбиновое время, с	21,0±2,5	28,1±1,3	16,2±0,2	15,8±0,1
АЧТВ, с	46,3±2,1	53,9±2,5	43,6±2,1	36,9±1,5
Антитромбин III, %	66,4±2,2	65,9±2,6	69,5±2,7	76,3±7,8

Резистентность капилляров у доношенных детей не нарушена, у недоношенных новорожденных чаще снижена, что связано с гипоксией, гиперкапнией, ацидозом и нарушением гемостаза. Длительность капиллярного кровотечения и ретракция кровяного сгустка у новорожденного не отличается от нормальных показателей взрослого.

Наиболее характерна для периода новорожденности депрессия К-витамин-зависимых факторов – II, VII, IX, X, что выявляется удлинением протромбинового времени в 1,5–2 раза, особенно на 3–6-й дни жизни после рождения. Нормализация протромбинового теста отмечается к 14-му дню жизни. Содержание протромбина к моменту рождения доношенных новорожденных детей составляет не более 30–70 %, фактора VII – 35–85 %, фактора IX – не более 20–40 % фактора X–30–50 % от уровня взрослого. Основной причиной снижения уровня этих факторов у новорожденного считают «незрелость» гепатоцитов, особенно у недоношенных детей, и дефицит витамина К. У всех новорожденных К-витаминная недостаточность связана с низким трансплацентарным транспортом витамина К, малым его содержанием в грудном молоке матери, а также отсутствием микрофлоры в кишечнике ребенка [10].

Установлено, что витамин К участвует на конечном этапе карбоксилирования остатков глутаминовой кислоты в молекуле синтеза факторов II, VII, IX, X. Карбоксилированные факторы способны взаимодействовать с кальцием и участвовать в свертывании крови. При снижении витамина К в организме гепатоциты выделяют в кровоток некарбоксилированные факторы, которые не способны взаимодействовать с кальцием и участвовать в гемокоагуляции. Незавершенные предшественники факторов обозначаются как факторы PIVKA (от англ. Protein inaktivated by vitamin K absence).

Определение факторов PIVKA в плазме крови используется для диагностики дефицита витамина К и уточнения нарушения белково-синтетической функции печени. Введение препаратов витамина К сразу же после рождения устраняет гипокоагуляционный сдвиг у новорожденного ребенка к третьему дню. Однако гипокоагуляция в постнатальном периоде биологически запрограммирована, поэтому необходимо комплексно оценивать состояние гемостаза у новорожденных детей в целях профилактики геморрагических и тромботических осложнений.

Таблица 4 – Референсные интервалы показателей гемостаза у детей

Тесты	15 дней – 4 недели	1–5 месяцев	6–11 месяцев	1–5 лет	6–10 лет	11–17 лет
ПВ, с	11,2 9,5–12,5	11 9,7–12,8	11 9,8–13	11,3 9,9–13,4	11,7 10–14,6	12,05 10–14,1
АЧТВ, с	39 33,2–35,6	33,3 25–43,3	34,3 31,7–45,3	32,4 25,7–38,4	32,8 25,5–42,4	32,6 26,1–47,4

Продолжение таблицы 4

Тесты	15 дней – 4 недели	1–5 месяцев	6–11 месяцев	1–5 лет	6–10 лет	11–17 лет
Ф-ген, г/л	2,54 1,43–4,02	2,26 1,5–3,76	2,33 1,57–3,6	2,73 1,88–4,13	2,78 1,89–4,75	2,66 1,77–4,20
Фактор II, %	56,3 44,8–74,3	75 46,7–110,6	91,5 73,9–117,2	99 49,4–130	90 68,4–132	93,5 47,6–119,2
Фактор V, %	100 69–123,7	99,5 59,5–147	102 59–159,8	110,5 73,9–188,1	101 82–140,6	97 61,7–124,8
Фактор VII, %	75,6 55–108	88 43–141,1	88 55,2–128	82 47,8–124,2	77 55–135,4	81,5 (55,4–133,1)
Фактор VIII, %	95,3 65,2–153,4	84,5 50,3–187,3	92,8 53,4–132,2	95 59–167	86,5 60,6–154,4	93 42,8–154,6
Фактор IX, %	43,5 30–77	53 29–105,1	76,5 50,5–106,8	84 52,6–128,9	80 55,3–156	96,5 60,2–138,4
Фактор X, %	85 66–92	89 67,5–122,2	100 75,8–134,4	99 59,7–152,8	99 71,3–161,5	93 64–130,5
Фактор XI, %	56 32,9–75	64 27,6–126,4	86 60,9–125,6	92 58,4–154	83 31,8–154	84 55,4–139,4
Фактор XII, %	69,2 25–81	76 38–136,6	109,2 48–156,1	107 50–174,7	83,70 49,4–153,5	91,7 49,4–153,5
Фактор XIII, %	86 78,4–100	82,9 5,3–133,2	92 51,1–136,8	97,4 49,4–137,2	96,5 53,5–142,4	106 64,4–133,1
Фактор Виллебранда, %	163,3 46–219,5	101,5 35,5–217	78,6 48,4–199,4	89,1 41–85,7	80 44,8–141,1	92 55,6–123,4
Протеин С, %	39,1 27,2–48	51,2 22,8–95	79,9 46,6–150,9	92,6 59,1–147,5	100,5 45,9–153,5	99 72,3–155,1
Протеин S, свободный, %	83,8 61–108	94,9 48–126,5	86 63–138,9	86,4 53–134,9	95,1 61,5–141,7	93,5 61,4–130,7
Плазми-ноген, %	52,6 451–82,7	69,2 37,6–106,6	80,7 49,3–128,4	91,8 59,6–178	92 52,4–158,1	91,8 55,1–130,6
АТ III, %	41 32,8–62,8	89,1 29–120	96 63–121,8	96,5 60,5–128,3	97 64,2–136,4	97 69,1–135,9
D-димер, нг/мл	530 445–1200	515 90–878	570 133–844	280 88–780	275 60–567	245 69–580
D-димер, нг/мл Roch	1470 450–2470	1640 580–2740	260 110–420	250 90–530	260 100–560	270 160–390

Основные виды нарушений гемостаза у новорожденных детей. Заболевания, протекающие с геморрагическим синдромом у новорожденных детей. Наиболее часто у новорожденных детей встречаются:

а) геморрагическая болезнь новорожденного (К-витамин-зависимый геморрагический синдром) ранняя – до 24 часов жизни, классическая – между 1–7 днями жизни, поздняя со 2-й недели жизни;

б) дефицит плазменных факторов: VII (гипопроконвертинемия); VIII (гемофилия А); IX (гемофилия В или болезнь Кристмаса), XI (гемофилия С); XIII (дефицит фибриназы); болезнь Виллебранда (ангиогемофилия).

Тромбоцитопении:

а) иммунная (аллоиммунная);

б) трансиммунная (трансплацентарная);

в) гетероиммунная (гаптеновая, лекарственная, вирусные инфекции);

г) синдром Казабаха – Мерритта (разрушение тромбоцитов в гигантских гемангиомах);

д) синдром Вискота – Олдрича (наследственная, болеют мальчики);

е) аномалия Мея – Хеглина (разрушение тромбоцитов из-за их гигантских размеров);

ж) гипокоагуляционная тромбоцитопения (ДВС-синдром).

Тромбоцитопатии:

а) наследственные (болезнь Гланцмана – дефицит мембранных рецепторов IIb/IIIa. Синдром Бернара – Сулье – дефицит рецептора Ib и др.);

б) приобретенные (заболевания крови, гипоксия, ацидоз, лекарственные препараты и др.).

Частыми формами нарушений гемостаза у новорожденных являются:

1. Тромбоцитопения и тромбоцитопатия (тромбастения).

2. Коагулопатии (геморрагическая болезнь новорожденного (ГрБН), ДВС-синдром, наследственные коагулопатии, в том числе гемофилии, болезнь Виллебранда и другие формы патологии гемостаза).

3. Ангиопатии (болезнь Рандю – Ослера, синдром Элерса – Данлоса, ангиопатии при внутриутробных инфекциях, гемолитическая болезнь новорожденного (ГБН) и др.).

Следует учитывать, что не все наследственные геморрагические синдромы выявляются в периоде новорожденности. Важным условием для правильной ориентации в характере геморрагического заболевания новорожденного является анализ фоновых и предшествующих рождению ребенка заболеваний у матери. Ряд авторов предлагает подразделение новорожденных с кровоточивостью на детей со «здоровым» фоном и «патологическим» фоном. Кровоточивость на патологическом фоне часто связана с асфиксией плода, недоношенностью, инфекционно-септическими заболеваниями, дистресс-синдромом и сопряженными с этими видами патологии: ДВС-синдромом и вторичной тромбоцитопенией потребления.

Геморрагическая болезнь новорожденного. Геморрагическая болезнь новорожденного (ГрБН) возникает в течение первых 6 месяцев жизни вследствие дефицита витамина К [11, 12]. Традиционно ГрБН подразделяют на раннюю, классическую и позднюю формы. Ранняя форма проявляется в течение первых 24 часов после рождения, может возникнуть внутиутробно или во время родов. Ранняя форма связана с более глубоким, чем в норме, снижением активности К-витамин-зависимых факторов свертывания крови (II, VII, IX, X). Уровень всех четырех К-витамин-зависимых факторов при ГрБН снижается до 10–20 %. В настоящее время активность факторов протромбинового комплекса (АФПК) вычисляется на коагулологических анализаторах при определении протромбинового времени (у взрослых в норме АФПК составляет 60–120 %). Однако более правильно у детей определять уровень К-витамин-зависимых факторов (II, VII, IX, X), т. е. некарбоксилированных факторов, которые не способны взаимодействовать с кальцием и участвовать в гемокоагуляции [13, 14].

Классическая форма ГрБН наблюдается в течение первой недели неонатальной жизни, поздняя форма – от 8 дней до 6 месяцев (иногда и позже) и связана с грудным вскармливанием и плохой усвояемостью К-витамин-зависимых факторов в кишечнике ребенка. Риск развития заболевания сводится к нулю при профилактическом введении ребенку витамина К при ранней или классической форме, но не поздней. Известно, что при искусственном вскармливании коровьим молоком, в котором витамина К в 4 раза больше, чем в женском молоке, кровоточивость купируется так же, как после введения препаратов витамина К, при этом протромбиновый индекс быстро нарастает до 80–100 %.

Частота геморрагической болезни новорожденных колеблется от 1:200 до 1:400 рождений. Развитие ГрБН существенно зависит от состояния матери и частота заболевания возрастает у детей женщин, перенесших поздний гестоз либо принимавших непрямые антикоагулянты, а также у женщин с желудочно-кишечными заболеваниями.

Геморрагическая болезнь новорожденного может развиться у детей при ранней перевязке пуповины и позднем прикладывании ребенка к груди матери.

Клиническая картина геморрагической болезни проявляется генерализованной кровоточивостью. Характерными признаками болезни являются смешанный микроциркуляторно-гематомный тип кровоточивости, кровавая рвота, мелена, в тяжелых случаях – гиповолемия, кровоизлияния в надпочечники, коматозное состояние, шок. Нередко возникают пупочные и носовые геморрагии, множественные геморрагии в кожу и подкожную клетчатку, могут быть внутрижелудочковые кровоизлияния.

Диагностика ГрБН базируется на анамнестических данных, прежде всего наличии фоновых заболеваний у матери ребенка. Лабораторное исследование выявляет дефицит плазменных К-витамин-зависимых факторов – II, VII, IX, X [13, 14]. Дифференциальную диагностику ГрБН необходимо проводить с ДВС-синдромом, тромбоцитопенией, гемофилиями А и В, изолированным нарушением фактора VII и более редкими дефицитами других плазменных факторов. Тяжелую кровоточивость, напоминающую таковую при геморрагической болезни, может давать наследственный дефицит фактора XIII. Для дефицита этого фактора характерны нормальные показатели коагуляционных тестов, поэтому необходимо целенаправленно провести исследование уровня XIII плазменного фактора.

Тромбоцитопении. Тромбоцитопения – частое нарушение гемостаза у новорожденных, может протекать бессимптомно или с минимальной кровоточивостью. Тромбоцитопения в неонатальном периоде имеет преходящий характер. Незначительное падение количества тромбоцитов в крови доношенных новорожденных чаще наблюдается к 4-му дню жизни и во многих случаях нормализуется к 10-му дню.

По данным некоторых авторов, в неонатальном периоде тромбоцитопения выявляется у 22 % младенцев, особенно при внутриутробных инфекциях. Тромбоцитопения может быть связана с нарушением синтеза тромбоцитов в костном мозге (гипо- или амегакариоцитоз), повышенным разрушением тромбоцитов антитромбоцитарными антителами (иммунные формы), повышенным потреблением тромбоцитов при ДВС-синдроме, при врожденных и перинатальных инфекциях, массивных тромбозах, искусственной вентиляции легких, гемолитико-уремическом синдроме, а также под влиянием ряда токсических и медикаментозных препаратов, полученных женщиной при беременности.

Гипо- и амегакариоцитарные тромбоцитопении сравнительно редки, и они обычно сочетаются с другими синдромами и заболеваниями: синдром Фанкони, врожденные гемобластозы, болезнь Нимана – Пика, болезнь Гоше, мукополисахаридозы и др.

Иммунная (идиопатическая) тромбоцитопения (ИИТ) новорожденного (старое название болезнь Верльгофа). По патогенезу выделяют три основные группы ИИТ: изоиммунные, трансиммунные и гаптеновые формы. В число гаптеновых форм входит большинство тромбоцитопений лекарственного генеза. Аутоиммунная тромбоцитопения встречается у детей старшего возраста и у взрослых. У новорожденных и у детей первого года жизни такая тромбоцитопения практически наблюдаются редко.

Для иммунных тромбоцитопений характерно нормальное содержание мегакариоцитов в костном мозге, патогенез кровоточивости при иммунной тромбоцитопении связан с повышенным разрушением тромбоцитов в периферической крови.

Изоиммунная тромбоцитопения – редкая форма патологии, связанная с конфликтом матери и плода по специфическим тромбоцитарным антигенам – PL a1 (преобладающая форма). Механизм развития заболевания тот же, что и при резус-несовместимости крови матери и плода, но встречается значительно реже. Среди всего населения 98 % имеет PL a1 положительный антиген и только 2 % – отрицательный, тогда как по резус-фактору это соотношение составляет 85 % и 15 %. Конфликт по пластиночному антигену возникает уже при первой беременности. Клинически эта форма патологии в неонатальном периоде характеризуется сосудисто-тромбоцитным типом кровоточивости продолжительностью до 4–12 недель: петехиальная сыпь и мелкоточечные геморрагии на коже и слизистых

у новорожденного появляются течение первых часов и суток жизни. При тяжелом течении требуется немедленное лечение (заменные трансфузии, плазмаферез, глюкокортикоиды).

Трансиммунная тромбоцитопения возникает вследствие перехода антитромбоцитарных антител от матери с аутоиммунной тромбоцитопенией в организм плода. Продолжительность такой тромбоцитопении 6–12 недель жизни ребенка при уровне тромбоцитов 50×10^9 /л. Этот трансплацентарный пассаж антител обеспечивается активным транспортом последних благодаря наличию в плаценте рецепторов к Fc-фрагменту IgG. Вследствие этого происходит внутриутробное развитие иммунной тромбоцитопении, что создает высокую опасность внутричерепных и другой локализации кровоизлияний уже в момент рождения и в первые дни жизни ребенка. Клинически такая тромбоцитопения не отличается от других форм тромбоцитопении. У 50 % детей такая тромбоцитопения может клинически не проявиться, диагноз устанавливается при исследовании общего анализа крови, включающего количество тромбоцитов.

В лечении неонатальной трансиммунной тромбоцитопении используются глюкокортикоиды, плазмаферез, заменное переливание крови.

Гетероиммунная тромбоцитопения. Вторичная неонатальная медикаментозная тромбоцитопения обусловлена тем, что неполные антитромбоцитарные антитела матери образуют комплексы с принимаемым лекарственным веществом и, фиксируясь на тромбоцитах, вызывают гаптеновую тромбоцитопению у матери, а при прохождении их через плаценту – и у плода. Эта тромбоцитопения возникает не часто. К таким препаратам относятся тиазидовые диуретики, сульфаниламиды, фуразолидон, фенилбутазон и др. Иммунная гаптеновая форма тромбоцитопении может быть вызвана гепаринотерапией, которая проводилась матери во время беременности.

Гаптеновая форма тромбоцитопении у новорожденных может быть вызвана инфекционными заболеваниями матери и/или плода – цитомегалией, вирусным гепатитом, герпесом, краснухой, ветрянкой и др. Заболевание возникает на 2–3-й день начала инфекции, продолжительность тромбоцитопении обычно 5–7 дней, клинически проявляется петехиями, экхимозами и редко кровоизлияниям на слизистых оболочках. Описаны случаи тяжелой, несвоевременно диагностируемой тромбоцитопении у детей после прививок (ревакцинация).

Тромбоцитопения потребления наблюдается при синдроме Казабаха – Меррита в результате расходования тромбоцитов и других факторов свертывания крови на тромбообразование в крупной сосудистой опухоли (гемангиома).

Тромбоцитопатии. Тромбоцитопатии – группа заболеваний, при которых кровоточивость обусловлена качественной (функциональной) неполноценностью тромбоцитов при нормальном либо субнормальном их количестве. Тип кровоточивости – петехиально-пятнистый, поверхностный.

Тромбоцитопатия составляет около 36 % общего числа пациентов с кровоточивостью. Качественные аномалии тромбоцитов главным образом связаны с нарушением их агрегации. Тромбоцитопатия может быть наследственной и приобретенной. К наследственным формам относятся макроцитарная тромбоцитопатия с тромбоцитопенией (синдром Бернара – Сулье), тромбастения Гланцмана, синдром «серых» пластинок, синдром Вискотта – Олдрича и др.

Распознаванию тромбоцитопатии помогает цитометрия, поскольку при одних формах отмечаются микроформы тромбоцитов (синдром Вискотта – Олдрича), при других – макроформы (синдром Бернара – Сулье), при болезни Гланцмана вид и размеры тромбоцитов не изменены. Для некоторых видов тромбоцитопатий характерно существенное изменение тромбоцитарных индексов.

Тромбоцитарные индексы. MPV (Mean Platelet Volume). Этот показатель характеризует средний объем тромбоцита (макро- или микротромбоцитемия), его необходимо оценивать в сочетании с гистограммой. MPV в норме составляет 6–12 фл (7,4–10,4 фл). Увеличение MPV происходит при идиопатической тромбоцитопенической пурпуре, септицемии, аномалии Мея – Хеглина, тромбоцитодистрофии Бернара – Сулье, гипертиреозе, при увеличении количества молодых форм тромбоцитов и др.

Уменьшение MPV наблюдается при спленомегалии, синдроме Вискотта – Олдрича, апластической анемии, мегалобластной анемии, заболеваниях печени, увеличении количества старых форм тромбоцитов и др.

PDW (Platelet Distribution Width). Этот показатель отражает гетерогенность тромбоцитов по размеру, коэффициент вариации кривой распределения тромбоцитов. В норме PDW составляет 15–17 % (10–20 %). Увеличение PDW одновременно со снижением MPV среди общей популяции тромбоцитов свидетельствует о преобладании микротромбоцитов. Повышенный PDW и увеличение MPV отражает нарастание числа макротромбоцитов.

PCT (Platelet Crit) – тромбокрит (тромбоцитарная масса) отражает процент количества тромбоцитов от общей массы цельной крови. PCT вычисляется путем суммирования прямо измеренных объемов тромбоцитов или произведением среднего объема тромбоцитов на их число:

$$PCT=V_{PLT}=(MPV\times PLT)/100\ \%.$$

Нормальное значение PCT колеблется в пределах 15–35 %. Уменьшение PCT отмечается при патологии первичного гемостаза и риске возникновения кровотечения. Повышение PCT способствует агрегации тромбоцитов и возникновению риска тромбозов. На современных гематологических анализаторах определяется непосредственно процентное и абсолютное количество макро- и микротромбоцитов.

Приобретенные тромбоцитопатии встречаются как синдром при гемобластозах, B_{12}-дефицитной анемии, уремии, гепатитах, циррозах печени, различных опухолях. Часто они обусловлены приемом медикаментов, ингибирующих агрегационную функцию тромбоцитов (аспирин, нестероидные противовоспалительные препараты, β-адреноблокаторы, папаверин, некоторые антибиотики).

Клиническая картина тромбоцитопатий характеризуется носовыми, десневыми кровотечениями, петехиально-пятнистой сыпью на коже и слизистых, нарушением резистентности капилляров. Геморрагический синдром наблюдается при тромбастении Гланцмана. Это наследуемый аутосомно-рецессивный дефект мембранного рецептора тромбоцитов для фибриногена и коллагена ГП IIb / IIIa, при дефиците или аномалии которого тромбоциты не способны к агрегации с АДФ, тромбином, коллагеном, ристомицином и др.

Болезнь Виллебранда сопровождается нарушением агрегации тромбоцитов с ристоцитином. Наследуется аутосомно-доминантным типом с вариабельно пенетрантностью от незначительной сосудисто-тромбоцитарной кровоточивости у гетерозигот до тяжелой коагулопатии с дефицитом фактора VIII у гомозигот. Нарушается адгезия тромбоцитов к поврежденному сосуду с мембранным рецептором тромбоцитов Ib.

Тромбоцитодистрофия Бернара – Сулье – наследуемый аутосомно-рецессивный тип дефицита мембранного рецептора тромбоцитов Ib для адгезии тромбоцитов с помощью фактора Виллебранда.

Синдром Вискотта – Олдрича – повышенное разрушение тромбоцитов из-за малых размеров и сниженной их стабильностью.

Аномалия Мея – Хеглина – повышенное разрушение тромбоцитов из-за гигантских размеров тромбоцитов.

Показатели коагулограммы при тромбоцитопении и тромбоцитопатии практически не изменяются. Из лабораторных тестов для диагностики тромбоцитопатий проводится определение времени свертывания капиллярной крови по Сухареву и длительности капиллярного кровотечения по Дьюку. Центральное место занимает исследование агрегационной функции тромбоцитов с различными индукторами. Однако их применение в неонатологии ограничено.

Показатели при геморрагическом синдроме у новорожденных при тромбоцитопении и тромбоцитопатии представлены в таблице 5.

Таблица 5 – Показатели геморрагического синдрома у новорожденных при тромбоцитопении и тромбоцитопатии

Заболевания	Тип кровоточивости	Тромбоциты	Время кровотечения	Лабораторные показатели
Изоиммунная тромбоцитопения	Сосудисто-тромбоцитарный	Значительно снижены	Снижено	+ Реакция тромбоагглютинации с сывороткой матери
Трансиммунная тромбоцитопения	Микроциркуляторный	Снижены	Снижено	Определение антитромбоцитарных аутоантител в крови и грудном молоке
Гетероиммунная тромбоцитопения	Микроциркуляторный	Снижены	Норма / снижено	Повышены IgG на тромбоцитах матери и ребенка, повышены ЦИК
Синдром Кабаха – Меррита	Сосудисто-тромбоцитарный	Снижены	Снижено	Гиганская гемангиома, тромбоцитопения, нормохромная гемолитическая анемия с желтухой
Синдром Вискота – Олдрича	Микроциркуляторный	Снижены	Снижено	Уменьшение диаметра тромбоцитов, снижение IgM
Аномалия Хеглина	Микроциркуляторный	Снижены	Снижено	Изменение морфологии тромбоцитов (увеличен диаметр) и нейтрофилов
Врожденный гипо-а-мегакариоцитоз (TAR-синдром)	Тяжелый микроциркуляторный	Значительно снижены	Снижено	В миелограмме гипомегакариоцитоз до единичных мегакариоцитов в препарате. Отсутствие лейкемической инфильтрации и миелодиспластического синдрома
Синдром Бернара – Сулье	Микроциркуляторный	Снижены	Снижено	Изменение морфологии тромбоцитов (увеличен диаметр до 6–8 микрон), агрегация тромбоцитов снижена только на ристоцетин
Тромбастения Гланцмана	Микроциркуляторный	Норма / снижены	Снижено	Сохранена агрегация тромбоцитов на ристоцетин, но отсутствует на АДФ, адреналин и коллаген

Коагулопатии. Коагулопатии – группа заболеваний и синдромов, связанных с недостаточностью тех или иных плазменных факторов свертывания крови. Для клинико-морфологической картины коагулопатий характерны кровоизлияния и кровотечения, возникающие спонтанно или при незначительных травмах. В их числе:

– кровотечения из сосудов пуповины;

– кровавая рвота в результате кровоизлияний в стенку и просвет желудка и кишечника, мелена;

– гематурия;

– кровоизлияния в легкие, кожу и подкожную клетчатку;

– кровотечения из половых путей у девочек;

– кровоизлияния под капсулу печени, в надпочечники.

Особенно опасными являются кровоизлияния в мозг и кефалогематомы. Нетипичными для коагулопатий являются мелкие множественные кровоизлияния типа петехий.

Кровоизлияния в желудочки мозга (ВЖК) нередко возникают у недоношенных детей, не имеющих признаков нарушения системы гемостаза. Основными причинами ВЖК являются внутриутробная или послеродовая гипоксия в связи с преждевременной отслойкой плаценты, аномальное положение плода, тяжелая родовая деятельность.

Мелена у новорожденного развивается чаще на 2–3-й день жизни. Основной причиной кровотечения в желудочно-кишечном тракте является нарушение свертываемости крови различного генеза. Ложная мелена отмечается при заглатывании ребенком крови матери из родовых путей или из трещин сосков молочной железы матери.

Для дифференциальной диагностики истинной и ложной мелены проводят пробу Апта – Даунера: небольшое количество рвотной или кишечной массы ребенка разводят водой до получения розовой жидкости, центрифугируют, к 4 мл ее добавляют 1,0 мл 1 % раствора гидроксида натрия (NaOH). Сохранение розовой окраски свидетельствует о наличии фетального (резистентного к щелочи) гемоглобина (Нв F) новорожденного, а изменение окраски на коричнево-бурую – о гемоглобине крови матери (взрослого Нв А). Диагностическая ценность пробы сомнительная, и в настоящее время применяется редко.

Общий объем крови у доношенного новорожденного составляет около 300–350 мл, у недоношенного ребенка еще меньше, поэтому кровопотеря быстро приводит к развитию анемии. Может развиться шок, коллапс, желтуха вследствие рассасывания кровоизлияний, билирубиновая энцефалопатия, присоединение инфекции. Диагностическим исследованием является общий анализ крови ребенка.

Наследственные коагулопатии возникают в результате генетически обусловленного дефицита плазменных факторов процесса свертывания. К ним относятся гемофилии: классическая гемофилия А (дефицит FVIII составляет 70 % всех гемофилий), гемофилия В (дефицит FIX составляет 3–6 % всех случаев), гемофилия С (дефицит FXI составляет 1–3 %), крайне редко возникает гемофилия Д (дефицит FXII), болезнь Виллебранда (9–18 %), редко регистрируется дефицит факторов VII, X, XIII и других.

Тип наследования гемофилий рецессивный, связанный с Х-хромосомой. Ген гемофилии часто мутирующий, нередко встречаются мутантные формы болезни. Гемофилией А и В страдают лица мужского пола, получающие от матери-кондуктора измененную Х-хромосому, тогда как гемофилией С, Д и болезнью Виллебранда страдают лица обоих полов. Сыновья мужчин, больных гемофилией, остаются здоровыми, а дочери в 100 % случаев становятся «кондукторами» (передатчицами) гемофилии. Современные методы ДНК-зондирования позволяют распознать гемофилию у плода в ранние сроки беременности.

Гемофилия у детей первого месяца жизни клинически проявляется реже. Она чаще всего возникает через 3–6 месяцев жизни, ребенок начинают ползать или у ребенка начинается прорезывание зубов, появляются гематомы и кровоточивость. Для диагностики гемофилий важным является тщательно собранный семейный анамнез, тип кровоточивости у ребенка, количество тромбоцитов, гипокоагуляция по тестам коагулограммы, исследование уровня факторов, дифференциальная диагностика гемофилий (корректирующие пробы).

ДВС-синдром. ДВС-синдром осложняет практически все виды тяжелой патологии неонатального периода: родовую травму, болезнь гиалиновых мембран, недоношенность, дистресс-синдром, врожденные и перинатальные инфекции, вирусные и бактериальные инфекции. ДВС-синдром у новорожденных патогенетически тесно связан с целым рядом заболеваний [15].

1. Анте- и интранатальные факторы: ранняя отслойка плаценты и другие осложнения беременности, пренатальные инфекции.

2. Синдром дыхательных расстройств: болезнь гиалиновых мембран, синдром массивной аспирации, массивные кровоизлияния в легкие.

3. Бактериальные (грамположительные и грамотрицательные) и вирусные инфекции – герпес, цитомегаловирус, токсоплазмоз, кишечные токсикоинфекции и др.

4. Тяжелый резус-конфликт и проводящиеся при этом заменные переливания крови.

5. Асфиксия, ацидоз, гипотермия, шоковые состояния.

6. Состояния после тяжелых хирургических вмешательств и др.

ДВС-синдром чаще развивается у недоношенных детей и протекает более тяжело. Основным симптомом ДВС является генерализованная кровоточивость, наслаивающаяся на клиническую картину основного заболевания. Геморрагический синдром проявляется кровотечениями из мест инъекций, пупочными кровотечениями, желудочно-кишечными геморрагиями, петехиально-экхимозной сыпью на коже, носовыми кровотечениями, кровоизлияниями в мозг и его оболочки.

Особенностью ДВС-синдрома у новорожденных является его скоротечность, развитие кровоточивости и в фазу гиперкоагуляции, молниеносность течения и высокая летальность. Интенсивная терапия во многих случаях бывает неэффективной, частота смертельных исходов достигает нередко 83 %. Нарушение микроциркуляции и микротромбообразование обуславливает органные дисфункции: мозговую кому, острую сердечно-сосудистую недостаточность, надпочечниковую и острую почечную и печеночную недостаточность, особенно при гемолизе эритроцитов. При всех формах ДВС-синдрома отмечается тяжелая тромбоцитопения, сочетающаяся с гемолизом эритроцитов.

Лабораторная диагностика ДВС-синдрома у новорожденных затруднена в связи с общей гипокоагуляцией, свойственной периоду новорожденности, физиологическим дефицитом прокоагулянтов, ингибиторов свертывания крови. Эти сдвиги маскируют ДВС-синдром, затрудняют его диагностику [16, 17, 18]. Ранним и устойчивым признаком ДВС-синдрома является наличие тромбоцитопении $100{,}0\times10^9$/л и менее в сочетании с удлинением АЧТВ, удлинением тромбинового времени, повышенным уровнем РКМФ, ПДФ, D-димера (таблица 6).

Таблица 6 – Лабораторные показатели, характеризующие фазы ДВС-синдрома у новорожденных

Показатели	Фаза гиперкоагуляции	Фаза гипокоагуляции
Тромбоциты	Норма	Значительно снижены
Время кровотечения	Снижено	Повышено
Время свертывания крови	Снижено	Повышено
АЧТВ	Норма / Снижено	Повышено
ПВ	Норма	Повышено
ТВ	Норма / Снижено	Повышено
Фибриноген	Норма / Повышен	Значительно снижен
Плазменные факторы	Норма	Значительно снижены
АТ III	Снижен	Значительно снижен
РФМК	Норма / Повышены	Значительно повышены
D-димер	Норма / Повышен	Значительно повышен

Тромбоз. Тромбоз у новорожденных возникает легко и значительно чаще, чем у детей старшего возраста. Этому способствует снижение в крови концентрации физиологических антикоагулянтов: антитромбина III, протеинов С и S, а также плазминогена. Риск развития тромбоза значительно возрастает у недоношенных детей, особенно при асфиксии, родовой травме, наличии осложнений беременности и других заболеваний.

Тромбоз в периоде новорожденности разделяют на 2 группы: физиологический (тромбирование сосудов пупочного канатика) и патологический, обусловленный асфиксией, сепсисом, полицитемией, хирургическими вмешательствами и др. Особую

группу представляет тромбоз при врожденных пороках сердца, тромбоз почечных вен, аорты, нижней и верхней полых вен и др.

Следует всегда учитывать фоновое заболевание как у матери, так и у ребенка, проводить профилактику тромбообразования и начинать своевременное лечение.

Практически все плазменные факторы свертывания крови, за исключением ионов кальция и тканевого фактора, синтезируются в печени, поэтому недостаточная синтетическая функция печени, прежде всего, у недоношенных новорожденных приводит к нарушению регуляции системы гемостаза, что в свою очередь проявляется кровоточивостью или тромбозом. Причиной таких состояний могут быть вирусные и/или бактериальные инфекции, сепсис, перинатальная асфиксия, фето-материнская трансфузия и др.

В целом у детей при отсутствии массивных кровоизлияний в жизненно важные органы (мозг, надпочечники) благоприятен прогноз нарушений в различных звеньях гемостаза. Дети с патологией системы гемостаза должны находиться под диспансерным наблюдением в гематологических центрах.

Литература

1. Andrew, M. Development of the human coagulation system in the full-term infant / M. Andrew, B. Paes, R. Milner [et al.] // Blood. –1987;70(1):165–72.
2. Andrew, M. Development of the human coagulation system in the healthy premature infant / M. Andrew, B. Paes, R. Milner [et al.] // Blood. –1988;72(5):1651–7.
3. Sokou, R. Filling the knowledge gap of neonatal hemostasis / R. Sokou, N. Iacovidou, S. Parastatidou, A. Konstantinidi // Front. Pediatr. – 2022;10:1110481. – https://doi.org/10.3389/fped.2022.1110481.
4. Monagle, P. Developmental haemostasis. Impact for clinical haemostasis laboratories / P. Monagle, C. Barnes, V. Ignjatovic [et al.] // Thromb Haemost. – 2006;95(2):362–72.
5. Roberts, J.C. Characterization of laboratory coagulation parameters and risk factors for intraventricular hemorrhage in extremely premature neonates / J.C. Roberts, M.J. Javed, M.K. Lundy [et al.] // Thromb Haemost. –2022;20(8):1797–807.
6. Formoso, V.R. Developmental hemostasis in the neonatal period / V.R. Formoso, R.B. Mota, H. Soares // World J Pediatr. – 2022;18(1):7–15.
7. Устинович, Ю.А. Особенности неонатального гемостаза в норме и при патологии / Ю.А. Устинович, А.М.Белкин, Снопкова М.С. [и др.] // Репродуктивное здоровье. Восточная Европа. – 2024;14(2):210–28.
8. Дмитриев, В.В. Диагностика и терапия нарушений гемостаза у детей: метод. рекомендации / В.В. Дмитриев, Г.А. Шишко, Н.С. Богданович. – Минск, 2000– 60 с.
9. Bernhard, H. No differences in support of thrombin generation by neonatal or adult platelets / H. Bernhard, A. Rosenkranz, M. Novak [et al.] // Hamostaseologie. – 2009;29:94–7.
10. Greer, F.R. Vitamin K1 (phylloquinone) and vitamin K2 (menaquinone) status in newborns during the first week of life / F.R. Greer, L.L. Mummah-Schendel, S. Marshall, J.W. Suttie // Pediatrics. – 1988;81(1): 137–40.
11. Haemostasis and Thrombosis Task Force, British Committee for Standards in Haematology. The investigation and management of neonatal haemostasis and thrombosis / M.D. Williams, EA. Chalmers, B.E. Gibson // Br J Haematol. – 2002;119(2):295–309.
12. Ng, E. Guidelines for vitamin K prophylaxis in newborns / E. Ng, A.D. Loewy // Paediatr Child Health. – 2018;23(6):394–402.
13. Sutor, A.H. Vitamin K defciency bleeding (VKDB) in infancy. ISTH Pediatric/Perinatal Subcommittee / A.H. Sutor, R. von Kries, E.A. Cornelissen International Society on Thrombosis and Haemostasis [et al.] // Thromb Haemost. – 1999;81(3):456–61.
14. Dituri, F. PIVKA-II plasma levels as markers of subclinical vitamin K defciency in term infants / F. Dituri, G. Buonocore, A. Pietravalle [et al.] // J Matern Fetal Neonatal Med. – 2012;25(9):1660-3.
15. Levi, M., Sivapalaratnam, S. Disseminated intravascular coagulation: an update on pathogenesis and diagnosis / M. Levi, S. Sivapalaratnam // Expert Rev Hematol. – 2018;11(8):663–72.
16. Trotter, L. Disseminated intravascular coagulation in the neonatal period / L. Trotter // Newborn Infant Nurs Rev. –2004;4(4):176–80.
17. Bick, R.L. Disseminated intravascular coagulation / R.L. Bick // Hematol Oncol Clin North Am. – 2003;17(1):149–76.
18. VanVooren, D.M. Disseminated Intravascular Coagulation in the Neonate / D.M. VanVooren, W.T. Bradshaw, S.M. Blake // Neonatal Netw. – 2018;37(4):205–11.

CHARACTERISTICS OF THE HEMOSTASIS SYSTEM IN CHILDREN

Zubovskaya E.T.[1], Ustinovich Y.A.[1], Blyga Z.V.[1], Pashkevich L.N.[1], Bobovich A.A.[2], Lebedko A.A.[2]

[1] State instituon «Republican Scientific and Practical Center «Mother and Child»,
[2] State Forensic Examination Committee of the Republic of Belarus,
Department of Complex Forensic Medical Examinations,
[3] Belarusian State Medical University,
Minsk, Republic of Belarus

The hemostatic system of newborns differs from that of adults. During pregnancy, the fetus produces all coagulation factors itself. Maternal factors are not transferred across the placenta. Significant quantitative and qualitative differences in coagulation factors, as well as platelet structure and function, determine the unique nature of hemostasis. Normally, the system is balanced and functions well. In cases of coagulation disorders, physicians often have difficulty interpreting hemostatic parameters in newborns. Additionally, if necessary, replacement therapy is performed using blood products from adult donors, which has its own unique characteristics. This article provides a review of current knowledge on this issue.

Keywords: newborn, hemostasis, reference ranges, hemorrhagic disorders.

Поступила 30.09.2025

УДК 616.35-007.24
https://doi.org/10.63030/2307-4795/2025.18.P.14

АНОРЕКТАЛЬНЫЕ ПОРОКИ РАЗВИТИЯ: ОПЫТ 10 ЛЕТ

Кандратьева О.В., Заполянский А.В., Коростелев О.Ю.

Государственное учреждение
«Республиканский научно-практический центр детской хирургии»,
г. Минск, Республика Беларусь

Резюме. *Обоснование.* Аноректальные пороки развития (АПР) представляют собой значимую проблему детской хирургии из-за их распространенности (1:1500–1:5000 новорожденных), сложности диагностики, лечения и высокого риска послеоперационных осложнений, существенно влияющих на качество жизни детей. Низкая точность пренатальной диагностики и необходимость междисциплинарного подхода подчеркивают важность анализа опыта хирургической коррекции для оптимизации тактики лечения.

Цель. Систематизировать и проанализировать 10-летний опыт диагностики и хирургического лечения детей с АПР в Республике Беларусь, выделить ключевые достижения, проблемы и перспективы хирургической помощи.

Методы. В исследование включены данные о 220 детях с АПР, пролеченных в РНПЦ детской хирургии (Минск, Беларусь) за 2015–2024 годы (114 мальчиков, 106 девочек, возраст от 0 до 13 лет). Первичная проктопластика проводилась от 1-х суток до 6 месяцев жизни. Диагностика включала клинический осмотр, УЗИ, рентгенографию, МРТ и др. Классификация пороков выполнялась по Крикенбекской классификации. Хирургическая коррекция проводилась одноэтапно (первичная заднесагиттальная проктопластика) или в три этапа (с формированием колостомы, заднесагиттальной проктопластики по А. Peña и закрытием стомы).

Результаты. Пренатальная диагностика имела точность лишь в 15 %. Первичная проктопластика выполнена у 53 пациентов (24,1 %) с низкими формами порока, трехэтапная коррекция – у 167 (75,9 %). У 7 пациентов с высокими формами применен брюшнопромежностный доступ, у 2 – видеоассистированная мобилизация свища, у 4 девочек с клоакой – аноректоуретровагинопластика. Интраоперационных осложнений

не было. Послеоперационные осложнения при трехэтапной коррекции составили 12,5 % (21/163, включая стеноз ануса, эктопию, ретракцию кишки и др.), при одноэтапной – 7,5 % (4/53, гнойно-септические осложнения со стороны промежности, что потребовало наложения сигмостомы). У 18,6 % пациентов выявлены сопутствующие аномалии (VACTERL, пороки сердца, синдромы Дауна, Куррарино и др.). Контрольные осмотры показали отсутствие жалоб у 88 % пациентов с одноэтапной и 73,6 % с трехэтапной коррекцией. Косметический результат лучше при первичной проктопластике (92,5 % vs 76 %).

Заключение. Первичная заднесагиттальная проктопластика оптимальна для низких форм АПР без сопутствующих аномалий, сокращая время лечения и исключая колостомию. Трехэтапная коррекция эффективна для высоких форм порока, но требует адаптации в условиях поздней диагностики. Низкая точность пренатальной диагностики и ошибки при низких формах подчеркивают необходимость повышения квалификации специалистов и доступности УЗИ/МРТ. Формирование колостомы – ответственный этап, влияющий на риск осложнений. Междисциплинарный подход и разработка персонализированных протоколов остаются приоритетами.

Ключевые слова: аноректальные пороки развития, заднесагиттальная проктопластика, колостома, детская хирургия.

Введение. Аноректальные пороки развития (АПР) являются важной задачей детской хирургии из-за их частоты (1:1500–1:5000 новорожденных) [1], трудностей в диагностике и лечении, а также значительного риска послеоперационных осложнений, которые существенно ухудшают качество жизни детей. Современные методы хирургической коррекции, такие как заднесагиттальная аноректопластика [2] и минимально инвазивные лапароскопические подходы [3], улучшили результаты лечения, однако вопросы оптимального времени операций, снижения осложнений (таких как недержание кала, хронические запоры, анальный стеноз) [1, 4] и обеспечения долгосрочной функциональной и социальной адаптации остаются актуальными.

АПР часто сочетаются с другими врожденными аномалиями, включая пороки сердца, мочевыделительной системы, позвоночника и конечностей, которые наблюдаются в 40–70 % случаев [5]. Это требует комплексного подхода с участием детских хирургов, урологов, кардиологов, генетиков и специалистов по реабилитации. Пренатальная диагностика с использованием УЗИ и МРТ повышает шансы раннего выявления АПР [6], но ограниченная доступность этих методов в некоторых регионах и их низкая точность (менее 50 %) затрудняют планирование лечения.

Актуальность проблемы усиливается социальными и экономическими аспектами: лечение АПР связано с высокими затратами на операции, длительное наблюдение, реабилитацию и психологическую поддержку семей [7]. Увеличение числа случаев АПР в ряде регионов может быть обусловлено экологическими факторами, генетическими мутациями или улучшением диагностики [8]. Исследования подчеркивают важность генетического консультирования и изучения молекулярных основ АПР для создания таргетных методов лечения [9]. Разработка персонализированных протоколов, учитывающих тип порока, сопутствующие аномалии и генетический профиль, а также программ долгосрочной реабилитации для восстановления функций кишечника и мочевыделительной системы, остается приоритетной задачей [2, 5]. Таким образом, совершенствование диагностических, хирургических и восстановительных стратегий для детей с АПР является ключевой целью современной медицины.

Цель работы – систематизировать и проанализировать 10-летний опыт диагностики и хирургического лечения детей с АПР в Республике Беларусь, выделить ключевые достижения, проблемы и перспективы хирургической помощи.

Материалы и методы. В исследование включены данные о 220 детях с различными формами АПР, проходивших лечение в РНПЦ детской хирургии (Минск, Беларусь) в период с 2015 по 2024 годы. Из них 114 (52 %) – мальчики, 106 (48 %) – девочки. Возраст пациентов варьировал от новорожденных до 13 лет, первичные операции проводились в возрасте от 1-х суток до 6 месяцев. У 41 ребенка (18,6 %) выявлены тяжелые

сопутствующие аномалии (VACTERL-ассоциация, пороки сердца, синдромы Дауна, Куррарино и др.) (рисунок 1).



Рисунок 1 – Расщепление мошонки с гипоспадией у мальчика с атрезией прямой кишки

Диагностика основывалась на клиническом осмотре, данных УЗИ, рентгенографии и при необходимости МРТ. Классификация пороков проводилась ретроспективно по Крикенбекской классификации, обеспечивающей единый подход к категоризации аномалий. Данные о структуре пациентов представлены в Таблице 1.

Таблица 1 – Характеристика оперированных пациентов

	Первичная PSARP	3-этапное лечение
Всего	53 / (100)	167 / (100)
Девочки	37 / (69,8)	69 / (41,3)
Мальчики	16 / (30,2)	98 / (58,7)
Ректовестибулярный свищ	2 / (3,8)	34 / (20,3)
Ректопромежностный свищ	47 / (88,7)	61 / (36,5)
Ректоуретральный свищ	–	38 / (22,7)
Ректовезикальный свищ	–	4 / (2,4)
Атрезия без свища	2 / (3,8)	19 / (11,4)
Стеноз ануса	1 / (1,9)	5 / (3,0)
Клоака	–	4 / (2,4)
Редкие формы	–	2 / (1,2)

Примечание: Здесь и в табл. 2 в скобках – проценты.

Результаты и их обсуждение. Пренатальное УЗИ позволяет заподозрить АРП при выявлении многоводия, отсутствия визуализации желудка или сочетанных пороков, но точность диагностики остается низкой (менее 50 %) [10]. По нашим данным, лишь у 15 % плодов была заподозрена атрезия прямой кишки по УЗИ – признакам низкой кишечной непроходимости во втором и третьем триместре беременности.

Низкая точность пренатальной диагностики делает своевременное выявление АПР задачей неонатологов. Осмотр промежности в родильном зале в первые сутки жизни включает оценку наличия ануса, анальной ямки, ее гиперпигментации, радиальной складчатости и развитости ягодичных мышц. У мальчиков изучается срединный шов промежности, мошонка и расположение меатуса, у девочек – анатомия наружных половых органов, где малые размеры половых губ или невозможность визуализации входа во влагалище могут указывать на клоаку. В норме анальное отверстие у доношенных новорожденных находится в центре линии между седалищными буграми и пропускает катетер Фоллея 14 FR.

Однако и в данном случае диагностические ошибки на сегодняшний день не редкость, поскольку АПР включают более 30 вариантов аномалий, что затрудняет точную классификацию без дополнительных исследований [1]. По нашим данным, АПР диагностированы в первые сутки жизни лишь в 92 % случаев. Ошибки диагностики особенно характерны для низких пороков, где анатомические изменения минимальны (рисунок 2).



Рисунок 2 – Девочка с ректопромежностным свищом, диагноз установлен в возрасте 3 месяцев

В нашей практике у 12 детей с ректопромежностным свищом диагноз был поставлен после достижения возраста одного года. При атрезии ануса без свища тщательный осмотр новорожденного, как правило, позволяет избежать диагностических ошибок. Тем не менее в четырех случаях полная атрезия была выявлена только на 2–3-и сутки жизни. Ключевым фактором в таких ситуациях является наличие или отсутствие выделения мекония.

Также следует помнить, что атрезия прямой кишки может входить в комплекс множественных пороков развития, и отсутствие отхождения мекония в первые сутки жизни новорожденного может быть связано с наличием сопутствующего порока желудочно-кишечного тракта. По данным мировой литературы, сопутствующие пороки развития выявляются у 40–80 % детей с АПР [8]. По нашим данным, сопутствующие пороки отмечены в 18,6 % случаев на момент радикальной коррекции. В связи с этим обязательным является осмотр промежности и проверка проходимости ануса катетером у всех новорожденных в первые часы жизни [2] и дополнительное обследование в сомнительных случаях с применением электростимулятора для определения четких границ наружного сфинктера.

Одной из приоритетных задач на данном этапе является организация своевременного и безопасного перевода новорожденного в хирургический стационар. Мы рекомендуем осуществлять транспортировку из родильного дома не ранее чем через 10–12 часов после рождения, чтобы минимизировать риск ухудшения состояния ребенка в период ранней адаптации. Перевод должен проводиться исключительно специализированной транспортной бригадой. В условиях перинатальных центров транспортировка возможна в более ранние сроки.

При подтверждении АПР у новорожденных проводится мониторинг витальных функций, выполняются клинические и лабораторные анализы, а также ультразвуковое исследование брюшной полости, сердца и головного мозга для исключения сопутствующих патологий или генетических синдромов. В случаях множественных врожденных аномалий может потребоваться разработка индивидуального плана лечения, адаптированного к каждому конкретному пациенту. До уточнения типа АПР и выбора стратегии хирургического вмешательства ребенок получает парентеральное питание.

При атрезии ануса без свища на промежности рекомендуется проведение рентгенологического исследования в боковой проекции («cross-table») не ранее чем через 18–24 часа после рождения (рисунок 3).

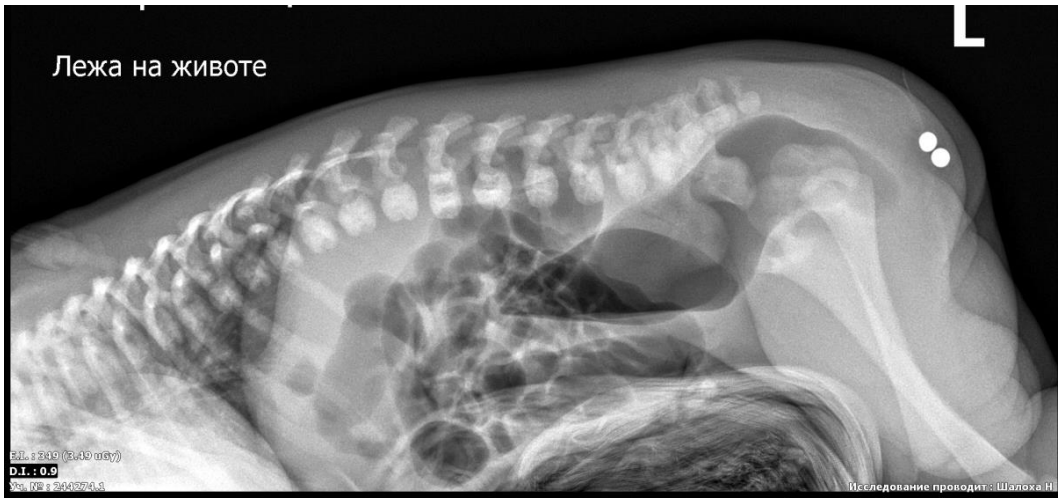


Рисунок 3 – Рентгенологическое исследование в боковой проекции ("cross-table")

В настоящее время ультразвуковая диагностика считается более безопасным методом. Первое УЗИ, как и рентгенография, должно выполняться к концу первых суток жизни новорожденного, оно позволяет точно измерить расстояние от слепого конца прямой кишки до кожи промежности и выявить наличие свищей, таких как ректопромежностные или ректовагинальные [6].

Следует отметить, что точность результатов ультразвукового исследования во многом определяется уровнем подготовки и опытом специалиста, проводящего процедуру, а также качеством используемого оборудования [6]. На сегодняшний день в нашем центре УЗИ промежности в предоперационном обследовании выпонено лишь у 7 пациентов.

Детям, поступившим в РНПЦ детской хирургии в возрасте старше 3 месяцев с ректопромежностным свищом, в обязательном порядке выполнялась рентгеноскопия через свищевое отверстие для исключения наличия вторичного мегаколон и решения вопроса о выборе метода оперативного лечения. Так, вторичный мегаколон был выявлен у 7 из 15 пациентов при проведении ирригоскопии, что исключало возможность выполнения первичной аноректопластики.

Несмотря на развитие хирургических технологий, ряд авторов продолжают считать предпочтительной классическую трехэтапную методику коррекции АРП, применяя ее независимо от типа порока, начиная с формирования превентивной колостомы на первом этапе.

В нашей клинике мы выполняли первичную проктопластику, заднесагиттальную и брюшно-промежностную проктопластики с наложением превентивной колостомы в зависимости от анатомического варианта порока.

На основе накопленного опыта и анализа мировой литературы мы проводим первичную заднесагиттальную аноректопластику по методике А. Peña без формирования защитной сигмостомы у детей с ректопромежностным свищом, ректовестибулярным свищом, анальным стенозом или атрезией ануса без свища, при условии, что расстояние от слепого конца прямой кишки до промежности составляет менее 10 мм, отсутствуют сопутствующие пороки развития и осложнения, связанные с АПР.

Заднесагиттальная аноректопластика по методике А. Peña обеспечивает точную визуализацию анатомических структур промежности, позволяя проводить диссекцию строго в сагиттальной плоскости. Этот подход минимизирует травматизацию нервных сплетений прямой кишки и структур малого таза. Проведение радикальной операции в период новорожденности предотвращает развитие вторичных изменений, таких как мегаколон, и способствует оптимальному заживлению тканей, восстановлению нервных связей, формированию чувствительности и функциональности. В результате это улучшает социальную адаптацию ребенка. Первичная аноректопластика была выполнена у 51 пациента.

Особое внимание следует уделить детям с ректовестибулярными свищами. При данном пороке развития прямая кишка интимно прилежит к задней стенке влагалища, что требует более расширенного хирургического доступа и более высокой мобилизации кишки, что в свою очередь ведет к более высоким рискам интра- и послеоперационных осложнений при выполнении первичной аноректопластики.

11 пациентов с низкими формами порока и отсутствием сопутствующей патологии оперированы в три этапа, что связано, по нашему мнению, с поздней диагностикой порока (7 пациентов) и низкой информированностью регионарных хирургов (колостомия была выполнена в других мед. учреждениях у 4 пациентов). Во всех других случаях коррекцию начинаем с превентивной колостомии в три этапа.

Ранее при АПР считалось предпочтительным формирование двуконцевой раздельной сигмостомы для предотвращения заброса кишечного содержимого в дистальную стому. Однако, основываясь на нашем опыте, мы считаем оптимальным вариантом двойную сигмостомию с выведением в левом мезогастрии (рисунок 4).



Рисунок 4 – Двойная сигмостома у новорожденного мальчика с высокой формой АПР

Такой подход обеспечивает удобство ухода, простоту использования калоприемника, легкость последующего закрытия стомы и лучший косметический результат. Случаев заброса кишечного содержимого в дистальную стому нами не зарегистрировано. Исключениями являются девочки с персистирующей клоакой – в данном варианте выполняем трансверзостомию (рисунок 5).



Рисунок 5 – Трансверзостома у новорожденной девочки с персистирующей клоакой

При атрезии ануса без свища на промежности с целью диагностики и верификации свища в обязательном порядке выполняем дистальную колостографию. Следует помнить о необходимости создания достаточного давления контрастного вещества для осуществления его пассажа по свищу и получения достоверной анатомической структуры, что дает возможность спрогнозировать ход операции и выбрать оптимальный тип вмешательства, например лапароскопическую мобилизацию при ректовезикальных свищах.

Вторым этапом выполнялась аноректопластика также по методике A. Pena. У пациентов с высокими формами АПР в 7 случаях выполнена мобилизация и ликвидация свища через брюшной доступ, у 2 – применено видеоассистированное разобщение и низвенение кишки. У 4 девочек с персистирующей клоакой выполнена заднесагиттальная аноректоуретровагинопластика. Структура оперативных вмешательств представлена в таблице 2.

Таблица 2 – Виды оперативной коррекции

Вид операции	Мальчики	Девочки	Всего
Первичная проктопластика	16 (14)	37 (34,9)	53 (24.1)
Трехэтапная коррекция	89 (78)	65 (61,3)	154 (70)
Брюшнопромежностный доступ, в т. ч. с лапароскопической мобилизацией	9 (8)	–	9 (4,1)
Заднесагиттальная аноректоуретровагинопластика	–	4 (3,8)	4 (1,8)
Итого	114 (100)	106 (100)	220 (100)

В послеоперационном периоде всем пациентам на протяжении 5 дней выполнялась катетеризация мочевого пузыря, а спустя 2 недели после аноректопластики начиналось обязательное ежедневное бужирование ануса до достижения возрастного размера бужа.

На основании полученного опыта, анализа литературы нами разработана тактика у детей с АПР при отсутствии тяжелых пороков развития (рисунок 6).



Рисунок 6 – Тактика хирургического вмешательства при изолированных пороках

При наличие же сопутствующих пороков развития коррекцию выполняем в 3 этапа несмотря на тип АПР.

Осложнения. Интраоперационных осложнений не было. У пациентов, оперированных в три этапа, осложнения отмечались в 12,5 % (21/163), причем 4 случая связаны со стомированием и последующими операциями по формированию толстокишечного анастомоза. В 9 случаях из 21 потребовалась повторная проктопластика ввиду сформировавшихся стеноза ануса (4/9), вторичной эктопии (3/9), ретракции кишки (1/9), параректального свища (1/9).

У детей, оперированных в один этап, осложнения наблюдались в 7,5 % (4/53) случаев и представляли собой дегисценцию раны, причем двое из них имели сопутствующую патологию в виде врожденного порока сердца. Хотя заживление раны происходило вторичным натяжением после наложения сигмостомы, был достигнут удовлетворительный косметический и функциональный результат.

Контрольные осмотры пациентов проводились через 3, 6 и 12 месяцев после операции с оценкой функциональных и косметических результатов. У 47 пациентов, оперированных одноэтапно, жалоб со стороны родителей не было, что составило в данной группе 88 %. Во второй группе у 73,6 % (123 пациента) родители жалоб практически не предъявляли и были полностью удовлетворены результатом лечения – частота дефекаций у оперированных детей соответствовала возрастной норме, каломазание отсутствовало. У 36 (21,1 %) пациентов из всех оперированных отмечались жалобы на наличие запоров и необходимость выполнения очистительных клизм. У 6 детей, оперированных одноэтапно, и у 15, оперированных в три этапа, отмечено каломазание. Во второй группе отмечалось выраженное каломазание с элементами энкопреза у детей, оперированных по поводу высокой атрезии прямой кишки и персистирующей клоаки. При осмотре промежности и стимуляции наружного сфинктера в 99 % случаев отмечено точное расположение прямой кишки в центре сфинктерного аппарата.

Косметический результат, на наш взгляд, зависит от метода хирургической коррекции и оценивается по внешнему виду промежности, наличию рубцов, расположению и форме ануса, а также состоянию кожи вокруг него. При первичной аноректопластике получен лучший косметический результат (достигнут в 92,5 %), трехэтапная методика дала хорошие результаты в области промежности в 76 %, но общий косметический исход ухудшался из-за рубцов на передней брюшной стенке.

Поскольку первичная проктопластика выполняется в один этап без наложения колостомы, обычно в периоде новорожденности и при низких формах АПР, анус выглядел анатомически правильно без значительных рубцов, что связано с более лучшим восстановлением тканей благодаря высокой регенеративной способности кожи младенцев и с анатомически правильно сформированной промежностью, характерной для низких форм порока. В свою очередь отсутствие превентивной стомы повышает риск

послеоперационных осложнений в виде нагноения послеоперационной раны, что может привести к вторичному заживлению и образованию более выраженных рубцов. Исследование же Bischoff A et al. (2017) показало, что у 80 % пациентов с высокими АПР, оперированных в три этапа, анус выглядел эстетично после заднесагиттальной проктопластики, но рубцы от закрытия колостомы снижали удовлетворенность родителей в 20 % случаев [2].

Заключение

1. Лечение аноректальных пороков развития требует междисциплинарного подхода с участием неонатологов, хирургов, генетиков и педиатров для точной диагностики и выбора тактики хирургической коррекции.

2. Низкая точность пренатальной диагностики (15 %) и ошибки при низких формах подчеркивают необходимость повышения квалификации специалистов и доступности УЗИ/МРТ.

3. Первичная заднесагиттальная проктопластика предпочтительна для низких форм без сопутствующих аномалий, сокращая время лечения и исключая колостомию.

4. Трехэтапная коррекция эффективна для сложных случаев, но требует адаптации при поздней диагностике.

5. Формирование колостомы – ответственный этап, влияющий на последующие операции и риск осложнений.

Литература

1. Wood RJ, Levitt MA. Anorectal malformations: from the basics to the cutting edge / R.J. Wood, M.A. Levitt // Clin Colon Rectal Surg. – 2019;32(2):122-30. – https://doi.org/10.1055/s-0038-1675839

2. Bischoff, A. Anorectal malformations: evaluation and management / A. Bischoff, J. Bealer, D.T. Wilcox, A. Peña // Semin Pediatr Surg. – 2017;26(4):236-43. – https://doi.org/10.1053/j.sempedsurg.2017.07.007

3. Bischoff, A. Laparoscopic treatment of anorectal malformations / A. Bischoff, B. Martinez-Leo, A. Peña // Tech Coloproctol. – 2015;19(3):151–7. – https://doi.org/10.1007/s10151-014-1247-5

4. van der Steeg, H.J.J. Anorectal malformations: outcome of posterior sagittal anorectoplasty and the influence of preoperative evaluation / H.J.J. van der Steeg, S.M.B. Botden, C.E.J. Sloots [et al.] // J Pediatr Surg. – 2019;54(9):1839-43. – https://doi.org/10.1016/j.jpedsurg.2019.01.057

5. Khanam, A. Congenital heart defects in children with gastrointestinal malformations / A. Khanam, Sh. Abqari, R.A. Khan // Ukrainian Journal of Perinatology and Pediatrics. – 2022;4(92):22–27. – https://doi.org/10.15574/PP.2022.92.22

6. Mallmann, M.R. Prenatal and postnatal imaging in anorectal malformations: a comprehensive review / M.R. Mallmann, H. Reutter, B. Mack-Detlefsen [et al.] // Eur J Pediatr Surg. – 2020;30(1):22–31. – https://doi.org/10.1055/s-0039-1693113

7. Cairo, S.B. Long-term outcomes of anorectal malformations: a multi-institutional analysis / S.B. Cairo, A. Gasior, M.D. Rollins, D.H. Rothstein // J Pediatr Surg. – 2020;55(8):1493–9. – https://doi.org/10.1016/j.jpedsurg.2019.10.011

8. Stoll, C. Associated anomalies in cases with anorectal anomalies / C. Stoll, Y. Alembik, B. Dott, M.P. Roth // Am J Med Genet A. – 2018;176(12):2646–51. – https://doi.org/10.1002/ajmg.a.40636

9. Zhang, J. Genetic and epigenetic factors in the etiology of anorectal malformations / J. Zhang, Q. Zhang [et al.] // Pediatr Surg Int. – 2019;35(9):985–94. – https://doi.org/10.1007/s00383-019-04507-7

10. Holschneider, A.M., Hutson, J.M. Anorectal malformations in children: embryology, diagnosis, surgical treatment, follow-up / A.M. Holschneider, J.M. Hutson. – Berlin: Springer; 2006.

ANORECTAL MALFORMATIONS: 10 YEARS OF EXPERIENCE

Kandratsyeva O., Zapalianski A., Korostelev O.

Department of Pediatric Surgery, Republican scientific and practical center of pediatric surgery, Minsk, Republic of Belarus

Anorectal malformations (ARM) are a significant problem in pediatric surgery due to their prevalence (1:1500–1:5000 newborns), complexity of diagnosis, treatment, and high risk of postoperative complications, which significantly affect the quality of life of children.

Objective. to systematize and analyze the experience of diagnostics and surgical treatment of children with anorectal malformations in the Republic of Belarus over the past 10 years.

Materials and methods. From 2015 to 2024, 220 children with various forms of anorectal malformations were treated at the Republican Scientific and Practical Center for Pediatric Surgery (Minsk, Belarus). The age of patients ranged from 0 to 13 years, primary proctoplasty was performed at the age from the first day of life to 6 months.

Results. Primary proctoplasty was performed in 53 patients with a low-type malformation, accounting for 24.1 %. A total of 167 (75.9 %) children underwent a three-stage surgical approach, including an anorectoplasty using A. Pena's technique. In 7 patients with high-type atresia, mobilization and fistula closure were performed via an abdominal approach, while in 2 cases, video-assisted separation and bowel descent were utilized. Four girls with persistent cloaca underwent posterior sagittal anorectourethrovaginoplasty.

There were no intraoperative complications. Among patients who underwent a three-stage surgical approach, complications were observed in 12.5 % (21/163) of cases, with 4 instances related to stoma formation and subsequent surgeries for colonic anastomosis. In 9 out of these 21 cases, repeat proctoplasty was required due to the development of anal stenosis (4/9), secondary ectopia (3/9), bowel retraction (1/9), and a pararectal fistula (1/9). Among children who underwent a single-stage procedure, complications were observed in 7.5 % (4/53) of cases, consisting of wound dehiscence.

Conclusion. The choice between primary and three-stage correction depends on the type of ARM, the presence of associated anomalies, and the patient's age. The developed approach (primary PSARP for low-type cases without associated anomalies, three-stage correction for all other cases) has proven effective but requires adaptation in regions with delayed diagnosis. For children with low-type ARM, single-stage posterior sagittal proctoplasty is the preferred procedure, as it reduces treatment and recovery duration, eliminates the need for a colostomy, and minimizes related complications and financial costs.

Keywords. Anorectal malformations, posterior sagittal proctoplasty, colostomy, pediatric surgery.

Поступила 15.09.2025

УДК 16.12-007-056.7-056.7-056.7-053.31-083.88:614.21
https://doi.org/10.63030/2307-4795/2025.18.P.15

КРИТИЧЕСКИЕ ВРОЖДЕННЫЕ ПОРОКИ СЕРДЦА У НОВОРОЖДЕННЫХ

Крастелёва И.М.[1], Назарова В.Ю.[2], Берестень С.А.[1]

[1] Государственное учреждение
«Республиканский научно-практический центр «Мать и дитя»,
[2] Государственное учреждение
«Республиканский научно-практический центр детской хирургии»,
г. Минск, Республика Беларусь

Резюме. В течение 2024 года в РНПЦ «Мать и дитя» родилось 12,1 % детей с врожденными пороками сердца (Q20–Q28) от всех родившихся, из них с критическими пороками сердца – 14,1 %. В группу пациентов с дуктус-зависимыми пороками с критической обструкцией левых отделов сердца были отнесены 61,6 % новорожденных; в группу с дуктус-зависимыми пороками, характеризующимися параллельным кровообращением – 27,4 % детей; в группу с дуктус-зависимыми пороками с критической обструкцией правых отделов сердца – 11 % младенцев. Среднее значение разницы систолического артериального давления на правой верхней конечности по сравнению с нижними конечностями 10 мм рт. ст. наблюдалось на 24 часу жизни. В течение первых суток жизни 70 % детей переведены в РНПЦ детской хирургии. Выживаемость детей после хирургического лечения составила 92 %.

Ключевые слова: врожденные критические пороки сердца, новорожденные, пренатальные факторы, неонатальный скрининг, пульсоксиметрия.

Введение. Врожденные пороки сердца являются наиболее частыми врожденными дефектами и остаются основной причиной неонатальной заболеваемости и смертности в развитых странах. Из них до 25 % составляют так называемые критические врожденные пороки сердца, при которых гемодинамика, обеспечение адекватного кровотока, оксигенация тканей возможны только при сохранении функционирующих фетальных коммуникаций (открытое овальное окно, открытый артериальный проток, аранциев проток). При естественном закрытии указанных коммуникаций возникает критическая ситуация, которая реализуется либо через синдром прогрессирующей артериальной гипоксемии, либо через синдром сердечной недостаточности [1, 2].

Критические врожденные пороки сердца являются причинами смерти от врожденных пороков развития в 40 % случаев вследствие быстрой и необратимой декомпенсации состояния в случае несвоевременного оказания высококвалифицированной медицинской помощи. По данным мировых исследований, более 30 % летальных случаев от критических врожденных пороков сердца связано с диагностическими ошибками или с поздней диагностикой пороков [3]. Крайне тяжелое состояние новорожденного с таким ВПС характеризуется острым дефицитом сердечного выброса, быстрым прогрессированием сердечной недостаточности, гипоксией тканей с развитием декомпенсированного метаболического ацидоза и нарушением функции жизненно важных органов.

Цель работы – оценить состояние здоровья, структуру критических пороков сердца, требующих хирургического лечения в раннем неонатальном периоде, у новорожденных детей, родившихся в РНПЦ «Мать и дитя».

Материалы и методы. Проведена оценка состояния здоровья 73 новорожденных с врожденными пороками сердца, требующими хирургического лечения в раннем неонатальном периоде, в динамике через 12 и 24 часа после рождения, родившихся в РНПЦ «Мать и дитя». При обследовании новорожденных детей использовались клинический, лабораторный, инструментальный, статистический методы исследования. Клинический метод включал анализ материнского анамнеза; течение родов; течение раннего неонатального периода у детей. Эхокардиографическое исследование сердца проводилось на аппарате ультразвуковой системы экспертного класса Toshiba Medical Systems Corporation (Япония). Лабораторный метод исследования включал: определение гематологических показателей периферической крови с подсчетом лейкоцитарной формулы на автоматическом гематологическом анализаторе «Pentra 60» на основе использования кондуктометрии (Horiba AbX, Франция); определение биохимических показателей крови на аппарате «KONELAB 30 I» (Thermo Scientific, США); исследование газового состава крови, уровня лактата, фракция метгемоглобина на аппарате ABL 800 Flex (Radiometer, Дания); определение показателей гемостаза на аппарате ABL 10 000 (США); методом пульсоксиметрии определялись параметры пре- и постдуктальной сатурации (правая рука и любая другая конечность).

Результаты обследования внесены в созданную компьютерную базу данных и обработаны при помощи программного обеспечения Windows, Excel-XP. При условии нормального распределения изучаемых данных значения представляли как M±SD, где M – средняя арифметическая, SD – среднее квадратичное отклонение. При распределении, отличающемся от нормального, данные представляли в виде медианы (Me) и верхний и нижний квартили (25 и 75 перцентиль), что характеризует среднее развитие признака в группе. Достоверность различий между средними значениями оценивали по t – критерию Стьюдента. Различия между параметрами считали статистически достоверным при $p<0,05$.

Результаты и их обсуждение. Показатель врожденных аномалий (пороки развития), деформации и хромосомных нарушений (Q00–Q99) за последние пять лет среди детей в возрасте до одного месяца жизни в Республике Беларусь составил 1 879,65 на 100 000 детского населения, в том числе врожденные аномалии системы кровообращения (Q20–Q28) – 1 010,91 на 100 000 детского населения. Удельный вес врожденных аномалий системы кровообращения (Q20–Q28) среди всех случаев заболеваний регистрируется

на уровне 6,7 %, по данным государственной статистической отчетности за 2024 год («Отчет о медицинской помощи детям», форма 1– дети; Минздрав).

Согласно приказа Министерства здравоохранения Республики Беларусь «Об утверждении Инструкции по организации разноуровневой системы акушерско-гинекологической и перинатальной помощи в Республике Беларусь» № 966 от 09.08.2019 года четвертый технологический уровень (РНПЦ «Мать и дитя») оказывает медицинскую помощь женщинам с установленными или предполагаемыми аномалиями и повреждениями плода (диагностированная пренатально аномалия плода, требующая оказания специализированной хирургической помощи новорожденному в раннем неонатальном периоде – код по МКБ-10 О35.0-О35.9).

В РНПЦ «Мать и дитя» с врожденными пороками сердца (Q20–Q28) за год родилось 12,1 % детей, в том числе с критическими пороками сердца – 14,1 %. Путем операции кесарева сечения родилось большинство новорожденных (57 %), через естественные родовые пути – 43 % детей.

Изучено состояние здоровья 73 новорожденных, родившихся в РНПЦ «Мать и дитя», с врожденными пороками сердца, требующими хирургического лечения в раннем неонатальном периоде.

Признаки врожденного порока сердца по данным ультразвуковой диагностики регистрировались на 24,2 (20,0–32,0) неделе гестации у 71/97,3 % плодов. Среди структурных патологий плода диагностировалась коарктация аорты в каждом третьем (31 %) случае, дефект межжелудочковой перегородки – в 28,2 % случаев, транспозиция магистральных сосудов, гипоплазия дуги аорты – в 17/23,9 % случаев соответственно. Не выставлен пренатально врожденный порок сердца у 2/2,7 % плодов, но был диагностирован при рождении у ребенка с последующим переводом в РНПЦ детской хирургии.

Средний гестационный возраст новорожденных был 39,0 (38,0–39,5) недель, в том числе родились доношенными большинство (64/87,7 %) детей, с поздней недоношенностью (35,3 (34,9–36,0) недель гестации) – 8/11 % младенцев, в 33 недели – один ребенок (1,3 %).

Средняя масса тела детей при рождении была 3 300,0 (2 870,0–3 500,0) г, из них родилось с низкой массой тела (менее 2 500 г – 2 160,0 (1 980,0–2 430,0 г) 9/12,3 % младенцев, с очень низкой массой тела (1 300,0 г) – один ребенок. Длина тела новорожденных составила 51,0 (49,0–53,0) см; окружность головы – 34,0 (33,0–35,0) см; окружность груди – 33,0 (32,0–34,0) см. Мальчиков было больше – 51/69,9 %, девочек – 22/30,1 %.

От первой и третьей и более (4–9) беременностей родилось 28/38,4 % детей соответственно, от второй – 17/23,2 % младенцев. От первых родов было 33/45,2 % детей, от вторых – 22/30,1 % младенцев, от третьих и более (3–6) – 18/24,7 % новорожденных.

При абдоминальном родоразрешении родилось большинство (45/61,6 %) детей (в том числе 28/38,3 % младенцев при экстренном и 17/23,3 % детей при плановом родоразрешении), через естественные родовые пути – 28/38,4 % детей.

При помощи вспомогательных репродуктивных технологий (экстракорпоральное оплодотворение) родилось пятеро детей, один ребенок – от суррогатной матери. От многоплодной беременности было 8/11 % детей.

Состояние при рождении, обусловленное врожденным пороком сердца, расценивалось как тяжелое у большинства (60/82,2 %) детей, средней тяжести – у 10/13,7 % новорожденных и удовлетворительное – у 3/4,1 % младенцев.

Оценку по шкале Апгар на первой минуте 8 баллов имело большинство (62/84,9 %) детей. Асфиксия умеренной степени тяжести (6 и менее баллов на первой минуте) регистрировалась у 11/15,1 % новорожденных, на пятой минуте жизни 8 баллов имели 95 % детей, 7 баллов – 2 детей и 4 балла – один ребенок.

Всем новорожденным после рождения проводилась санация верхних дыхательных путей, был обеспечен в родильном зале периферический венозный доступ, осуществлен перевод в отделение анестезиологии и реанимации (с палатами для новорожденных детей) РНПЦ «Мать и дитя».

После рождения частота сердечных сокращений у обследованных новорожденных составила 140,11±18,96 уд/мин., насыщение крови кислородом (SpO_2) – 85,26±11,94 %. На искусственную вентиляцию легких было переведено 29/39,7 % младенцев, на спонтанном дыхании – 44/60,3 % детей.

Коррекция гипогликемии при рождении путем назначения болюсного введения раствора Sol.Glucose 10 % в дозе 2,0 мл/кг потребовалась 72,6 % детей. Проводилось титрование лекарственных препаратов простагландинов 0,1 % в дозе 10 нг/кг/мин у 82,2 % новорожденных. С целью стабилизации гемодинамики проводилась кардиотоническая терапия дофамином 5,0 (5,0–10,0) мкг/кг/мин у 41,1 % младенцев. После проведенных лечебных мероприятий у новорожденных регистрировалось значимое повышение частоты сердечных сокращений (150,50±13,94 уд/мин., $p<0,05$) и насыщение крови кислородом (90,74±9,03 %, $p<0,05$).

Клинический диагноз у новорожденных с врожденными пороками сердца, требующими хирургического лечения в раннем неонатальном периоде, был представлен дуктус-зависимыми пороками с критической обструкцией левых отделов сердца (Q23.0 – врожденный стеноз аортального клапана; Q23.2 – врожденный митральный стеноз; Q23.4 – синдром левосторонней гипоплазии сердца; Q25.1 – коарктация аорты; Q25.2 – атрезия аорты; Q25.4 – другие врожденные аномалии аорты (гипоплазия дуги и перешейка аорты, перерыв дуги аорты и иные); дуктус-зависимыми пороками, характеризующимися параллельным кровообращением (Д-транспозиция магистральных сосудов (Q20.3 – дискордантное желудочково-артериальное соединение); дуктус-зависимыми пороками с критической обструкцией правых отделов сердца Q21.3 – тетрада Фалло (с дуктус-зависимым кровотоком); Q22.0 – атрезия клапана легочной артерии; Q22.4 – врожденный стеноз трехстворчатого клапана; Q22.5 – аномалия Эбштейна (с дуктус-зависимым кровотоком); дуктус-независимые критические ВПС, протекающие с цианозом (Q20.0 – общий артериальный ствол; Q26.2 – тотальная аномалия соединения легочных вен).

В группу пациентов с дуктус-зависимыми пороками с критической обструкцией левых отделов сердца было отнесено 45/61,6 % новорожденных; в группу с дуктус-зависимыми пороками, характеризующимися параллельным кровообращением, – 20/27,4 % детей; в группу с дуктус-зависимыми пороками с критической обструкцией правых отделов сердца – 8/11 % младенцев.

В течение первых суток жизни 70 % новорожденных с врожденными пороками сердца, требующими хирургического лечения в раннем неонатальном периоде, были переведены в РНПЦ детской хирургии; в последующие 2,1 (1,5–3,0) сутки жизни переведено 30 % младенцев. Выживаемость детей после хирургического лечения составила 92 %.

Всем находившимся в отделении анестезиологии и реанимации (с палатами для новорожденных детей) РНПЦ «Мать и дитя» младенцам с врожденными пороками сердца, требующими хирургической коррекции в раннем неонатальном периоде, проводился мониторинг пре- и постдуктальной сатурации методом пульсоксиметрии и артериального давления на верхних и нижних конечностях путем неинвазивного измерения при рождении, на 12, 24 часа после рождения.

Пульсоксиметрия – это универсальный способ определения предуктальной и постдуктальной гипоксемии (низкого содержания кислорода в крови), которая является характерным симптомом многих критических ВПС, но может быть не распознана при стандартном клиническом осмотре. Включение пульсокиметрии в рутинное физикальное обследование новорожденного увеличивает чувствительность обнаружения критических ВПС с 63 % до 83 %, со специфичностью 98 %.

Согласно международным рекомендациям, снижение систолического артериального давления на нижних конечностях на 10 мм рт. ст. и более по сравнению с давлением на правой руке является основанием для неотложного обследования ребенка кардиологом и перевода в специализированный стационар.

Тест считается положительным, если SpO2 на любой конечности <90 %, разница SpO2 между правой рукой и любой ногой >3 %; если разница систолического артериального давления между правой рукой и любой ногой ≥10 мм рт. ст. При получении

положительного результата теста ребенок попадает в группу повышенного риска по наличию критического врожденного порока сердца. При получении положительного результата необходимо начать титрование препаратов простагландинов Е1/Е2 в стартовой дозе 10 нг/кг/мин и выполнить УЗИ сердца для подтверждения/исключения диагноза врожденного порока сердца.

У обследованных нами новорожденных в динамике наблюдения после рождения на фоне титрования лекарственного препарата простагландина среднее значение систолического артериального давления на правой руке составляло 73,41±14,27 мм рт. ст., на правой и левой ноге – 69,38±11,39 мм рт. ст. Разница систолического артериального давления на нижних конечностях по сравнению с давлением на правой руке составила 4 мм рт. ст. При анализе полученных данных необходимо учитывать, что все пациенты, находящиеся в отделении анестезиологии и реанимации с уже диагностированным дуктус-зависимым ВПС, получают лекарственные препараты простагландинов Е1/Е2 для поддержания открытого артериального протока, что является жизнеспасающей методикой для подобных пациентов в предоперационном периоде. При наличии функционирующего открытого артериального протока у детей с коарктацией аорты и/или гипоплазией дуги аорты значимого градиента систолического артериального давления может не наблюдаться, что подтверждается проведенными измерениями. Насыщение крови кислородом по данным пульсоксиметрии (предуктальная сатурация) на правой руке было 90,62±9,01 %, на правой и левой ноге – 88,17±10,02 %. Разница насыщения крови кислородом на правой руке по сравнению с насыщением крови кислородом на нижних конечностях составила 2 %. У пациентов третьей группы (с Д-транспозицией магистральных сосудов) вышеуказанные изменения были обнаружены в 100 % всех измерений, второй группы (с критической обструкцией правых отделов сердца) – в 86 %. У пациентов первой группы (критический стеноз аортального клапана, коарктация аорты, гипоплазия дуги и перешейка аорты) диагностически значимые изменения были обнаружены в 25 % случаев – в этой группе редко встречается значимое изменение сатурации, тогда как более значимым для диагностики становится разница пре- и постдуктального артериального давления.

После рождения новорожденным с целью поддержки открытым Боталлова протока титровался лекарственный препарат простагландин 0,1 % в дозе 10 нг/кг/мин. В динамике наблюдения на 12 часов жизни среднее значение систолического артериального давления на правой руке составило 76,21±16,23 мм рт. ст., на правой и левой ноге – 66,26±13,88 мм рт. ст. Разница систолического артериального давления на нижних конечностях по сравнению с давлением на правой руке составила 10 мм рт. ст. Насыщение крови кислородом по данным пульсоксиметрии (предуктальная сатурация) на правой руке было 96,59±5,18 %, на правой и левой ноге – 94,48±7,52 %. Разница насыщения крови кислородом на фоне титрования лекарственных препаратов простагландинов на правой руке по сравнению с насыщением крови кислородом на нижних конечностях составила 2 %.

На 24 часа жизни среднее значение систолического артериального давления на правой руке была 71,82±13,75 мм рт. ст., на правой и левой ногах – 68,58±10,04 мм рт. ст. Разница систолического артериального давления на нижних конечностях по сравнению с давлением на правой руке составила 3 мм рт. ст. Насыщение крови кислородом по данным пульсоксиметрии (предуктальная сатурация) на правой руке было 97,26±2,73 %, на правой и левой ногах – 96,77±3,26 %. Разница насыщения крови кислородом на правой руке по сравнению с насыщением крови кислородом других конечностей на фоне титрования лекарственных препаратов простагландинов составила менее 1 %. Состояние новорожденных оставалось стабильным.

Обследованным новорожденным детям было проведено лабораторное исследование, включавшее определение гематологических показателей периферической крови, биохимических констант, параметров кислотно-основного состояния и показателей гемостаза.

При исследовании гемограммы у детей анализировали количество лейкоцитов (нейтрофилы, эозинофилы, базофилы, моноциты и лимфоциты), тромбоцитов, эритроцитов, гематокрита и гемоглобина. Морфологию эритроцитов изучали по

показателям MCV (средний объем эритроцита), MCH (среднее содержание гемоглобина в эритроците), MCHC (средняя концентрация гемоглобина в эритроците), RDW (распределение эритроцитов по объему). Гематологические показатели периферической крови у новорожденных обследованной группы при рождении были в пределах возрастной нормы, за исключением повышенного содержания палочкоядерных нейтрофилов у 48,6 % новорожденных и снижение показателя RDW у 59,7 % младенцев [4], что представлено в таблице 1.

Таблица 1 – Гематологические показатели периферической крови у новорожденных с врожденными пороками сердца, требующими хирургического лечения в раннем неонатальном периоде, при рождении, M±SD

Показатели	Обследованная группа (n-73)
Эритроциты ($\times 10^{12}$/л)	4,88±0,79
Гемоглобин (г/л)	178,73±29,43
Гематокрит (%)	52,21±9,42
Лейкоциты ($\times 10^{9}$/л)	19,01±8,39
Палочкоядерные нейтрофилы (%), абс ($\times 10^{9}$/л)	8,29±5,12 1,63±1,41
Сегментоядерные нейтрофилы (%), абс ($\times 10^{9}$/л)	53,21±9,62 10,47±5,63
Лимфоциты (%), абс ($\times 10^{9}$/л)	28,58±9,81 4,96±2,08
Моноциты (%), абс ($\times 10^{9}$/л)	6,48±3,71 1,30±1,04
Эозинофилы (%), абс ($\times 10^{9}$/л)	2,79±1,91 0,50±0,39
Тромбоциты ($\times 10^{9}$/л)	238,22±75,69
MCV (фл)	107,73±12,51
MCH (пг)	36,75±1,76
MCHC (г/л)	337,39±12,00
RDW (%)	13,98±2,86

В биохимическом анализе крови у обследованных детей определяли общий белок, альбумин, общий билирубин, мочевину, креатинин, аланинаминотрансферазу (АлАТ), аспартатаминотрансферазу (АсАТ), лактатдегидрогиназу (ЛДГ), С-реактивный белок (СРБ), калий, натрий, кальций ионизированный, глюкозу при рождении. Как видно из таблицы 2, данные показатели были в пределах референтных значений для данной когорты детей за исключением повышенного содержания ЛДГ (у 78,5 % новорожденных) [4].

Таблица 2 – Биохимические показатели крови у новорожденных с врожденными пороками сердца, требующими хирургического лечения в раннем неонатальном периоде, при рождении, M±SD

Показатели	Обследованная группа (n-73)
Общий белок, г/л	52,02±6,81
Альбумин, г/л	38,93±5,52
Общий билирубин, мкмоль/л	41,93±10,77
Мочевина, ммоль/л	3,85±1,19
Креатинин, мкмоль/л	77,61±17,89
АлАТ, МЕ/л	16,69±7,07
АсАТ, МЕ/л	49,14±29,90
ЛДГ, МЕ/л	885,76±305,34

Продолжение таблицы 2

Показатели	Обследованная группа (n-73)
С-реактивный белок, мг/л	1,31±1,31
Калий, ммоль/л	4,50±0,45
Натрий, ммоль/л	136,31±2,36
Кальций ионизированный, ммоль/л	1,29±0,07
Глюкоза, ммоль/л	3,43±1,11

У обследованной группы новорожденных оценивались показатели кислотно-основного состояния крови: показатель кислотности среды (pH), парциальное давление углекислого газа (pCO_2), парциальное давление кислорода (pO_2), избыток или дефицит буферных оснований (BE), насыщение крови кислородом (SaO_2), концентрацию лактата, фракцию метгемоглобина (MetHb), соотношение PaO_2/FIO_2 при рождении и в течение первых суток жизни, что представлено в таблице 3.

Таблица 3 – Параметры кислотно-основного состояния крови у новорожденных с врожденными пороками сердца, требующими хирургического лечения в раннем неонатальном периоде, в динамике анализируемого периода, M±SD

Показатели	Обследованная группа (n-73)	
	При рождении	1 сутки жизни
pH	7,36±0,08	7,36±0,06
pCO_2, мм рт. ст.	35,31±11,39	34,12±7,99
pO_2, мм рт. ст.	47,01±20,06	54,24±26,52
BE, ммоль/л	-4,92±2,56	-5,70±2,71
SaO_2, %	81,79±14,49	85,99±10,40
Лактат, ммоль/л	2,93±1,21	2,95±1,58
MetHb, %	0,81±0,33	0,74±0,19
PaO_2/FIO_2, мм рт. ст.	209,59±55,45	234,60±102,56

Значимых различий между показателями кислотно-основного состояния крови у новорожденных детей данной группы за анализируемый период не регистрировалось.

При исследовании системы гемостаза определяли активированное частичное тромбопластиновое время (АЧТВ), тромбиновое время (ТВ), протромбиновое время (ПВ), международное нормализованное отношение (МНО), концентрацию фибриногена А при рождении, что представлено в таблице 4. Показатели гемостаза были в пределах возрастной нормы за исключением сниженного показателя фибрирогена А у 47,6 % новорожденных [4].

Таблица 4 – Показатели гемостаза у новорожденных с врожденными пороками сердца, требующими хирургического лечения в раннем неонатальном периоде при рождении, M±SD

Показатели	Обследованная группа (n-73)
АЧТВ, сек	39,94±13,85
ТВ, сек	23,45±4,35
ПВ, сек	18,10±7,40
МНО	1,53±0,36
Фибриноген А, г/л	1,90±0,99

Всем обследованным детям проводилось эхокардиографическое исследование после рождения. Открытый артериальный проток с диаметром 4,5 (3,6–5,0) мм регистрировался у всех детей. Гипоплазия дуги и перешейка аорты, легочная гипертензия

диагностировались у большинства детей (54,8 % и 52,1 % случаев, соответственно); дефект межжелудочковой перегородки – в 43,8 % случаев, дилятация правых отделов сердца – в 41,3 % случаев, коарктация аорты – в 39,7 % случаев.

Заключение. В группу пациентов с дуктус-зависимыми пороками с критической обструкцией левых отделов сердца было отнесено 61,6 % новорожденных; в группу с дуктус-зависимыми пороками, характеризующимися параллельным кровообращением – 27,4 % детей; в группу с дуктус-зависимыми пороками с критической обструкцией правых отделов сердца – 11 % младенцев. Сравнительный анализ результатов пульсоксиметрии у новорожденных детей с пренатально выставленным диагнозом критического врожденного порока сердца показал, что диагностически значимым является снижение сатурации ниже 90 % на любой конечности, и разница более 3 % между пре- и постдуктальными измерениями. Данные изменения наиболее отчетливо проявлялись в группе дуктус-зависимых ВПС с обструкцией правых отделов сердца и в группе дуктус-зависимых ВПС с параллельным кровотоком на 24 часу жизни. Сравнительный анализ результатов измерения артериального давления у новорожденных с ВПС через 12, 24 часа после рождения показал, что значимая разница систолического артериального давления на правой верхней конечности по сравнению с нижними конечностями 10 мм рт. ст. и более наблюдалась на 24 часу жизни, что явилось основанием для назначения препаратов простагландинов для поддержания ОАП, выполнения эхокардиографии и перевода новорожденных в РНПЦ детской хирургии. В течение первых суток жизни 70 % детей были переведены в РНПЦ детской хирургии. Выживаемость детей после хирургического лечения составила 92 %.

Литература

1. Botto, L.D. Racial and temporal variations in the prevalence of heart defects. / L.D. Botto, A. Correa, J.D. Erickson // Pediatrics. – 2001; 107(3):E32.

2. Reller, M.D. Prevalence of congenital heart defects in metropolitan Atlanta, 1998–2005 / M.D. Reller, M.J. Strickland, T. Riehle-Colarusso, W.T. Mahle, A. Correa // J Pediatr. – 2008; 153(6):807–13.

3. Brown, K.L. Delayed diagnosis of congenital heart disease worsens preoperative condition and outcome of surgery in neonates / K.L. Brown, D.A. Ridout, A. Hoskote, L. Verhulst, M. Ricci, C. Bull // Heart. – 2006; 92(9):1298–302.

4. Клинико-лабораторные показатели в педиатрии (референтные интервалы): учеб.-метод. пособие / И.М.Крастелёва и [др.]. – Минск: БелМАПО. – 2020. – 148 с.

CRITICAL CONGENITAL HEART DEFECTS IN NEWBORNS

Krastelyova I.M.[1], Nazarova V.Y.[2], Berestsen S.A.

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

During 2024 year **i**n the Republican Scientific Practical Center "Mother and Child", 12,1 % of children were born with congenital heart defects (Q20–Q28), including 14,1 % with critical heart defects. Newborns with congenital heart defects requiring surgical treatment in the early neonatal period were born at a gestational age of 39,0 (38,0–39,5) weeks. The group of patients with ductus-dependent defects with critical obstruction of the left heart included 61,6 % of newborns; the group with ductus-dependent defects characterized by parallel circulation – 27,4 % of children; the group with ductus-dependent defects with critical obstruction of the right heart – 11 % of infants. The average value of the difference in systolic blood pressure on the right arm compared to the lower limbs of 10 mm Hg was observed at 12 hours of life, which was the basis for transferring the newborns to the Republican Scientific and Practical Center for Pediatric Surgery. During the first day of life, 70 % of children were transferred to the Republican Scientific and Practical Center for Pediatric Surgery. The survival rate of children after surgical treatment was 92 %.

Keywords: congenital critical heart defects, newborns, prenatal factors, neonatal screening, pulse ometry.

Поступила 22.09.2025

УДК 616.98-022-053.31:578.825.12
https://doi.org/10.63030/2307-4795/2025.18.P.16

АНАЛИЗ КЛИНИЧЕСКИХ СЛУЧАЕВ ПОСТНАТАЛЬНОЙ ГЕНЕРАЛИЗОВАННОЙ ЦМВИ У ДОНОШЕННОГО И НЕДОНОШЕННОГО РЕБЕНКА

Кривенок Д.В.[1], Артемчик Т.А.[2], Симаченко О.В.[2], Романова О.Н.[2]

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

Резюме. Инфекции перинатального периода не теряют своей актуальности. В данной статье авторы представили проблему тяжелого течения приобретенной цитомегаловирусной инфекции (ЦМВИ), как оппортуниста у новорожденных, на примере клинических случаев. Описаны проявления инфекции на фоне несостоятельности иммунной системы и в сочетании с другими возбудителями у доношенного и недоношенного младенца. Изложена тактика ведения таких пациентов. Освещена важность ранней диагностики и необходимость лечения приобретенной ЦМВИ у новорожденных с сопутствующими состояниями, сопровождающимися иммуносупрессией.

Ключевые слова: новорожденный, недоношенный, перинатальная инфекция, цитомегаловирус, приобретенная цитомегаловирусная инфекция, клинический случай.

Введение. В настоящее время среди инфекций перинатального периода ЦМВИ занимает доминирующее место. Принято считать, что приобретенная цитомегаловирусная инфекция не представляет высокой опасности и протекает в латентной форме. Однако у новорожденных из групп риска по развитию иммуносупрессивных состояний приобретенная постнатально ЦМВИ может протекать в тяжелых формах. Приобретенная цитомегаловирусная инфекция является оппортунистической антропонозной инфекцией, клиническое проявление которой возможно лишь в условиях первичного или вторичного иммунодефицита [1]. Кроме того, сам вирус обладает иммуносупрессивным свойствами. Он может реплицироваться в клетках иммунной системы, индуцировать ее недостаточность, снижая активность Т-лимфоцитов, макрофагов, естественных киллеров, уменьшая продукцию интерлейкинов, антител, интерферонов, цитотоксических лимфоцитов с фенотипом CD8+ [2]. При адекватном иммунном ответе, когда организм располагает достаточным арсеналом средств защиты, состоящим из компонентов врожденного и адаптивного иммунитета, клинические проявления ЦМВИ отсутствуют. Инфекция протекает в форме вирусоносительства, и лишь при наличии иммуносупрессии мы видим клиническую картину данной инфекции, которая может быть весьма разнообразной с поражением различных органов и систем человеческого организма [1, 2].

У детей первых недель и месяцев жизни физиологически незрелая иммунная система. Так, в периоде новорожденности определяется функциональный дисбаланс субпопуляций Т-лимфоцитов с повышением активности CD8+ клеток, исходно более низкий уровень Т-лимфоцитов, недостаточное взаимодействие между Т- и В-лимфоцитами, дефицит IgM и IgA, дефицит С1, С2, С3, С4, NK-клеток, интерферона-γ (IFN-γ), дефект хемотаксиса фагоцитов (физиологический синдром ленивых лейкоцитов), что способствует персистенции и развитию клинических проявлений ряда инфекций, в том числе и ЦМВИ [3]. У недоношенных детей эти показатели еще ниже, к тому же уровень материнских антител класса Ig G исходно мал, а В-лимфоциты синтезируют собственные иммуноглобулины в недостаточном количестве [2]. Проводились исследования уровня иммунного ответа у младенцев с неонатальным сепсисом. В ходе исследований выявлено значимое снижение различных субпопуляций Т-лимфоцитов (CD4+ лимфоцитов, NK-клеток, CD8+ лимфоцитов), что позволило сделать выводы о еще большей иммуносупрессии у данного контингента пациентов [2].

ЦМВИ – одна из частых вирусных инфекций, специфичных для перинатального периода в развитых странах, которая может быть причиной врожденной инфекции в 0,4–2,3 % случаев, хотя, по данным ряда авторов, может достигать 10–15 % [4].

В связи с совершенствованием технологий выхаживания новорожденных детей с очень низкой и экстремально низкой массой тела при рождении, а также успешным лечением генерализованных инфекций у новорожденных детей актуальной проблемой стала постнатальная ЦМВИ.

Предполагается, что при постнатальной ЦМВИ, когда ЦМВ в биологических средах ребенка (кровь, моча, слюна) выявляется не ранее чем через 3 недели после родов при отрицательном результате в течение первых 3-х недель жизни, основным источником инфицирования является грудное молоко у инфицированных женщин. При этом максимальный уровень экскреции наблюдается через 4–8 недель после родов с последующим снижением, а при достижении ребенком трехмесячного возраста вирус практически не выделяется [5]. По данным литературы, передача ЦМВ через грудное молоко актуально для недоношенных детей, особенно для детей с крайне низкой массой и очень низкой массой при рождении, и составляет до 19 % у данной группы детей, чьи матери имели положительный к ЦМВ серологический статус [5, 6]. В тоже время, согласно проводимым исследованиям, присутствие вируса в грудном молоке не означает обязательную его передачу. Для снижения риска инфицирования при кормлении грудным молоком используют метод краткосрочной (быстрой) пастеризации грудного молока (нагревание молока до температуры +72 градусов Цельсия в течение 5 секунд), при этом происходит разрушение ДНК ЦМВ, но сохраняются все биологически активные свойства молока [7].

Важную роль в инфицированности детей ЦМВ в периоде новорожденности и грудном возрасте играют гемотрансфузии, так как ЦМВ длительно сохраняется в лейкоцитах и в плазме крови. Применение метода лейкоредукции препаратов крови эффективно, но не может полностью предотвратить инфицирование ввиду невозможности удаления ЦМВ из плазмы [8]. Идеальным решением могло бы стать переливание лейкоредуцированных препаратов от ЦВМ-серонегативных доноров. Однако, учитывая высокий процент (90–95 %) ЦМВ-серопозитивного взрослого населения в популяции, сделать это практически невозможно.

Клинические проявления ЦМВИ у детей первых месяцев жизни разнообразны, могут развиваться тяжелые формы заболевания с мультисистемной дисфункцией и сепсисом. ЦМВИ нейротропна, заболевание может протекать в форме менингоэнцефалита, вентрикулита, формирования кист, кальцинатов, микро- и гидроцефалии, спастического паралича с отставанием в физическом и психомоторном развитии [4, 9]. Со стороны бронхолегочной системы характерна клиника интерстициальной пневмонии. Поражение гепатобилиарной системы происходит в 40–71 % случаев в виде гипоплазии или атрезии желчевыводящих путей, холестаза, затяжной желтухи, гепатолиенального синдрома, повышение уровня печеночных трансаминаз [4, 9]. Со стороны почек и мочевыделительной системы характерны аномалии мочевыделительной системы, интерстициальный нефрит, в том числе с развитием нефротического синдрома, дисметаболической нефропатии, сопутствующей инфекции мочевыводящих путей [4]. Характерные гематологические проявления – тромбоцитопения с возможными клиническими проявлениями в виде кровоизлияний в кожу и слизистые, гемоколита [4]. Поражение глаз встречаются у 8–15 % пациентов [9] в виде хориоретинита, катаракты, атрофии диска зрительного нерва, увеита и помутнение хрусталика [4]. Со стороны желудочно-кишечного тракта возможно развитие энтероколита. При отсутствии клинической картины ЦМВИ у новорожденных у 10–15 % таких детей возможно развитие так называемых поздних проявлений в виде нейросенсорной глухоты, трудностей в обучении [2].

Из-за разнообразия клинических проявлений ЦМВИ и схожести симптомов с рядом других инфекций, постановка диагноза возможна лишь при лабораторном подтверждении наличия ДНК вируса или антител к нему в биологических жидкостях ребенка. Чаще всего исследуют кровь, мочу, слюну и спинномозговую жидкость.

Специфическую терапию ЦМВИ у детей первых месяцев жизни проводят при наличии тяжелого поражения органов и систем, включая неврологические проявления, тугоухость, хориоретинит, холестатический гепатит, супрессию костного мозга (анемия, нейтропения, тромбоцитопения), тяжелые поражения ЖКТ, пневмонию или обострение БЛД, сепсис [5, 10]. Для парентерального введения используют ганцикловир (в дозе 6 мг/кг 2 раза в сутки внутривенно), перорально назначается валганцикловир (16 мг/кг 2 раза в сутки внутрь). Ввиду выраженной токсичности препаратов (миелотоксичность, канцерогенный эффект, токсическое действие на половые железы), данные препараты назначаются строго по решению консилиума [7]. Длительность терапии зависит от динамики клинических симптомов и вирусной нагрузки, составляет от 2–3 недель до 8 недель, в среднем 4–6 недель [5, 7]. Ввиду большей биодоступности, менее выраженной токсичности и доступности приема препарата в домашних условиях в настоящее время предпочтение отдается применению валганцикловира [7]. Возможно назначение гипериммунного глобулина, содержащего анти-ЦМВ-антитела, хотя в некоторых странах принято относить противоцитомегаловирусный иммуноглобулин к средствам специфической профилактики ЦМВИ, но не к средствам терапии уже развившейся инфекции.

Цель работы – представить клинические случаи течения приобретенной ЦМВИ у доношенного и недоношенного ребенка на фоне некомпетентности иммунной системы в сочетании с другими возбудителями. Повысить настороженность врачей к приобретенной ЦМВИ у данной группы пациентов.

Материалы и методы исследования. Проведен ретроспективный анализ медицинских карт стационарных пациентов, анализ данных литературы по изучаемой проблеме.

Результаты исследования и их обсуждение. *Клинический случай приобретенной ЦМВИ у недоношенного ребенка.* Ребенок от пятой беременности (первая и вторая беременности закончились срочными родами, третья – медицинский аборт, четвертая – самопроизвольный выкидыш в сроке 16 недель). Беременность протекала на фоне неоднократной угрозы прерывания, гиперферментемии, кольпита. Роды преждевременные, оперативные, в сроке 29 недель гестации (преждевременный разрыв плодных оболочек). Вес ребенка при рождении 1340 грамм, оценка по шкале Апгар 7/8 баллов. Быстрое прогрессирование клиники респираторного дистресс-синдрома в первые минуты жизни потребовало проведения ИВЛ и введения куросурфа. У ребенка отмечалась потребность продленной ИВЛ с серозно-гнойным отделяемым при санации из трахеобронхиального дерева, в кардиотонической терапии. Попытки раннего начала энтерального кормления оказались неудачными ввиду появления срыгивания и вздутия живота. С первого дня жизни ребенок находился на искусственном вскармливании. На третий день жизни однократно случился эпизод клонических судорог с купированием диазепама, в динамике судороги не повторялись. При рождении у ребенка отмечался лейкоцитоз с выраженным сдвигом формулы влево (палочкоядерные нейтрофилы до 28 %), после 48 часов жизни высокий уровень прокальцитонина (до 77,1 нг/мл). При проведении ультразвукового исследования органов брюшной полости на третий день жизни выявлены признаки воспалительных изменений в кишечнике и признаки асцита. На рентгенограмме органов грудной клетки признаки *интерстициального отека*. Посев крови, взятый в первый день жизни, был стерилен. По совокупности вышеперечисленных клинико-лабораторных данных выставлен диагноз врожденного сепсиса. В возрасте 1 месяца и 2-х дней при проведении ЭХО-КГ диагносцирован врожденный порок сердца: гемодинамически значимый артериальный проток (3,2 мм), после неэффективного трехдневного курса консервативной терапии парацетамолом проведено клипирование артериального протока. По результатам неонатального скрининга обнаружена фенилкетонурия и назначено лечебное питание (смесь «Афенилак»). В два месяца жизни на основании клинической картины (сохранение ДН, кислородо-зависимости), результатов рентгенограммы грудной клетки, осмотра пульмонолога выставлен диагноз бронхолегочной дисплазии, новая форма средней степени тяжести и назначена терапия в соответствии с клиническими протоколами. В возрасте 20 и 52 дней жизни с целью купирования анемического синдрома ребенку дважды

проводилась гемотрансфузия отмытыми лейкофильтрованными эритроцитами. На третий день жизни в рамках обследования согласно клиническим протоколам взят анализ крови методом ПЦР на TORCH инфекции, ДНК ЦМВ не выявлено. В 2 месяца жизни при повторном обследовании в крови, моче и слюне у ребенка выявлена ДНК ЦМВ, и у ребенка повторно отмечались воспалительные изменения в гемограмме в виде лейкоцитоза до 45×10^9/л, палочкоядерного сдвига до 12 %, лабораторные признаки анемии, СРБ в пределах нормы, уровень иммуноглобулина G – 5,4 г/л. Развернутой иммунограммы не проводилось. В анализах мочи периодически отмечалась оксалатурия без воспалительных изменений. При проведении ультразвукового исследования органов брюшной полости определялось расширение чашечно-лоханочной системы (ЧЛС) обеих почек, пограничные размеры селезенки, по данным нейросонографии – признаки незрелости и перивентрикулярного отека.

Учитывая срок гестации (29 недель) ребенок неоднократно осматривался офтальмологом. В возрасте 2-х месяцев выявлена ретинопатия недоношенных, 2 стадия, II зоны, активная фаза обоих глаз. В динамике в 2 месяца и 3 недели офтальмологом обнаружены признаки начинающейся катаракты обоих глаз. В 3 месяца диагносцирована катаракта, иридоциклит и задний увеит обоих глаз. В результате проведенной терапии левофлоксацином, тропикамидом в виде инстилляций в оба глаза, дексаметазон парабульбарно, затем в виде инстилляций явления иридоциклита ушли, но сохранялись катаракта и задний увеит. Формирование катаракты, иридоциклита и заднего увеита происходило при выявлении ЦМВ в биологических средах ребенка, до этого характерных изменений со стороны органа зрения не отмечалось. Формирование катаракты можно рассматривать, как следствие обменных нарушений при фенилкетонурии, увеит ассоциируется именно с ЦМВИ, что и было подтверждено консилиумом врачей-офтальмологов.

Учитывая анамнез (29 недель гестации, сепсис, характерный для неонатального периода, поражение органа зрения (сформировавшаяся катаракта, появление иридоциклита, заднего увеита обоих глаз, выявления ДНК ЦМВ в крови, слюне и моче у ребенка после 2-х месяцев жизни при отрицательном результате ПЦР крови на ЦМВ на 3-й день жизни) выставлен диагноз приобретенной постнатальной ЦМВИ. Назначена терапия валганцикловиром в стандартной дозе на 2 месяца с последующей коррекцией по результатам контрольных обследований (количественная ПЦР на ЦМВ моча. слюна, кровь). На фоне терапии валганцикловиром изменений в анализах крови не выявлено. Ребенок выписан домой в возрасте 3 месяца и 1 неделя на диспансерное наблюдение врача-инфекциониста и врача-офтальмолога с рекомендациями продолжить терапию валганцикловиром до 5 месяцев и рассмотрение хирургического лечения катаракты после купирования репликации ЦМВ.

Клинический случай приобретенной постнатальной ЦМВИ у доношенного ребенка. Ребенок от 1 беременности, протекавшей без особенностей, 1 срочных родов через естественные родовые пути. Вес при рождении 3550 грамм. Состояние при рождении тяжелое за счет внутриутробного инфицирования, дыхательной недостаточности, анемии тяжелой степени, тромбоцитопении, гипокоагуляции. В брюшной полости по УЗИ большое количество экссудата. Ребенок находился в отделении реанимации, ИВЛ первые 4 дня жизни. В общем анализе крови в первые недели жизни анемия тяжелой степени (снижение гемоглобина до 60 г/л), тромбоцитопения (минимальное количество тромбоцитов 4×10^9/л), лейкоцитоз до 50×10^9/л, выраженный сдвиг формулы влево за счет палочкоядерных форм (до 34 %), в биохимических анализах крови значительное повышение маркеров воспаления (СРБ до 84 мг/л, прокальцитонин до 29 нг/мл), выраженная гиперферментемия (АСТ до 348 ЕД/л, АЛТ до 1180 ЕД/л), холестаз (повышение прямого билирубина до 52 % от общего). В коагулограмме выраженные признаки гипокоагуляции. Иммунологическое обследование, проведенное в две недели жизни ребенка, имело следующие показатели: В-лимфоциты (CD3-CD19+) – 13,6 % или $1{,}008\times10^9$; Т-лимфоциты (CD3+CD19-) – 70,2 % или $5{,}202\times10^9$; Т-хелперы (CD3+CD4+) – 52 % или $3{,}853\times10^9$, Т-цитотоксические (CD3+CD8+) – 19,8 % или $1{,}467\times10^9$, индекс соотношения Тх/Тц – 2,63; NK-клетки (CD3-CD16+56+) – 11.9 % или $0{,}882\times10^9$; T-NK-клетки (CD3+CD16+56+) – 0,3 % или

$0{,}022\times10^9$; лейкоцитарные «ворота» – 95,7 %. По результатам иммунограммы данных за врожденный дефект иммунной системы не выявлено.

В посеве крови на стерильность, взятом в первые сутки жизни, и в моче выявлен массивный рост Candida tropicalis. При проведении ультразвукового исследования органов брюшной полости признаки гепатоспленомегалии, выраженное количество свободной жидкости в брюшной полости и в проекции малого таза, гидроторакс справа. При осмотре окулистом патологии на глазном дне не выявлено, аудиологический скрининг пройден с двух сторон (слух в норме).

По совокупности клинико-лабораторных данных выставлен диагноз: врожденный сепсис уточненный (Candida tropicalis). Врожденная двусторонняя пневмония. Гидроторакс справа. Хилоперитонеум. Анемия тяжелой степени. Коагулопатия потребления. Холестатический гепатит.

Лечение проводилось согласно клиническим протоколам, выполнялся лапароцентез и дренирование брюшной полости. В первый месяц жизни проводились неоднократные гемотрансфузии отмытых лейкоредуцированных эритроцитов, тромбоцитов, свежезамороженной плазмы, альбумина. Ребенок находился на искусственном вскармливании и грудное молоко не получал.

В возрасте 3-х недель проведено исследование крови методом ПЦР на ЦМВ – ДНК вируса не обнаружено. При повторном исследовании крови и мочи в возрасте 1 месяц и 2 недели выявлен ДНК ЦМВ в крови, моче и слюне ребенка.

В клинической картине развития заболевания у данного ребенка интересным является факт диагностирования при проведении МРТ шейного отдела позвоночника спондиллита, дисцита С2-С3, С5-С6 позвонков с формированием углового кифоза и компрессией спинного мозга (в динамике купирована) на уровне С2-С3 с интрадуральным и паравертебрально-вентральным натечником. Поводом для проведения данного обследования послужила явная болезненность при осмотре ребенка в области шеи и отсутствие активных движений в шейном отделе позвоночника (в 2 месяца ребенок не пытался поднять голову, а при пассивном сгибании головы к грудной клетке выражал явное беспокойство криком и болезненной гримасой). Принято решение в консервативной терапии данной патологии путем фиксации воротником Шанца, что при повторном проведении МРТ показало хорошую положительную динамику в виде купирования отека и болевого синдрома.

По совокупности клинико-лабораторных данных (врожденный кандидозный сепсис в неонатальном периоде, холестатический гепатит, неоднократные гемотрансфузии в первые недели жизни, отрицательный ПЦР крови на ЦМВ в 3 недели жизни, обнаружение ДНК ЦМВ в крови, слюне и моче в возрасте 1 месяца и 2-х недель жизни) выставлен диагноз приобретенной постнатальной ЦМВИ. С учетом тяжести клинико-лабораторных данных назначена терапия ганцикловиром в течение 3-х недель с последующим переводом на валганцикловир внутрь до 6 месяцев. В результате проводимой терапии уже через две недели нормализовались показатели печеночных ферментов и прямого билирубина, побочных эффектов этиотропной терапии со стороны общего анализа крови и уровня мочевины и креатинина не отмечалось.

Обсуждение. Таким образом, при анализе данных клинических случаев приобретенной постнатальной ЦМВИ выявлено следующее: оба ребенка имели иммуносупрессию (в первом случае врожденный сепсис неуточненный и недоношенность 29 недель, во втором случае – врожденный кандидозный сепсис), в обоих случаях неоднократно проводились гемотрансфузии препаратами крови и плазмы крови. Факт передачи ЦМВ ребенку от матери через грудное молоко исключен, так как дети были на искусственном вскармливании с рождения, ввиду тяжелого состояния новорожденных и отсутствия должной лактации у матерей. Развитие приобретенной постнатальной ЦМВИ можно связать с инфицированием при проведении гемотрансфузии на фоне иммунодефицитного состояния, при этом использование лейкоредуцированных препаратов крови не исключает полностью риск передачи ЦМВ, так как вирус сохраняется в плазме крови.

Заключение. Обзор данных клинических случаев еще раз подтверждает актуальность не только врожденной, но и приобретенной ЦМВИ (как инфекции – оппортуниста) у детей первых месяцев жизни, находящихся в группах риска по развитию иммуносупрессии и имеющих вероятность инфицирования (в первую очередь гемотрансфузии и грудное молоко). Учитывая неспецифичность и разнородность клинических проявлений ЦМВИ, особенно у детей с сопутствующими инфекциями, заболеваниями, недоношенностью, существует высокий риск позднего выявления возбудителя и несвоевременного назначения терапиии. Настороженность врачей у данной группы пациентов позволит своевременно провести необходимое обследование и решить вопрос назначения этиотропной терапии.

Литература

1. Хунафина, Д.Х. Цитомегаловирусная инфекция: клинический случай / Д.Х. Хунафина, А.Т. Галиева, Э.Я. Агадуллина // Медицинский вестник Башкортостана. – 2011. – Режим доступа: https://cyberleninka.ru/article/n/tsitomegalovirusnaya-infektsiya.
2. Хаертынов, Х.С. Особенности иммунитета у новорожденных детей с локализованными и генерализованными формами бактериальных инфекций / Х.С. Хаертынов [и др.] // Российский вестник перинатологии и педиатрии. – 2015. – Т. 60. – № 5. – С. 168–173.
3. Савенкова, М.С. «Подводные камни» иммунной системы детей раннего возраста и проблемы питания: какая взаимосвязь? / М.С. Савенкова // Вопросы и ответы. –2024. – № 6 (27). – С. 10–15.4
4. Кирилочев, О.К., Кибирова, А.И., Каширская, Е.И. Современное состояние проблемы цитомегаловирусной инфекции у новорожденных / О.К. Кирилочев, А.И. Кибирова, Е.И. Каширская // Клиническая медицина. – 2015. – Режим доступа: https://cyberleninka.ru/article/n/sovremennoe-sostoyanie-problemy-tsitomegalovirusnoy-infektsii-u-novorozhdennyh.
5. Панченко, А.С. Особенности течения постнатальной цитомегаловирусной инфекции у доношенных детей: наблюдения из клинической практики / А.С. Панченко [и др.] // РМЖ. Мать и дитя. – 2023. – Т. 6. – № 2. – С. 206–214. – Режим доступа: doi:10.32364/2618-8430-2023-6-2-206-214.
6. Lanzieri, T.M. Breast milk–acquired cytomegalovirus infection and disease in VLBW and premature infants / T.M. Lanzieri, S.C. Dollard, C.D. Josephson [et al.] // Pediatrics. – 2013. – Vol. 131. – № 6. – P. 1937–1945.
7. Нароган, М.В. Постнатальная цитомегаловирусная инфекция у недоношенных детей / М.В. Нароган, Ю.В. Саханова, Н.К. Голова, И.И. Рюмина // Неонатология: новости, мнения, обучение. – 2023. – Т. 11. – № 2. – С. 58–66. – Режим доступа: https://doi.org/10.33029/2308-2402-2023-11-2-58-66.
8. Mabilangan, C. Transfusion-transmitted and community-acquired cytomegalovirus infection in seronegative solid organ transplant recipients receiving seronegative donor organs / C. Mabilangan, C. Burton, S. Nahirniak [et al.] // Am J Transplant. – 2020. – Vol. 20. – № 12. – P. 3509–3519.
9. Холоднова, Н.В. Современный взгляд на проблему врожденной цитомегаловирусной инфекции: диагностика, лечение и профилактика / Н.В. Холоднова [и др.] // Детские инфекции. – 2019. – Т. 18. – № 4. – С. 56–63. – Режим доступа: https://doi.org/10.22627/2072-8107-2019-18-4-56-63.
10. Алгоритм выбора терапии врожденной цитомегаловирусной инфекции: инструкция по применению № 216-1213: утв. М-вом здравоохранения Респ. Беларусь 27.12.2013 / сост.: Т.А. Артемчик, Г.А. Шишко, А. А. Астапов, Л.П. Казачкова, Т.И. Лисицкая, Н.И. Рожновская. – Минск, 2013. – 5 с.

CLINICAL CASES REVIEW OF POSTNATAL NON-CONGENITAL CMV INFECTION IN A FULL-TERM AND PREMATURE CHILD

Krivenok D.V.[1], Artemchik T.A.[2], Simachenko O.V.[2], Romanova O.N.[2]

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

Human cytomegalovirus is the leading cause of congenital and acquired viral infections in newborns. While acquired infection is often asymptomatic in most newborns, immunocompromised ones are at an increased risk for severe manifestations. In this review the authors presented the clinical cases of severe postnatal acquired cytomegalovirus infection as an opportunist. Clinical manifestations of the infection in full-term and premature newborns with underlying immunodeficiency caused with other infections are described. Management of such patients and diagnostic issues that can occur are outlined. The importance of early diagnosis and proper treatment of acquired CMV in infants with immunosuppression are highlighted. It's necessary to increase awareness about postnatally acquired CMV infection in such patients,

because of its highly heterogeneous and nonspecific clinical presentation, which may result in an incorrect, delayed, or concealed diagnosis and treatment

Keywords: newborn, preterm, perinatal infection, acquired cytomegalovirus infection, cytomegalovirus, case report.

Поступила 15.09.2025

УДК 616.151.5-07-053.31
https://doi.org/10.63030/2307-4795/2025.18.P.17

КЛИНИЧЕСКАЯ ЗНАЧИМОСТЬ ТРОМБОЭЛАСТОГРАФИЧЕСКОГО ТЕСТА С ГЕПАРИНАЗОЙ В ИНТЕГРИРОВАННОЙ ОЦЕНКЕ НЕОНАТАЛЬНОГО ГЕМОСТАЗА

Лемешко Ю.И.[1, 2], Сущевский А.Б.[2]

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

Резюме. Интегрированная оценка неонатального гемостаза необходима для оказания медицинской помощи новорожденным детям. С целью определения клинической значимости использования теста с гепариназой проведено проспективное комплексное обследование новорожденных с патологией перинатального периода. По результатам стандартного теста с каолином установлены статистически значимые различия по времени реакции, времени и скорости образования сгустка, максимальной амплитуде, коагуляционному индексу, динамическому индексу тромбоцитов. По данным теста с гепариназой выявлены статистически значимые корреляционные связи между применением гепарина и временем реакции, максимальной амплитудой, динамическим индексом тромбоцитов. Применение теста с гепариназой – перспективная методика оценки гемостаза у новорожденных детей, получающих гепарин с целью профилактики катетер-ассоциированного тромбоза.

Ключевые слова: тромбоэластография, тест с гепариназой, гемостаз, новорожденный ребенок.

Введение. Различные перинатальные факторы оказывают влияние на состояние неонатального гемостаза, что может приводить к развитию тромботических и геморрагических осложнений [1, 2, 3, 4]. В клинической практике для принятия решения о необходимости проведения трансфузионной терапии используются лабораторные тесты, характеризующие отдельные составляющие гемостаза [5, 6]. По данным ВОЗ, в 60–70 % случаев правильный клинический диагноз устанавливается на основании данных, полученных при помощи лабораторных методов диагностики. В 65 % случаев результаты лабораторных исследований, выполненных по неотложным показаниям, приводят к изменению тактики лечения [5]. Современные гематологические анализаторы позволяют оценить не только общее число тромбоцитов (PLT, 10^9/л), но и тромбокрит (PCT, %), средний объем тромбоцита (MPV, фл,), ширину распределения тромбоцитов по объему (PDW, %), количество больших тромбоцитов (P-LCR, %), что необходимо для более полного представления о состоянии тромбоцитарного гемостаза. Автоматические анализаторы коагуляции позволяют оценить плазменное звено гемостаза с оценкой таких показателей, как активированное частичное тромбопластиновое время (АЧТВ, с); показатель, стандартизирующий АЧТВ (R), международное нормализованное отношение (МНО), тромбиновое время (ТВ, с), концентрацию фибриногена. Для интегральной оценки гемостаза применяется метод тромбоэластографии, который позволяет оценивать кинетику всех стадий формирования тромба с учетом как плазменных, так и клеточных компонентов гемостаза [7, 8]. Основными показателями для оценки неонатального гемостаза, которые

используются для описания тромбоэластограммы являются: время реакции (R, мин), время образования сгустка (K, мин), скорость образования сгустка (Angel, градус), максимальная амплитуда (MA, мм). Эти показатели отражают динамику тромбообразования. Интерес представляют также коагуляционный индекс (CI), отражающий направленность изменений гемостаза и степень их компенсации, и динамический индекс тромбоцитов (TPI), отражающий функциональное состояние тромбоцитов. При выполнении тромбоэластографии применяются различные тесты: стандартный коагулологический тест с каолином; тест на агрегацию тромбоцитов, тест на функциональный фибриноген, тест с гепариназой [9, 10]. Основной областью применения теста с гепариназой является оценка эффективности антикоагулянтной терапии гепарином, низкомолекулярным гепарином.

При оказании медицинской помощи новорожденным детям с патологией перинатального периода для профилактики катетер-ассоциированного тромбоза применяется гепарин. Учитывая антикоагулянтное (угнетает II, IX, X, XI, XII факторы свертывания) и антиагрегантное действия гепарина, оценка неонатального гемостаза с применением стандартных лабораторных тестов и стандартного тромбоэластографического теста с каолином может давать искаженные результаты. Перспективной методикой интегрированной оценки системы гемостаза у таких пациентов является применение тромбоэластографического теста с гепариназой.

Цель работы – определение клинической значимости применения теста с гепариназой для интегрированной оценки гемостаза у новорожденных детей с патологией перинатального периода.

Материалы и методы. В обсервационное проспективное когортное исследование были включены 65 новорожденных ребенка с патологией перинатального периода, медицинская помощь которым оказывалась в отделении анестезиологии и реанимации для новорожденных детей с палатой интенсивной терапии учреждения здравоохранения «5-я городская клиническая больница» г. Минска с января по июль 2025 года. Проведение исследования было одобрено независимым этическим комитетом при учреждении образования «Белорусский государственный медицинский университет». От законных представителей всех детей было получено письменное добровольное информированное согласие. Были проанализированы данные медицинских карт стационарных пациентов, результаты клинико-лабораторных и инструментальных методов исследования. Гематологические исследования выполнены на автоматическом анализаторе Sysmex XN-3000 (Япония), автоматическом анализаторе коагуляции Sysmex CS-2400i (Япония), тромбоэластографе IMPROCLOT T 400 (Китай).

Основным методом лабораторного исследования являлся метод тромбоэластографии с применением стандартного коагулологического теста и теста с гепариназой «w/Heparinase». Для стандартизации преаналитического этапа использовали цельную венозную кровь, собранную в одноразовые стандартные системы для сбора образцов крови с антикоагулянтом цитратом натрия 3,8 % (в соотношении 1:9) объемом 0,5 мл и 1,3 мл. Стандартный тромбоэластографический тест выполнялся с использованием каолина. Рекальцификация осуществлялась хлоридом кальция в концентрации 0,2 моль/л. При выполнении теста с гепариназой образец крови с добавлением каолина и цитрата натрия помещался в стандартную чашку для образцов и чашку для образцов с гепариназой. Анализировались значения R, K, Angel, MA, CI, TPI в обеих пробах. Время от забора крови до выполнения исследования не превышало 20 мин.

Статистическая обработка данных проводилась с использованием программного обеспечения Analyse-it (Analyse-it Software, Ltd., Великобритания). Количественные данные с нормальным распределением представлялись в виде среднего арифметического значения и стандартного отклонения; с распределением, отличным от нормального, в виде медианы минимального и максимального значений. Проводился однофакторный дисперсионный анализ. При сравнении количественных данных, имеющих нормальное распределение, использовали t-критерий Стьюдента; не имеющих нормального распределения – U-критерий Манна – Уитни. Для оценки корреляционных взаимосвязей между количественными признаками применялся коэффициент корреляции Пирсона. Статистическим уровнем значимости принят уровень $p<0,05$.

Результаты и их обсуждение. Критериями включения в исследование являлись: отсутствие клинических проявлений геморрагического синдрома; выполнение исследования системы гемостаза в первые 72 часа жизни, наличие письменного информированного добровольного согласия законных представителей на участие ребенка в исследовании. Критерии исключения: клинические проявления геморрагического синдрома, исследование системы гемостаза в возрасте более 72 часов жизни, прием матерью во время беременности низкомолекулярных гепаринов. Для сравнительной оценки новорожденные дети были разделены на 2 группы. Основную группу составили 23 новорожденных ребенка, в контрольную группу вошли 42 новорожденных ребенка. У детей основной группы с целью профилактики катетер-ассоциированного тромбоза использовался раствор гепарина для внутривенного и подкожного введения (5000 МЕ/мл), в контрольной группе гепарин не применялся. Распределение по основным нозологическим формам представлено в таблице 1.

Таблица 1 – Распределение новорожденных детей по нозологическим формам

Нозологическая форма по МКБ-10	Группы	
	Основная группа, n=23	Контрольная группа, n=42
Врожденная пневмония, Р23, n (%)	13 (56,5)	4 (9,5)
Бактериальный сепсис новорожденного, Р36, n (%)	1 (5)	–
Инфекция, специфичная для пери натального периода неуточненная, Р39.9, n (%)	6 (30)	27 (64)
Тяжелая асфиксия при рождении, Р 21.0, n (%)	1 (5)	–
Средняя и умеренная асфиксия при рождении, Р21.1, n (%)	1 (5)	2 (4,8)
Транзиторное тахипноэ у новорожденного, Р22.1, n (%)	–	4 (9,5)
Синдром дыхательного расстройства у новорожденного, Р22.0, n (%)	2 (10)	5 (11,9)

При межгрупповом сравнении были выявлены статистически значимые различия по гестационному возрасту, массе тела при рождении, способу родоразрешения. Для пациентов основной группы по сравнению с контрольной группой характерен меньший срок гестации при рождении (p=0,0001), более низкая масса тела при рождении (p=0,015), оперативный способ родоразрешения (p=0,017). Полученные данные приведены в таблице 2.

Таблица 2 – Распределение новорожденных детей по гестационному возрасту, массе тела при рождении, способу родоразрешения

Параметры	Группы		p
	Основная группа, n=23	Контрольная группа, n=42	
Гестационный возраст, дни	269 (176; 288)	283 (263; 295)	0,0001
Масса тела при рождении, г	3315 (615; 5170)	3610 (2670; 4190)	0,015
Оперативный способ родоразрешения, n, %	11 (55)	10 (23,8)	0,017

На основании сравнительного анализа тромбоцитарных показателей в общем анализе крови было выявлено статистически значимое различие между детьми основной и контрольной групп по общему количеству тромбоцитов. Для детей основной группы

характерен более низкий уровень тромбоцитов (p=0,0033). При сравнении ширины распределения тромбоцитов по объему и среднего объема тромбоцита статистически значимых различий выявлено не было. Полученные данные представлены в таблице 3.

Таблица 3 – Тромбоцитарные показатели общего анализа крови у детей обследованных групп

Показатель	Группы		p
	Основная группа, n=23	Контрольная группа, n=42	
PLT, $x10^9$/л	217 (52; 336)	273 (146; 416)	0,003
MPV, фл	9,9 (6,6; 12,1)	9,9 (8,8; 11,4)	0,975
PDW, %	10,2 (8,8; 12,2)	10,6 (9,0; 16,3)	0,063

Были проанализированы данные коагулограммы у обследованных детей. Для детей основной группы характерны статистически значимые различия в пользу гипокоагуляции по таким показателям, как АЧТВ (p<0,0001), R /АЧТВ (p<0,0001), МНО (p<0,0001), уровень фибриногена (p<0,0001). Данные представлены в таблице 4.

Таблица 4 –Показатели коагулограммы у детей обследованных групп

Показатель	Группы		p
	Основная группа, n=23	Контрольная группа, n=42	
АЧТВ, с	58,6 (36,8; 137,1)	38,6 (23; 66,6)	<0,0001
Ratio АЧТВ	2,1 (1,2; 4,9)	1,3 (0,8; 2,6)	<0,0001
МНО	1,6 (1,2; 3)	1,2 (1,9; 1,7)	<0,0001
Фибриноген, г/л	1,4 (0,4; 2,7)	2,61 (1,2; 4,1)	<0,0001

Для интегрированной оценки гемостаза проанализированы показатели стандартного тромбоэластографического теста с каолином. При межгрупповом сравнении выявлены статистически значимые различия по показателям, характеризующим фазы инициации (R) амплификации (K), пропагации (Angel), функцию тромбоцитов (MA), коэффициенту коагуляции (CI) и динамическому индексу тромбоцитов (TPI). Полученные данные представлены в таблице 5.

Таблица 5 – Показатели стандартного тромбоэластографического теста с каолином у детей обследованных групп

Показатель	Группы		p
	Основная группа, n=23	Контрольная группа, n=42	
R, с	384 (156; 5400)	327 (126; 528)	0,001
K, мин	1,9 (0; 12,3)	1,65 (1,1; 3,3)	0,002
Angel, градус	66,3 (0; 74,3)	68,5 (57,1; 75,1)	0,001
MA, мм	57,3 (0; 64,9)	63,0 (46,0; 65,8)	0,0003
TPI	39,1 (0; 72,6)	50,3 (12,9; 85,8)	0,001
CI	-0,2 (-28,7; 3,4)	0,5 (-2,4; 3,3)	0,0003

Учитывая отсутствие клинических и инструментальных данных в пользу геморрагического синдрома на фоне лабораторных признаков гипокоагуляции, а также

антикоагулянтное и антиагрегантное действия гепарина, детям основной группы выполнен тромбоэластографический тест с гепариназой с целью интегрированной оценки состояния системы гемостаза. Полученные результаты указывают на статистически значимые различия между показателями тромбоэластографического теста с каолином и гепариназой у детей основной группы, характеризующими фазы инициации, пропагации, функцию тромбоцитов, коэффициент коагуляции и динамический индекс тромбоцитов. Полученные данные отражены в таблице 6.

Таблица 6 – Сравнительная характеристика показателей стандартного тромбоэластографического теста с каолином и гепариназой у детей основной группы

Показатели	ТЭГ с каолином	ТЭГ с гепариназой	p
R, с	384 (156; 5400)	342 (180; 582)	0,016
K, мин	1,9 (0; 12,3)	1,5 (0,9; 7,4)	0,169
Angel, градус	66,3 (0; 74,3)	70,1 (40,7; 77,3)	0,019
MA, мм	57,3 (0; 64,9)	63,3 (28,9; 68,8)	0,015
TPI	39,1 (0; 72,6)	61,1 (3,5; 106,6)	0,034
CI	-0,2 (-28,7; 3,4)	0,8 (-8; 3,5)	0,015

Для выявления корреляции между показателями тромбоэластографического теста с каолином и теста с гепариназой у детей основной группы, связанной с применением гепарина, был рассчитан коэффициент корреляции Пирсона. В результате выявлена статистически значимая корреляция между показателями R, MA, TPI, что указывает на влияние гепарина, применяемого для профилактики катетер-ассоциированного тромбоза у новорожденных с патологией перинатального периода, на оценку состояния неонатального гемостаза. Данные представлены на рисунках 1–3.

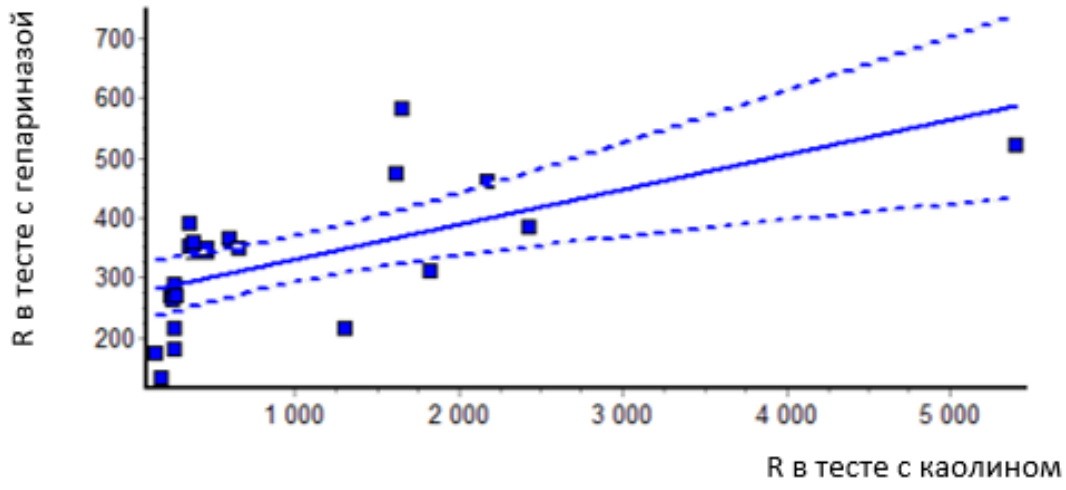


Рисунок 1 – Корреляция между показателем R в тромбоэластографическом тесте с каолином и тесте с гепариназой. R=0,62; p=0,002

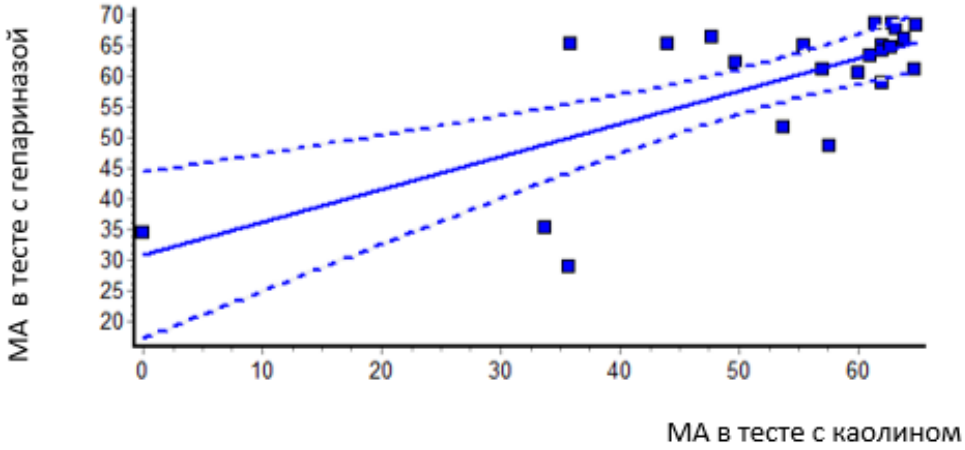


Рисунок 2 – Корреляция между показателем MA в тромбоэластографическом тесте с каолином и тесте с гепариназой. R=0,70; p=0,0002

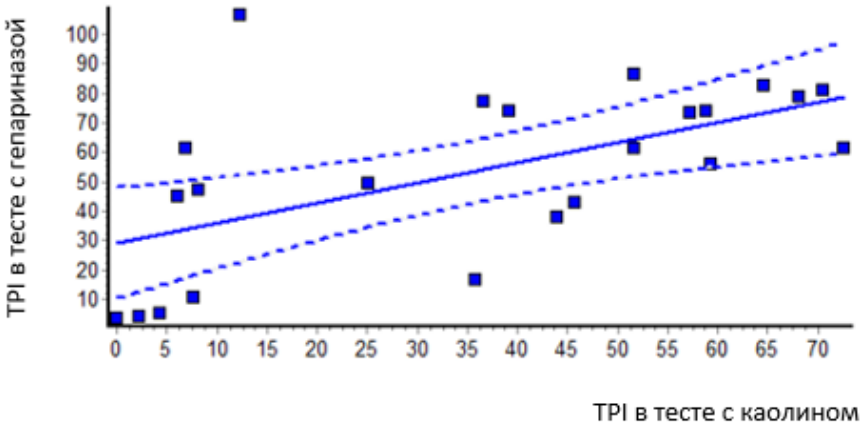


Рисунок 3 – Корреляция между показателем TPI в тромбоэластографическом тесте с каолином и тесте с гепариназой. R=0,58; p=0,004

Заключение. Проведенное исследование свидетельствует о том, что применение тромбоэластографического теста с гепариназой представляет собой перспективную методику интегрированной оценки неонатального гемостаза как диагностический ориентир для назначения трансфузионной терапии. Основной категорией новорожденных являются дети с патологией перинатального периода, у которых с целью профилактики катетер-ассоциированного тромбоза применяется гепарин.

Литература

1. Manzoni, F. Viscoelastic coagulation testing in Neonatal Intensive Care Units: advantages and pitfalls in clinical practice / F. Manzoni, G. Raffaeli, V. Cortesi [et al. // Blood Transfus. – 2023. – Vol 21. – № 6. – P. 538–548. – https://doi.org/10.2450/2023.0203-22.

2. Голуб, И.Е. Влияние тяжелой асфиксии в родах на систему гемостаза у новорожденных в течении первого часа жизни / И.Е. Голуб, А.А. Зарубин, Н.И. Михеева [и др.] / Общая реаниматология. – 2017. – Т. 13. – № 1. – С. 17–23. – https://doi.org/10.15360/1813-9779-2017-1-17-23.

3. 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.

4. Raffaeli, G. Thromboelastographic profiles of healthy very low birthweight infants serially during their first month / G. Raffaeli, A. Tripodi, G. Cavallaro [et al.] // Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed. – 2020. – Vol. 105. – № 4. – P. 412–418. – https://doi.org/10.1136/archdischild-2019-317860.

5. Ройтман, Е.В. Know-how лабораторной диагностики состояния системы свертывания крови / Е.В. Ройтман // Российский журнал детской гематологии и онкологии. – 2015. – Т. 2. – № 1. – С. 27–35. – https://doi.org/10.17650/2311-1267-2015-1-27-35.

6. Gorio, C. Hemostasis Laboratory Diagnostics in Newborns / C. Gorio, AC. Molinari, T. Martini [et al.] // J Clin Med. – 2025. – Vol. 14. – № 14. – P. 5068. – https://doi.org/10.3390/jcm14145068.

7. Буланов А.Ю. Тромбоэластография: клиническая значимость теста на функциональный фибриноген / А.Ю. Буланов, К.В. Яцков, Е.Л. Буланова, Н.В. Доброва // Вестник интенсивной терапии – 2017. – № 1. – С. 5–11. – https://doi.org/10.21320/1818-474X-2017-1-5-11.

8. Кузьменко, Г.Н. Сравнительная характеристика гемостатического потенциала в пуповинной крови и в крови у недоношенных и доношенных новорожденных после рождения по данным тромбоэластографии / Г.Н. Кузьменко, И.Г. Попова, С.Б. Назаров [и др.] / Клиническая лабораторная диагностика – 2018. – Т. 63. – № 9. – С. 553–556. – https://doi.org/10.18821/0869-2084-2018-63-9-553-556.

9. Raffaeli, G. Optimizing fresh-frozen plasma transfusion in surgical neonates through thromboelastography: a quality improvement study / G. Raffaeli, N. Pesenti, G. Cavallaro [et al.] // Eur J Pediatr. – 2022. – Vol. 181. – № 5. – P. 2173–2182. – https://doi.org/10.1007/s00431-022-04427-6.

10. Черкасова, С.В. Оценка состояния гемостаза у новорожденных детей при некротизирующем энтероколите / С.В. Черкасова, О.Л. Чугунова, С.Н. Черкасова [и др.] // Человек и его здоровье. – 2019. – № 4. – С. 31–38. – https://doi.org/1010.21626/vestnik/2019-4/04.

CLINICAL SIGNIFICANCE OF THE HEPARINASE THROMBOELASTOGRAPHIC TEST IN THE INTEGRATED ASSESSMENT OF NEONATAL HEMOSTASIS

Lemeshko Yu.I.[1, 2], Suschevsky A.B.[2]

[1] Belarusian State Medical University,
[2] Health care institution «5th City Clinical Hospital»,
Minsk, Republic of Belarus

Integrated assessment of neonatal hemostasis is necessary for providing medical care to newborns. A prospective comprehensive examination of newborns with perinatal pathology was conducted to determine the clinical significance of using the heparinase test. The results of the standard kaolin test revealed statistically significant differences in reaction time, clot formation time and rate, maximum amplitude, coagulation index, and dynamic platelet index. The heparinase test revealed statistically significant correlations between the use of heparin and reaction time, maximum amplitude, and dynamic platelet index. The use of the heparinase test is a promising method for assessing hemostasis in newborns receiving heparin for the prevention of catheter-associated thrombosis.

Keywords: thromboelastography, heparinase test, hemostasis, newborn.

Поступила 22.09.2025

УДК 616.9:578.822.2-053.1-053.32
https://doi.org/10.63030/2307-4795/2025.18.P.18

ВРОЖДЕННАЯ ПАРВОВИРУСНАЯ ИНФЕКЦИЯ У НЕДОНОШЕННОГО НОВОРОЖДЕННОГО РЕБЕНКА (КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ)

Лемешко Ю.И.[1, 2], Сущевский А.Б.[2], Дегтярева Е.В.[2], Кузьмина А.А.[2], Трофимов А.И.[2]

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

Резюме. Риск развития врожденной парвовирусной инфекции составляет 17–33 %. Парвовирус В 19 обладает тропностью к активно делящимся клеткам: эритробластам, мегакариоцитам, макрофагам, эндотелиальным клеткам, гепатоцитам, миокардиоцитам, клеткам трофобласта. Клиническими проявлениями являются выраженная анемия, тромбоцитопения, нейтропения, панцитопения, водянка плода, полиорганная дисфункция. Для исключения/верификации врожденной парвовирусной инфекции В 19 необходимо наличие у новорожденного ребенка клинических и лабораторных признаков внутриутробной инфекции с верификацией вируса с помощью исследования крови и ликвора на наличие ДНК

методом полимеразной цепной реакции. Приведен клинический случай врожденной парвовирусной инфекции В 19 у недоношенного новорожденного ребенка.

Ключевые слова: врожденная парвовирусная инфекция, недоношенный новорожденный, анемия, тромбоцитопения, нейтропения, геморрагический синдром.

Введение. В Республике Беларусь доля серопозитивных к парвовирусу В 19 лиц возрастает с 55 % до 80 % в возрастной группе 60 лет и старше [1]. Основными путями передачи вируса являются воздушно-капельный, трансфузионный и трансплацентарный. Около 50 % процентов женщин детородного возраста восприимчивы к парвовирусу В 19. Как правило, у беременных женщин инфекция протекает бессимптомно. По данным литературы, риск развития врожденной парвовирусной инфекции составляет 17–33 % [2, 3, 4]. Парвовирус В 19 обладает тропностью к активно делящимся клеткам, имеющим Р-антиген. Р-антиген обнаружен на эритробластах, мегакариоцитах, макрофагах костного мозга; на сосудистом эндотелии, гепатоцитах, миокардиоцитах, на клетках синовиальной оболочки, трофобласта [2, 3, 5]. После проникновения вируса в клетку запускаются механизмы цитотоксического повреждения с последующим апоптозом клетки. Гибель эритробластов вызывает угнетение эритропоэза, что сопровождается снижением числа эритроцитов и ретикулоцитов, снижениеи концентрации гемоглобина с развитием анемии тяжелой степени, не поддающейся коррекции, и гипоксии, что приводит к полиорганной дисфункции [2, 6, 7]. Разрушение мегакариоцитов приводит к угнетению мегакариоцитопоэза, что сопровождается тромбоцитопенией. Репликация вируса в эндотелиальных клетках приводит к эндотелиальной дисфункции, которая в сочетании с тромбоцитопенией способствует развитию геморрагического синдрома [2, 6, 7]. Угнетение функции костного мозга при парвовирусной инфекции может сопровождаться также развитием нейтропении или панцитопении [2, 7]. Для исключения/верификации врожденной парвовирусной инфекции В 19 необходимо наличие у новорожденного ребенка клинических и лабораторных признаков внутриутробной инфекции с верификацией вируса с помощью исследования крови и ликвора на наличие ДНК методом ПЦР [7, 8].

Цель работы – представить клинический случай врожденной парвовирусной инфекции В 19 у недоношенного новорожденного ребенка.

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. Проанализированы данные медицинской карты стационарного пациента, результаты клинико-лабораторных и инструментальных методов исследования. Гематологические исследования выполнены на автоматическом анализаторе Sysmex XN-3000 (Япония) с оценкой общего числа эритроцитов (RBC, 10^{12}/л), ретикулоцитов (RET, %), концентрации гемоглобина (Hb, г/л), среднего объема эритроцита (MCV, фл), среднего содержания гемоглобина в эритроците (MCH, пг), общего числа лейкоцитов (WBC, 10^9/л), абсолютного числа нейтрофилов (NEUT, 10^9/л), лимфоцитов (LYMPH, 10^9/л), моноцитов (MONO, 10^9/л), эозинофилов (EO, 10^9/л), базофилов (BASO, 10^9/л), незрелых гранулоцитов (IG, 10^9/л, %), общего числа тромбоцитов (PLT, 10^9/л), тромбокрита (PCT, %), среднего объема тромбоцита (MPV, фл), ширины распределения тромбоцитов по объему (PDW, %), количества больших тромбоцитов (P-LCR, %).

Оценку плазменного звена гемостаза выполняли на автоматическом анализаторе коагуляции Sysmex CS-2400i (Япония) с определением активированного частичного тромбопластинового времени (АЧТВ, с); показателя, стандартизирующего АЧТВ (R), международного нормализованного отношения (МНО), тромбинового времени (ТВ, с), концентрации фибриногена (г/л). Для интегрированной оценки гемостаза выполняли тромбоэластографический тест с каолином и тест с гепариназой на тромбоэластографе IMPROCLOT T 400 (Китай) с оценкой времени реакции (R, мин), времени образования сгустка (К, мин), скорости образования сгустка (Angel, градус), максимальной амплитуды (МА, мм), коагуляционного индекса (CI), динамического индекса тромбоцитов (TPI).

Нейросонография и ультразвуковое исследование органов брюшной полости выполнялись с использованием ультразвуковой диагностической системы экспертного класса General Electric LOGIQ E9 (США).

Результаты и их обсуждение. От 2 беременности, 2 преждевременных родов в сроке гестации 176 дней путем экстренной операции кесарева сечения родилась недоношенная девочка. Оценка по шкале Апгар – 2/5 баллов.

Анамнез матери: беременность протекала на фоне субклинического гипотиреоза, острой респираторной инфекции в 23 недели, маловодия, умеренной преэклампсии, хронической фетоплацентарной недостаточности, хронической гипоксии плода, ассоциированного с вирусом папилломы человека хронического цервицита.

Роды 1-е, оперативные по показаниям матери и ребенка. Околоплодные воды прозрачные.

Состояние ребенка после рождения тяжелое, обусловленное тяжелой асфиксией при рождении, дыхательной недостаточностью 3 степени (оценка по шкале Сильвермана 8 баллов), недоношенностью и крайней незрелостью. После проведения первичных реанимационных мероприятий и стабилизации состояния для дальнейшего оказания медицинской помощи недоношенная новорожденная девочка переведена в отделении анестезиологии и реанимации для новорожденных детей с палатой интенсивной терапии.

Показатели физического развития новорожденной девочки: масса тела – 615 г (27,99 centile), длина тела – 30 см (11,97 centile), окружность головы – 21 см (10,24 centile). Оценка физического развития: соответствует гестационному возрасту.

Выставлен диагноз: тяжелая асфиксия при рождении. Синдром дыхательного расстройства у новорожденного. Дыхательная недостаточность 3 степени. Недостаточность кровообращения 2 степени. Недоношенность 176 дней. Экстремально низкая масса тела при рождении. Риск реализации внутриутробного инфицирования, патологии центральной нервной системы, гипогликемии, геморрагических расстройств, анемического синдрома.

Медицинская помощь оказывалась согласно постановлению Министерства здравоохранения Республики Беларусь от 18.04.2022 г. № 34 «Об утверждении клинического протокола «Оказание медицинской помощи в неонатологии».

С 1-х суток жизни у ребенка отмечались выраженные клинические проявления геморрагического синдрома: легочное и желудочное кровотечения. По результатам нейросонографии на 2-е сутки жизни выявлено: внутрижелудочковое кровоизлияние 3-й степени с обеих сторон (обширные субэпендимальные гематомы, тромбы в просвете желудочков, дилатация боковых желудочков); тампонада правого бокового и третьего желудочков; эхо-признаки геморрагического поражения таламусов. На 4-е сутки жизни по данным нейросонографии отмечается прогрессирование внутрижелудочкового кровоизлияния; паренхиматозное кровоизлияние в правой гемисфере, распространяющееся в лобные, теменные, височные доли; геморрагическое поражение мозжечка.

При ультразвуковом исследовании органов брюшной полости выявлена двусторонняя каликоэктазия, диффузные изменения в печени.

В общем анализе крови отмечаются прогрессирующие в динамике изменения эритроцитарных, тромбоцитарных и лейкоцитарных показателей. Динамика показателей общего анализа крови приведена в таблицах 1, 2.

Таблица 1 – Динамика эритроцитарных и тромбоцитарных показателей общего анализа крови у ребенка в неонатальном периоде

День жизни	Показатель									
	RBC, 10^{12}/л	Hb, г/л	RET, %	MCV, фл	MCH, пг	PLT, 10^{9}/л	PCT	MPV, фл	PDW, %	P-LCR, %
1-е сутки	2,74	111	4,9	136,5	40,5	139	0,14	10	9,5	23,1
2-е сутки	2,09	70	–	106,7	33,5	95	0,11	11,2	10,4	31
3-и сутки	1,79	59	–	97,2	33	37	0,04	10,2	10,6	26,5
4-е сутки	1,74	52	1,33	90,8	29,9	14	0,03	10,3	10,5	26,4

Таблица 2 – Динамика лейкоцитарных показателей общего анализа крови у ребенка в неонатальном периоде

День жизни	Показатель							
	WBC, 10^9/л	NEUT, 10^9/л	LYMPH, 10^9/л	MONO, 10^9/л	EO, 10^9/л	BASO, 10^9/л	IG, 10^9/л	IG, %
1-е сутки	28,79	2,09	23,39	2,04	0,21	1,06	0,1	0,3
2-е сутки	10,87	0,8	9,33	0,47	0,05	0,22	0,04	0,4
3-и сутки	9,15	0,65	7,9	0,46	0,01	0,13	0,04	0,4
4-е сутки	4,23	0,69	2,79	0,68	0,04	0,03	0,06	1,4

Данные таблиц 1 и 2 указывают на то, что с 1-х суток жизни у ребенка отмечается прогрессирующая анемия, нейтропения и тромбоцитопения. Изменения тромбоцитарных показателей (снижение PCT на фоне отсутствия изменений MPV, PDW, P-LCR) может косвенно свидетельствовать о сниженной функциональной активности тромбоцитов.

Учитывая наличие геморрагического синдрома, изменений в общем анализе крови, выполнена коагулограмма. По результатам коагулограммы выявлены признаки гипокоагуляции (увеличение АЧТВ, R (АЧТВ), МНО, гипофибриногенемия. Динамика показателей коагулограммы представлена в таблице 3.

Таблица 3 – Динамика показателей коагулограммы у ребенка в неонатальном периоде

День жизни	Показатель					
	АЧТВ, с	R (АЧТВ)	ПВ, с	МНО	Фибриноген, г/л	ТВ, с
1-е сутки	92	3,3	24,3	2,54	1	29,4
2-е сутки	61,2	2,2	22,5	2	0,7	43,2
4-е сутки	20,8	0,8	25,6	2,54	1,5	34,1

Для интегрированной оценки гемостаза выполнен тромбоэластографический стандартный тест с каолином и тест с гепариназой. Данные представлены в таблице 4.

Таблица 4 – Динамическая оценка гемостаза у новорожденного ребенка с применением тромбоэластографического теста с каолином и гепариназой в неонатальном периоде

День жизни	Показатель					
	R, с	K, мм	Angel, градус	MA, мм	CI	TPI
2-е сутки						
Тест с каолином	276	5,9	58,5	33,7	-4,4	4,3
Тест с гепариназой	180	5,6	61,5	35,3	-2,8	4,9
4-е сутки						
Тест с каолином	5400	0	0	0	0	0
Тест с гепариназой	522	7,4	52,3	34,5	-8	3,5

Из таблицы 4 видно, что данные тромбоэластографического теста с каолином свидетельствуют в пользу прогрессирования гипокоагуляции (снижен CI), обусловленное нарушениями в плазменном (удлинение R) и тромбоцитарном (снижение MA, TPI) звеньях гемостаза. Учитывая применение гепарина для профилактики катетер-ассоциированного тромбоза, с целью исключения влияние гепарина на активность факторов свертывания крови и агрегацию тромбоцитов выполнен тромбоэластографический тест с гепариназой. Показатели данного теста свидетельствуют о гипокоагуляции за счет низкой функциональной активности тромбоцитарного звена гемостаза (снижение MA, TPI). На рисунке 1 представлены графические изображения результатов тромбоэластографического теста с каолином и теста с гепариназой на 4-е сутки жизни новорожденного ребенка.

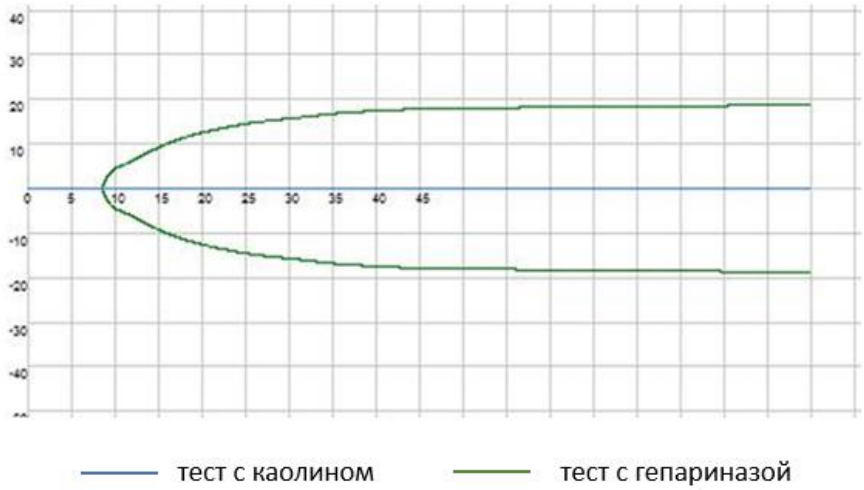


Рисунок 1 – Тромбоэластографический стандартный тест с каолином и с гепариназой на 4-е сутки жизни новорожденного ребенка

Коррекция анемического и геморрагического синдромов требовала массивной гемотрансфузии с применением эритроцитарной массы, обедненной лейкоцитами и тромбоцитами (ЭМОЛТ), эритроцитов, обедненных лейкоцитами, в добавочном растворе (ЭОЛДР); тромбоцитов, из единицы (дозы) крови цельной, пулированные, обедненные лейкоцитами (ТОЛ); лекарственный препарат «Фибрига», лекарственный препарат «Октаплас ЛГ», лекарственный препарат «Октаплекс».

Динамические изменения концентрации гемоглобина, количества тромбоцитов и трансфузионная терапия у новорожденного ребенка представлена на рисунке 2.

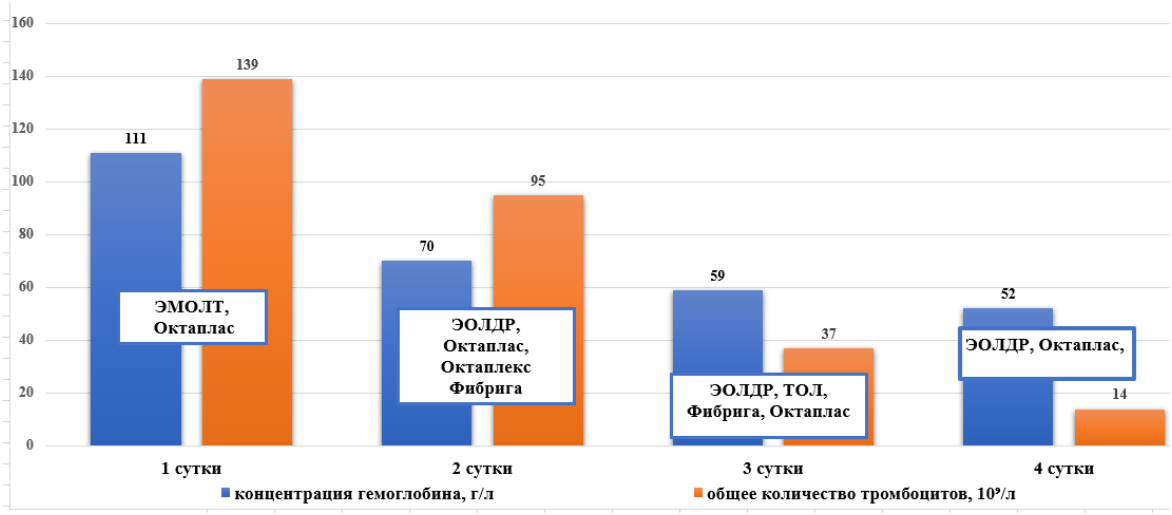


Рисунок 2 – Динамические изменения концентрации гемоглобина, количества тромбоцитов и трансфузионная терапия у новорожденного ребенка

Учитывая наличие прогрессирующей анемии, тромбоцитопении, нейтропениии, прогрессирующее внутрижелудочковое кровоизлияние, развитие синдрома полиорганной дисфункции проведено исследование крови и ликвора на TORCH-инфекции методом ПЦР. По данным исследования выявлена ДНК парвовируса В 19.

На основании клинических данных, данных лабораторного и инструментального исследований выставлен заключительный диагноз: Внутрижелудочковое кровоизлияние (нетравматическое) III степени. Инфекция, специфичная для перинатального периода, вызванная парвовирусом В 19. Синдром полиорганной недостаточности. Тяжелая асфиксия при рождении. Синдром дыхательного расстройства у новорожденного. Недоношенность 176 дней. Экстремально низкая масса тела при рождении.

Заключение. Врожденная парвовирусная инфекция В 19 представляет собой серьезное инфекционное заболевание, которое сопровождается гибелью активно делящихся клеток красного костного мозга, эндотелия сосудов, гепатоцитов, миокардиоцитов. Это запускает каскад патологических реакций, приводящих к развитию анемии, тромбоцитопении, полиорганной дисфункции. Для установления диагноза необходима интегрированная оценка клинических и лабораторных данных с верификацией парвовируса В 19 с помощью исследования крови и ликвора на наличие ДНК методом ПЦР. Учитывая отсутствие этиотропной терапии, врожденная парвовирусная инфекция может приводить к неблагоприятным исходам

Литература

1. Ермолович, М.А. Краснуха и парвовирусная инфекция человека в Республике Беларусь: клиническая и эпидемиологическая значимость / М.А. Ермолович, Е.О. Самойлович, Г.В. Семейко // Рецепт. – 2023. – Т. 26. – № 4. – С. 443–450.

2. ЧерноваТ.М. Парвовирусная В19 инфекция: лекция / Т.М. Чернова, В.Н. Тимченко, Е.Б. Павлова [и др.] // Детские инфекции. – 2022. – Т. 21. – № 3. – С. 39–46. – https://doi.org/10.22627/2072-8107-2022-21-3-39-4.

3. ГриневаА.А. Антенатальная диагностика и терапия врожденной инфекции, вызванной парвовирусом В 19 (клинический случай) / А.А. Гринева, В.В. Васильев, Т.А. Каштанова [и др.] // Журнал инфектологии. – 2020. – Т. 12. – № 4. – С. 109–113. – https://doi.org/10.22625/2072-6732-2020-12-4-109-113.

4. Barlinn, R. Parvovirus B 19 DNAemia in pregnant women in relation to perinatal death: A nested case-control study within a large population-based pregnancy cohort / R. Barlinn, L. Trogstad, H. Rollag [et al.] // Acta Obstet. Gynecol. Scand. – 2020. – Vol. 99. – P. 856–864. – https://doi.org/10.1111/ aogs.13801.

5. Jo, K.J. Clinical Characteristics of Human Parvovirus B19 Infection in Children / K.J. Jo, Ye.J. Lee, K.M. Park [et al.] // Pediatr Infect Vaccine. – 2020. – Vol. 27. – № 2. – P. 111–116. – https://doi.org/10.14776/piv.2020.27. e14.

6. Ornoy. A. Parvovirus B19 infection during pregnancy and risks to the fetus / A. Ornoy, Z. Ergaz // Birth defects research. – 2017. – Vol. 109. – № 5. – C. 311–323.

7. Володин, Н.Н. Диагностика, лечение и профилакти ка врожденной инфекции, вызванной парвовирусом В19 / Н.Н. Володин [и др.] // Клинические рекомендации (про токолы) по неонатологии / под ред. Д.О. Иванова. – СПб.: ООО «Информ-Навигатор», 2016. – С. 371–382.

8. Утенкова, Е.О. Врожденная парвовирусная инфекция / Е.О. Утенкова, В.Н. Аракелян, Н.А. Савиных [и др.] // Вятский медицинский вестник. – 2024. – Т. 3. – № 83. – С. 112–115. – https://doi.org/10.24412/2220-7880-2024-3-112-115.

CONGENITAL PARVOVIRUS INFECTION IN A PREMATURE NEWBORN (CLINICAL CASE)

Lemeshko Yu.I.[1, 2], Sushchevsky A.B.[2], Degtyareva E.V.[2], Kuzmina A.A.[2], Trofimov A.I.[2]

[1] Belarusian State Medical University,
[2] Health care institution «5th City Clinical Hospital»,
Minsk, Republic of Belarus

The risk of developing congenital parvovirus infection is 17–33 %. Parvovirus B19 has a tropism for actively dividing cells: erythroblasts, megakaryocytes, bone marrow macrophages, endothelial cells, hepatocytes, cardiomyocytes, and trophoblast cells. Clinical manifestations include

severe anemia, thrombocytopenia, neutropenia, pancytopenia, and fetal hydrops. To exclude/verify congenital parvovirus B19 infection, the newborn must have clinical and laboratory signs of intrauterine infection and be verified by testing blood and cerebrospinal fluid for DNA using PCR. A clinical case of congenital parvovirus infection in a premature infant is presented.

Keywords: congenital parvovirus infection, premature newborn, anemia, thrombocytopenia, neutropenia, hemorrhagic syndrome.

Поступила 25.09.2025

УДК [616.36-003.826-008.9]-053.2
https://doi.org/10.63030/2307-4795/2025.18.P.19

ДИАГНОСТИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ МЕТАБОЛИЧЕСКОГО СИНДРОМА У ДЕТЕЙ

Михно А.Г.

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

Резюме: *Обоснование.* В статье приводится исследование по особенностям метаболического статуса у детей пубертатного возраста. Приведены результаты исследований по влиянию ожирения на развитие и формирование метаболических и кардиоваскулярных осложнений заболевания. В настоящее время патогенез метаболического синдрома до конца не изучен. Считается, что резистентность к инсулину играет центральную роль в развитии метаболического синдрома и имеет отношение к патогенезу его отдельных метаболических компонентов.

Цель работы: оценить особенности метаболического синдрома у детей с ожирением.

Материалы и методы. Проведено обследование 115 детей исследуемой группы (61 мальчик (ИМТ 33,14±3,59 кг/м^2, возраст 14,84±2,11 лет) и 54 девочки (ИМТ 32,55±3,81 кг/м^2, возраст 14,12±2,62 лет)) с морбидным ожирением.

Всем детям проведена установка суточного мониторинга артериального давления. Оценку стадии полового развития проводили при помощи метода Таннера. Оценка антропометрических показателей выполнена с помощью центильных таблиц, рекомендуемых ВОЗ. Всем пациентам проведено определение биохимических показателей (липидный и углеводный обмен). В сыворотке крови натощак определяли уровень гормонов (кортизол, тиреотропный гормон, свободный тироксин, инсулин, С-пептид, витамин D, лептин).

Результаты. Установлено увеличение показателей С-пептида, инсулина, HOMA-IR, лептина, общего холестерина, триглицеридов, гликемии у детей исследуемой группы. Установлено достоверное увеличение ИМТ у мальчиков (p=0,0001) и девочек (p=0,0001) исследуемой группы в сравнении с контролем. По данным суточного мониторирования давления у детей исследуемой группы (84 %) отмечен патологический уровень САД днем (среднее значение выше 97-го перцентиля). У детей с нормальной массой тела не зарегистрировано увеличения АД.

Заключение. Полученные данные показывают, что морбидное ожирение у детей способствует развитию резистентности к инсулину, нарушению толерантности к углеводам, развитию метаболического синдрома.

Ключевые слова: дети, ожирение, инсулинорезистентность, метаболический синдром.

Введение. По данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), в 2024 году у 35 миллионов детей в возрасте до 5 лет был диагностирован избыточный вес [1]. В 2022 г. избыточная масса тела была выявлена у 390 миллионов детей и подростков в возрасте от 5 до 19 лет; из них у 160 миллионов – ожирение [2]. В 2016 г. ожирение было

диагностировано у 41 миллиона детей в возрасте до 5 лет и у 340 миллионов детей и подростков в возрасте от 5 до 19 лет был выявлен избыточный вес [1]. Проблема детского ожирения прогрессирует, что влечет за собой долговременное отрицательное влияние на физическое здоровье ребенка.

Современная эндокринология изучает этиопатогенез ожирения. Прогрессирование висцерального компонента жировой ткани приводит к развитию инсулинорезистентности (ИР), гипергликемии, дислипидемии, гиперкоагуляции, активацией процессов воспаления, проявлению заболеваний сердечно-сосудистой системы. Роль жировой ткани в прогрессировании метаболических нарушений у детей изучена недостаточно [1, 2, 3, 4]. Установлена взаимосвязь между ожирением и формированием ИР. При увеличении массы тела на 35–40 % от нормы чувствительность тканей к инсулину снижается на 40 % [3].

Прогрессирование детского ожирения приводит к нарушению углеводного и жирового обмена, увеличивает риск развития артериальной гипертензии, инсулинорезистентности и сахарного диабета 2 типа [5, 6].

Метаболический синдром (МС) состоит из комплекса метаболических, гормональных и клинических нарушений, являющихся факторами риска развития сердечно-сосудистых заболеваний, в основе которых лежит инсулинорезистентность и компенсаторная гиперинсулинемия [5]. По данным ВОЗ, метаболический синдром был диагностирован у 27,2 % детей и подростков с ожирением, из них в возрасте 7–11 лет – 20 %, 12–18 лет – 37,6 %. Ожирение является основой, на которой формируется метаболический синдром. Модификация образа жизни ребенка будет способствовать снижению массы тела, нормализации углеводного и жирового обмена и снизит риск развития сердечно-сосудистых заболеваний [5, 6, 7].

Основные компоненты метаболического синдрома: ожирение, инсулинорезистентность, дислипидемия и артериальная гипертензия [5]. Рекомендуется диагностировать метаболический синдром у детей с ожирением в возрасте 10–15 лет при наличии у них двух дополнительных критериев: увеличение уровня ТГ ≥1,7 ммоль/л, снижение ЛПВП < 1,03 ммоль/л, АД ≥130/85 мм рт.ст., рост глюкоза крови натощак ≥5,6 ммоль/л [5, 6, 7]. Для детей старше 16 лет при постоновке диагноза МС необходимо использовать критерии для взрослых: ожирение (ОТ ≥94 см у юношей и ≥80 см у девушек), увеличение триглицеридов ≥1,7 ммоль/л, снижение ЛПВП <1,03 ммоль/л (у юношей) и <1.29 ммоль/л (у девушек), или подьемы АД ≥130/85 мм рт. ст. или ранее диагностированная и леченая артериальная гипертензия, уровень глюкозы крови натощак ≥5,6 ммоль/л [5, 6, 7].

У детей в возрасте 6–9 лет МС не может быть диагностирован. Но при наличии у ребенка абдоминального ожирения, отягощенного анамнеза по наличию у родственников метаболического синдрома, сахарного диабета 2 типа, сердечно-сосудистых заболеваний, необходимо тщательное наблюдение за пациентами [5].

К группам риска по развитию МС относятся следующие показатели: низкая масса тела при рождении <2800 г или макросомия >4000 г; сокращение сроков гестации; короткий период грудного вскармливания или его отсутствие; курение родителей; частые нарушения носового дыхания и/или храп во сне; перенесенные периоды голодания, включая внутриутробное; период интенсивного увеличения массы тела; отягощенный семейный анамнез по наличию у родственников ожирения, атеросклероза, инфаркта миокарда, стенокардии, инсульта, артериальной гипертензии; тромботических заболеваний; нарушений углеводного обмена, дислипидемии, гиперурикемии, подагры [5, 6, 7].

Цель работы – оценить особенности метаболического синдрома у детей с ожирением.

Материалы и методы. Проведено обследование 115 детей исследуемой группы – 61 мальчика (ИМТ 33,14±3,59 кг/м^2, возраст 14,84±2,11 лет) и 54 девочек (ИМТ 32,55±3,81 кг/м^2, возраст 14,12±2,62 лет) с морбидным ожирением (МО) в возрасте от 13,3 до 18,0 лет. Все дети наблюдались в городском детском эндокринологическом центре на базе УЗ «2-я городская детская клиническая больница г. Минска» (2023–2025 гг.).

Критерии включения: пубертатный возраст (II–V стадия по Таннеру), наличие морбидного ожирения (ИМТ более 99-й перцентили для пола и возраста). Критерии исключения: наличие других форм ожирения или сопутствующих заболеваний и состояний, ассоциированных с ожирением; препубертат (I стадия по Таннеру).

Группу контроля составили 54 пациента: 30 мальчиков (ИМТ 20,14±2,51 кг/м^2, возраст 14,62±2,49 лет) и 24 девочки (ИМТ 19,84±2,18 кг/м^2, возраст 14,23±2,52 лет), соответствующей стадии полового развития по Таннеру.

Критерии включения: пубертатный возраст (II–V стадия по Таннеру), нормальная масса тела (ИМТ 5–84-я перцентиль для возраста и пола). Критерии исключения: наличие эндокринных заболеваний; хронических заболеваний со стойким нарушением функции внутренних органов; препубертат (I стадия по Таннеру).

Измерены антропометрические показатели. Антропометрия проведена по стандартной методике с точностью для роста и окружности талии 0,1 см, для массы тела – 0,1 кг. Индекс массы тела рассчитывали по формуле Кетле: ИМТ=масса (кг) : рост (м)^2.

Всем детям проведена установка суточного мониторинга артериального давления (СМАД). Показатели САД и ДАД сравнивали со средними значениями для пола и возраста [4, 5]. Уровни артериального давления (АД) считали повышенными, если при 3-кратном измерении в состоянии полного покоя цифры превышали 97-ю перцентиль для возраста и пола [3]. Всем детям оценивали состояние сердечно-сосудистой системы, исключали наличие поражения органов-мишеней.

Оценку стадии полового развития проводили при помощи метода Таннера. Оценка антропометрических показателей выполнена с помощью центильных таблиц рекомендуемых ВОЗ [1].

Всем пациентам проведено определение биохимических показателей: липидный обмен (уровни общего холестерина (ОХ), липопротеинов высокой плотности (ЛПВП), липопротеинов низкой плотности (ЛПНП), триглицеридов (ТГ)), содержание мочевой кислоты (МК) и щелочной фосфатазы (ЩФ), печеночных ферментов, глюкозы, HBA1C.

В сыворотке крови натощак определяли показатели гормонов (кортизол, тиреотропный гормон (ТТГ), свободный тироксин (Т4св.), инсулин, С-пептид, витамин D, лептин).

В работе всем детям был рассчитан индекс инсулинорезистентности по формуле: HOMA - IR = (глюкоза натощак × инсулин натощак)/ 22,5, где показатель глюкозы приводится в ммоль/л, а показатель инсулина – в мкЕД/мл [4].

В период первичного обследования дети исследуемой и контрольной групп лечение не получали.

Статистическая обработка данных выполнена с помощью программ Excel for Windows 2010–2016, IBM SPSS Statistics 23 (№ лицензии 44W5806-D). Статистически значимыми принимали результаты при вероятности безошибочного прогноза более 95 % ($p<0,05$).

Результаты. Установлено достоверное увеличение ИМТ у мальчиков (33,14±3,59 vs 20,14±2,51 кг/м^2, p=0,0001) и девочек (32,55±3,81 vs 19,84±2,18 кг/м^2, p=0,0001) исследуемой группы с МО в сравнении с контролем.

По данным СМАД у детей исследуемой группы (84 %) отмечен патологический уровень САД днем (среднее значение выше 97-го перцентиля). У детей с нормальной массой тела не зарегистрировано увеличения АД.

По данным семейного анамнеза в группе детей с МО отмечена более высокая частота метаболических нарушений среди родственников I и II степени родства. Сахарный диабет II типа чаще был зарегистрирован у родственников детей с МО (I степени родства – 5,68 %, II степени родства – 43,00 %; p=0,0001) в сравнении с группой пациентов с нормальной массой тела (I степени родства – 3,20 %, II степени родства – 21,00 %).

У детей с МО по сравнению с группой контроля выявлено статистически значимое увеличение уровней гликемии натощак (5,63±0,26 vs 4,28±0,28 ммоль/л; p=0,0001). При анализе концентрации HbA1c установлено достоверное увеличение показателя у детей исследуемой группы относительно сверстников (5,71±0,34 vs 4,71±0,26 %; p=0,0001).

Отмечено увеличение ОХ у детей с МО в сравнении со здоровыми сверстниками (5,64±0,34 vs 3,95±0,56 ммоль/л; p=0,0001). У мальчиков и девочек с ожирением установлено увеличение ТГ (2,12±0,21 vs 1,28±0,11 ммоль/л; p=0,001). Среди пациентов с МО отмечено снижение показателей ЛПВП в сравнении с контролем (1,26±0,22 vs 1,67±0,14 ммоль/л; p=0,032). У детей с МО установлено увеличение показателей ЛПНП относительно здоровых детей (2,82±0,27 vs 2,01±0,11 ммоль/л; p=0,038). Выявлено прогрессирование КА у детей с ожирением в сравнении с контролем (3,12±0,45 vs 1,72±0,21; p=0,03).

В работе выявлено увеличение концентрации МК в сыворотке крови у детей исследуемой группы (366,97±83,56 vs 302,61±48,16 ммоль/л; p=0,017) в сравнении со сверстниками. Отличий по концентрации ЩФ у детей с МО и здоровых сверстников не выявлено (251,10±126,34 vs 183,79±42,85 ммоль/л; p=0,6).

По результатам иследования у детей с ожирением по сравнению со здоровыми сверстниками установлено увеличение уровней инсулина в сыворотке крови (35,95±6,53 vs 10,29±2,51 мкЕд/мл; p=0,0001), С-пептида (1317,68±281,22 vs 457,30±91,65 мкЕд/мл; p=0,0001), HOMA-IR (8,56±1,88 vs 1,20±0,31; p=0,0001). Рост уровней инсулина, HOMA-IR и С-пептида могут указывать на повышенный риск развития нарушений углеводного обмена у детей с ожирением различной этиологии. Результаты исследования подтверждают необходимость раннего выявления повышения уровня глюкозы в крови у пациентов с ожирением для исключения углеводных нарушений и предотвращения развития метаболических осложнений.

Учеными установлено влияние витамина D на развитие инсулинорезистентности и дисфункции β-клеток. По данным исследований отмечен положительное эффект приема витамина D на уровень гликемии и инсулинорезистентности [4, 8, 9, 10].

В работе установлено достоверное снижение уровня витамина D у детей исследуемой группы относительно здоровых сверстников (18,26±5,31 vs 43,55±3,91 нг/мл; p=0,0001).

С помощью корреляционного анализа установлена отрицательная связь между показателями витамина D и инсулина (ρ=-0,531, p=0,02), С-пептидом (ρ=- 0,684, p=0,045), лептином (ρ=-0,785; p=0,005), ТГ (ρ=-0,455, p=0,039), ОХ (ρ=- 0,498; p=0,045) и с МК (ρ=-0,574, p=0,03).

В своей работе T.Durá-Travé (2020) изучал связь МО с кардиометаболическими факторами риска и дефицитом витамина D у подростков [11]. Ученым установлено повышение процентного содержания общей жировой массы в организме С-пептида, инсулина, HOMA-IR, лептина, ОХ, ТГ, ЛПНП, у детей с дефицитом витамина D в сравнении с группой контроля [11]. Автором обнаружена отрицательная корреляция уровней 25(OH)D в сыворотке крови с процентным содержанием общей жировой массы в организме (p<0,05), САД (p<0,05), ОХ (p<0,05), ТГ (p<0,05), ЛПНП (p<0,05), глюкозой (p<0,05), инсулином (p<0,05), HOMA-IR (p<0,05), лептином (p<0,05) [11].

В работе проведено изучение связи лептина в крови у детей с ожирением. У детей с МО выявлено увеличение содержания лептина в сыворотке крови (32,15±4,22 vs 3,96±1,51 нг/мл; p=0,0001) в сравнении со здоровыми детьми. Концентрация лептина в сыворотке крови сильно коррелировала с ИМТ (ρ=0,585; p=0,005).

Заключение. Для подростков с морбидным ожирением характерно изменение показателей, включенных в критерии метаболического синдрома. Коррекция изменений биохимического и гормонального статуса у подростков требует индивидуального подхода. Лечение ожирения и метаболического синдрома у детей должно основываться на постепенном снижении массы тела, с последующим длительным поддержанием достигнутых результатов, для предотвращения рецидивов и обеспечения устойчивого улучшения здоровья. Длительное поддержание массы тела в пределах нормы для пола, возраста и роста не менее 1–2 лет достигается через регулярный мониторинг, семейную поддержку и профилактику факторов риска развития заболевания.

Литература

1. Obesity and Overweight. [Electronic resoupe]. – Mode of access: http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs311/ru/. – Data of access: 20.08.2025

2. International Obesity Taskforce. Childhood obesity [Electronic resoupe]. – Mode of access: http://www.iotf.org/childhoodobesity.asp. – Date of access: 02.09.2025.

3. Михно, А.Г. Роль витамина D в развитии ожирения / А.Г. Михно, А.В. Солнцева // Педиатрия. Вост. Европа. – 2017. – Т. 5. – № 2. – С. 167–176.

4. Михно, А.Г. Роль витамина D в изменении метаболического статуса детей с разными формами ожирения / А.Г. Михно // Современные перинатальные медицинские технологии в решении проблем демографической безопасности : сб. науч. тр. / Респ. науч.-практ. центр «Мать и дитя» ; ред.: Е.А. Улезко [и др.]. – Минск, 2020. – Вып. 13. – С. 367–374.

5. Кондратьева, Е.И. Метаболический синдром у детей и подростков : учебн. пособие / Е.И. Кондратьева [и др.]. – ГБУЗ Московской области «Научно-исследовательский клинический институт детства Минздрава Московской области», 2022. – 54 с.

6. Прусова, Т.И. Метаболический синдром у подростков с психическими расстройствами: вопросы диагностики, профилактики и коррекции / Т.И. Прусова, О.В. Лепик, Д.Н. Костерин [и др.] // Обозрение психиатрии и медицинской психологии имени В.М. Бехтерева. – 2024. – Т. 58. – № 4–2. – С. 47–64.

7. Метаболический синдром у детей: тактика врача-педиатра: учеб.-метод. пособие / И.А. Ненартович. – Минск: БелМАПО, 2017. – 42 с.

8. Makariou, S.E. Vitamin D status and cardiometabolic risk factoρ in Greek adolescents with obesity – the effect of vitamin D supplementation: a pilot study / S.E. Makariou [et al.] // Arch. of Med. Sci. Atheroscler. Dis. – 2020. – Vol. 5. – P. e64–e71.

9. Durá-Travé, T. Hypovitaminosis D and Cardiometabolic Risk Factoρ in Adolescents with Severe Obesity / T. Durá-Travé [et al.] // Children. – 2020. – Vol. 7. – № 2. – P. 10.

10. Khan, A.H. Are serum leptin levels predicted by lipoproteins, vitamin D and body composition? / A.H. Khan [et al.] // World J. of Diabetes. – 2019. – Vol. 10. – № 4. – P. 260–268.

11. Durá-Travé, T. Hypovitaminosis D and Cardiometabolic Risk Factoρ in Adolescents with Severe Obesity / T. Durá-Travé [et al.] // Children. – 2020. – Vol. 7. – № 2. – P. 10.

DIAGNOSTIC FEATURES OF METABOLIC SYNDROME IN CHILDREN

Mikhno H.

Belarusian State Medical University,
Minsk, Republic of Belarus

The article presents a study on the peculiarities of metabolic status in children of puberty. The results of studies on the effect of obesity on the development and formation of metabolic and cardiovascular complications of the disease are presented. Currently, the pathogenesis of metabolic syndrome is not fully understood. It is believed that insulin resistance plays a central role in the development of metabolic syndrome and is related to the pathogenesis of its individual metabolic components.

Objective: to evaluate the features of the metabolic syndrome in obese children.

Materials and methods. 115 children of the study group were examined (61 boys (BMI 33.14±3.59 kg/m^2, age 14.84±2.11 years) and 54 girls (BMI 32.55±3.81 kg/m^2, age 14.12±2.62 years)) with morbid obesity.

All children underwent daily blood pressure monitoring. The stage of sexual development was assessed using the Tanner method. The assessment of anthropometric indicators was carried out using the centile tables recommended by WHO. All patients underwent determination of biochemical parameters (lipid and carbohydrate metabolism). Hormone levels (cortisol, thyroid-stimulating hormone, free thyroxine, insulin, C-peptide, vitamin D, leptin) were determined in fasting blood serum.

Results: An increase in indicators of C-peptide, insulin, HOMA-IR, leptin, total cholesterol, triglycerides, and glycemia was found in children of the study group. A significant increase in BMI was found in boys (p=0.0001) and girls (p=0.0001) of the study group in comparison with the control.

Conclusion: The data obtained show that morbid obesity in children contributes to the development of insulin resistance, impaired carbohydrate tolerance, and the development of metabolic syndrome.

Keywords: children, obesity, insulin resistance, metabolic syndrome.

Поступила 30.09.2025

УДК 616.381-008.718-089
https://doi.org/10.63030/2307-4795/2025.18.P.20

ИНТРААБДОМИНАЛЬНАЯ ГИПЕРТЕНЗИЯ В КОНТЕКСТЕ ОПРЕДЕЛЕНИЯ ХИРУРГИЧЕСКОЙ ТАКТИКИ ЛЕЧЕНИЯ ВРОЖДЕННЫХ ПОРОКОВ РАЗВИТИЯ ПЕРЕДНЕЙ БРЮШНОЙ СТЕНКИ

Новосельцева Ю.А.[1], Заполянский А.В.[2]

[1] Кафедра детской хирургии с курсом повышения квалификации и переподготовки учреждения образования «Белорусский государственный медицинский университет», [2] Государственное учреждение «Республиканский научно-практический центр детской хирургии», г. Минск, Республика Беларусь

Резюме. *Обоснование.* Врожденные пороки развития передней брюшной стенки – омфалоцеле и гастрошизис – находятся на первом месте по частоте развития компартмент-синдрома после выполнения первичного закрытия дефекта. Современные методы диагностики интраабдоминального давления позволяют спрогнозировать риск неблагоприятного исхода первичной абдоминопластики и определяют выбор метода хирургического лечения, контролируя временные рамки выполнения этапных оперативных вмешательств.

Цель. Клиническая оценка эффективности хирургического лечения пациентов с пороками развития передней брюшной стенки в зависимости от степени интраабдоминальной гипертензии.

Методы. Ретроспективный анализ результатов оперативного лечения 18 новорожденных с омфалоцеле, 23 новорожденных с гастрошизисом, находившихся на лечении в РНПЦ детской хирургии в период с 2015 по 2024 гг. В зависимости от проведенного хирургического лечения дети были разделены на 4 группы: I – первичная абдоминопластика у пациентов с омфалоцеле (11), II – двухэтапная абдоминопластика с системой активного вытяжения (6) и III – методика Бьянчи (22), IV- силопластика (2).

Результаты. Первичная абдоминопластика в случае омфалоцеле малых и средних размеров, а также методика Бьянчи в случае гастрошизиса являются эффективными при значениях дооперационного интраабдоминального давления не более 5 см вод. ст., а интраоперационного менее 13,6 см вод. ст., висцероабдоминальной диспропорции (ВАД) 1 степени, что соответствует интраабдоминальной гипертензии (ИАГ) 1-2 степени. При явлениях ВАД 2 степени и ИАГ 3 степени двухэтапная абдоминопластика позволяет эффективно закрыть дефект уже к 7–8 суткам жизни, избегая формирования послеоперационных вентральных грыж и развития компартмент-синдрома.

Заключение. Современные методы непрямой диагностики интраабдоминального давления, а также косвенные сигнальные параметры увеличения риска развития компартмент-синдрома: ужесточение параметров ИВЛ, повышение уровня креатинина выше референсных значений, длительность стимуляции диуреза, длительность кардиотонической поддержки, позволяют прогнозировать степень риска неблагоприятного исхода, в связи с чем должны быть внедрены в рутинный перечень мониторируемых параметров при ведении пациентов с врожденными пороками развития передней брюшной стенки на протяжении всего этапа оказания интенсивной терапии с целью выбора оперативного вмешательства для коррекции порока и контроля его эффективности.

Ключевые слова: омфалоцеле, гастрошизис, внутрибрюшное давление, новорожденный.

Введение. На сегодняшний день в структуре врожденных причин возникновения компартмент-синдрома в неонатальной практике на первом месте находятся врожденные пороки развития передней брюшной стенки – омфалоцеле и гастрошизис [1]. Омфалоцеле фактически представляет собой персистирующую эмбриональную грыжу пупочного канатика, при котором грыжевые ворота – вентральный дефект в области пупочного

апоневроза, грыжевой мешок – амнион, студень Вартона и брюшина, а содержимое – кишечник ввиду его нарушенного возврата в брюшную полость, в ряде случаев также печень. Гастрошизис, напротив, представляет собой эвентрацию органов брюшной полости сквозь параумбиликальный дефект справа от нормально сформированной пуповины без наличия грыжевого мешка [2].

Ввиду выраженного недоразвития объема брюшной полости и наличия висцеро-абдоминальной диспропорции риск подъема интраабдоминального давления (ИАД) с исходом в последствии в компартмент-синдром при первичном закрытии дефекта достаточно высок, что определяет трудности выбора хирургической тактики.

На сегодняшний день Всемирное общество абдоминального компартмент-синдрома (WSACS) адаптировало параметры, характеризующие степени интраабдоминальной гипертензии (ИАГ) и определяющие компартмент-синдром под педиатрические критерии. Согласно данным параметрам в педиатрической практике ИАГ 1 степени развивается при ИАД 10–12 мм рт ст (13,6–16 см вод. ст.), 2 степени – 13–15 мм рт. ст. (17,68–20 см вод. ст.), 3 степени – 16–18 мм рт. ст. (21,76–24,48 см вод. ст.), 4 степени – более 18 мм рт. ст. (более 24,48 см вод. ст.) [3]. Однако ИАГ не равно компартмент-синдром без наличия признаков органной недостаточности, что может проявляться в детском возрасте и при цифрах ИАД более 10 мм рт. ст. (13,6 см вод. ст.).

Абдоминальный компартмент синдром характеризуется нарушением функции дыхательной, мочевыделительной, сердечно-сосудистой, нервной и желудочно-кишечной систем на фоне отсутствия возможности к расширению анатомической области вследствие повышенного давления в ограниченном пространстве. Исходя из вариабельности проявлений интраабдоминальной компрессии, проявляющихся дыхательными расстройствами, уменьшением венозного возврата с олигурией и снижением сердечного выброса, ишемией кишечника, современные методы непрямой диагностики интраабдоминального давления, такие как измерение центрального венозного давления, внутрипузырного давления, а также косвенные сигнальные параметры увеличения риска развития компартмент-синдрома (ужесточение параметров ИВЛ, повышение уровня креатинина более возрастной нормы, длительность стимуляции диуреза, длительность кардиотонической поддержки) могут на многокомпонентном уровне системно спрогнозировать отдаленный результат.

Риск развития компартмент-синдрома, который ограничивает возможность выполнить первичную пластику дефекта, считается высоким при следующих параметрах: наличие 2–3 степени висцеро-абдоминальной диспропорции, центральное венозное давление (ЦВД) >15 см вод. ст., внутрипузырное давление (ВПД) >15–20 см вод. ст., ужесточение параметров ИВЛ (PEEP>5, Pin>25), уровень креатинина более 80 мкмоль/л, снижение диуреза менее 2 мл/кг/ч.

Несмотря на то, что было предложено множество методов закрытия дефекта, на сегодняшний день общемирового золотого стандарта хирургического лечения для пациентов с высоким риском развития компартмент-синдрома, в частности при омфалоцеле большого размера и выраженных явлениях висцеро-абдоминальной диспропорции при гастрошизисе, нет. Многие авторы сходятся во мнении, что при хирургической коррекции врожденных пороков развития передней брюшной стенки в периоде новорожденности без использования синтетических пластических материалов достигаются наиболее благоприятные косметические и функциональные результаты [4].

Цель работы – провести клиническую оценку эффективности хирургического лечения новорожденных с омфалоцеле и гастрошизисом в РНПЦ детской хирургии в зависимости от степени интраабдоминальной гипертензии. Определить исходы лечения относительно наличия различной степени висцеро-абдоминальной диспропорции, определить доступность и эффективность способов динамического мониторирования внутрибрюшного давления в до- и послеоперационном периодах с целью установления причин развития осложнений в послеоперационном периоде и путей их предотвращения.

Материалы и методы. В ретроспективное исследование был включен 41 ребенок, находившийся на лечении в РНПЦ детской хирургии в период с 2015 по 2024 гг. Из них 18 новорожденных с омфалоцеле (11 мальчиков и 7 девочек) и 23 новорожденных

с гастрошизисом (13 мальчиков и 10 девочек). Омфалоцеле малых размеров, с размером дефекта до 2–3 см и расположением в грыжевом содержимом петель кишечника, было у 4 детей, средних размеров – с дефектом передней брюшной стенки до 4–5 см – у 6 пациентов, больших размеров – с дефектом более 5 см, с расположением печени в грыжевом содержимом – у 8 пациентов. При омфалоцеле первичная абдоминопластика выполнена у 11 пациентов, из них в 3 случаях операция сочеталась с наложением энтеро-энтероанастомоза в связи с сопутствующими пороками кишечника: у 2 пациентов дивертикул Меккеля и у 1 пациента кистозное удвоение подвздошной кишки. Двухэтапная абдоминопластика с системой активного вытяжения передней брюшной стенки пациентам с омфалоцеле больших размеров использовалась в 6 случаях, методика силопластики в одном случае. У 22 из 23 пациентов с гастрошизисом выполнялась методика Бьянчи, и только у 1 пациента была выполнена силопластика.

Для детальной клинической оценки лечения изучались следующие параметры: гестационный возраст ребенка, вес при рождении, размер дефекта, сопутствующие врожденные аномалии, вид и количество выполненных оперативных вмешательств, особенности течения послеоперационного периода, наличие висцеро-абдоминальной диспропорции и параметры, косвенно характеризующие повышение интраабдоминального давления: параметры ИВЛ, ЦВД, внутрипузырное давление (ВПД), уровень креатинина более 80 мкмоль/л, параметры диуреза, длительность кардиотонической поддержки.

ВПД, согласно рекомендациям WSACS, измерялось после опорожнения мочевого пузыря, в положении на спине в конце выдоха. Перед измерением пациенту вводили внутрипузырно 1 мл/кг теплого стерильного физиологического раствора (максимально до 25 мл), после чего к катетеру Фолея подключали прозрачную трубку и измеряли в сантиметрах высоту столба жидкости. При этом нулевая точка отсчета находилась на уровне лонного сочленения. Измерение проводилось каждые 4 часа. Данный метод прост в использовании и не требует какого-либо дорогостоящего оборудования.

Статистическая обработка данных проводилась в программе 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±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. При анализе данных выявлено, что средний срок гестации у детей с омфалоцеле составил 270 (269–274) дней, масса тела при рождении 3390±260 г, а у детей с гастрошизисом – 262 (233–274) дня, 34 % из них были недоношенные. Диагноз ВПР во всех случаях устанавливался пренатально при выполнении УЗИ на 12–16 неделе беременности. Единичные случаи поздней диагностики порока были связаны с малыми размерами дефекта и небольшими грыжевыми выпячиваниями. Преимущественным способом родоразрешения было кесарево сечение: 13/18 омфалоцеле (72 %), 19/23 гастрошизиса (82 %).

Сопутствующие пороки развития в общей выборке пациентов были у 25/41 (65 %) пациентов. В группе пациентов с омфалоцеле превалировали врожденные пороки сердца (формирующаяся коарктация аорты, множественный мышечный ДМЖП, ДМПП, ОАП), а также пороки ЖКТ (удвоение тонкой кишки, дивертикул Меккеля, незавершенный поворот кишечника) (см. таблицу 1). У новорожденных с гастрошизисом превалировали некротизирующий энтероколит, атрезия тонкой кишки, ДМПП и пороки развития мочевыводящей системы (калико- и пиелоэктазии), МАРС: ООО. Изолированное омфалоцеле зарегистрировано в 6 из 18 случаях, изолированный гастрошизис – в 8 из 23 случаях.

Таблица 1 – Структура сопутствующих пороков развития

Порок	N	Сопутствующие пороки	n
Омфалоцеле	1	Формирующаяся коарктация аорты , пограничное развитие перешейка аорты, гиперплазия перешейка	5
	2	ВПС: ДМПП	1
	3	ВПС: ДМЖП	2
	4	МАРС: ООО	7
	5	ОАП	5
	6	Незавершенный поворот кишечника	4
	7	Пиелоэктазия, каликоэктазия	2
	8	Кистозная форма удвоения подвздошной кишки	1
Гастрошизис	1	Атрезия тонкой кишки	2
	2	НЭК	2
	3	ВПС: ДМПП	4
	4	ВПС: ДМЖП	2
	5	МАРС: ООО	9
	6	ОАП	1
	7	Незавершенный поворот кишечника	3
	8	Мегауретер	1
	9	Кисты сосудистых сплетений	3
	10	Кистозная форма удвоения подвздошной кишки	1
	11	Пиелоэктазия, каликоэктазия	4

Среди пациентов с омфалоцеле выбор метода оперативного вмешательства определялся размерами дефекта, а также регистрируемыми параметрами ЦВД и ВПД. Варианты хирургических вмешательств от размеров дефекта представлены в таблице 2.

Таблица 2 – Виды хирургических вмешательств у пациентов с омфалоцеле

Омфалоцеле		Диаметр дефекта, см	Грыжевое содержимое	Вид оперативного вмешательства
Малое (n=4)	1	1	Дивертикул меккеля	Резекция участка подвздошной кишки с дивертикулом Меккеля, энтеро-энтероанастомоз, пластика передней брюшной стенки (2)
	2	2		
	3	1,5	Петля поперечно-ободочной кишки	Первичная абдоминопластика (2)
	4	2		
Среднее (n=6)	1	4	Тонкая кишка	Первичная абдоминопластика (5)
	2	5		
	3	5	Тонкая и толстая кишка	
	4	4		
	5	5		
	6	4		Резекция участка подвздошной кишки с удвоением, энтеро-энтероанастомоз, пластика передней брюшной стенки (1)
Большое (n=8)	1	12	Кишечник и печень	Силопластика (1)
	2	7		Первичная абдоминопластика (1)
	3	10		Двухэтапная абдоминопластика с системой активного вытяжения (6)
	4	6		
	5	10		
	6	6		
	7	5		
	8	7		

Методом выбора в лечении пациентов с омфалоцеле считается по возможности раннее закрытие дефекта в течение первых дней жизни. Первичная абдоминопластика была возможна у 10/18 пациентов с малым и средним размерами дефекта и у 1 пациента с большим размером дефекта. В этой выборке пациентов висцеро-абдоминальная диспропорция была легкой (1 степени) или отсутствовала, при этом показатели ВПД до и после операции составляли 5–6 см вод. ст., а ЦВД максимально после операции составляло 8 см вод. ст., уровень креатинина до пластики ПБС был менее 80 мкмоль/л. До оперативного вмешательства и на протяжении всего послеоперационного периода сохранялись «мягкие» параметры ИВЛ (Pin<25) (PEEP 4,0–4,3), а на 1–3 послеоперационные сутки дети уже переводились на спонтанное дыхание. В данной группе пациентов кардиотоническая поддержка останавливалась на 2–3 сутки жизни. Среднее нахождение этих пациентов в отделении реанимации в среднем составило 8 дней. Послеоперационных осложнений не было. В последующем при плановых контрольных обследованиях жалоб не было, косметический эффект удовлетворительный, нарушения системных функций отмечено не было.

У 6 пациентов с омфалоцеле больших размеров, ввиду средней степени висцеро-абдоминальной диспропорции, использовалась двухэтапная хирургическая коррекция дефекта передней брюшной стенки – модифицированная операция Гросса с использованием системы наружного вытяжения мышечно-апоневротического слоя брюшной стенки для создания объема брюшной полости, что представлено на рисунках 1 и 2. Средняя длительность вытяжения 5 дней (5–13 дней) с последующей полнослойной пластикой передней брюшной стенки собственными тканями без использования синтетических пластических материалов. Предварительно с целью выбора метода оперативного вмешательства проводилось измерение ВПД, которое во всей выборке составляло в среднем 16–18 см вод. ст., в последствии первые 3 суток послеоперационного периода давление сохранялось на данном уровне с последующим уменьшением до 10 см вод. ст.

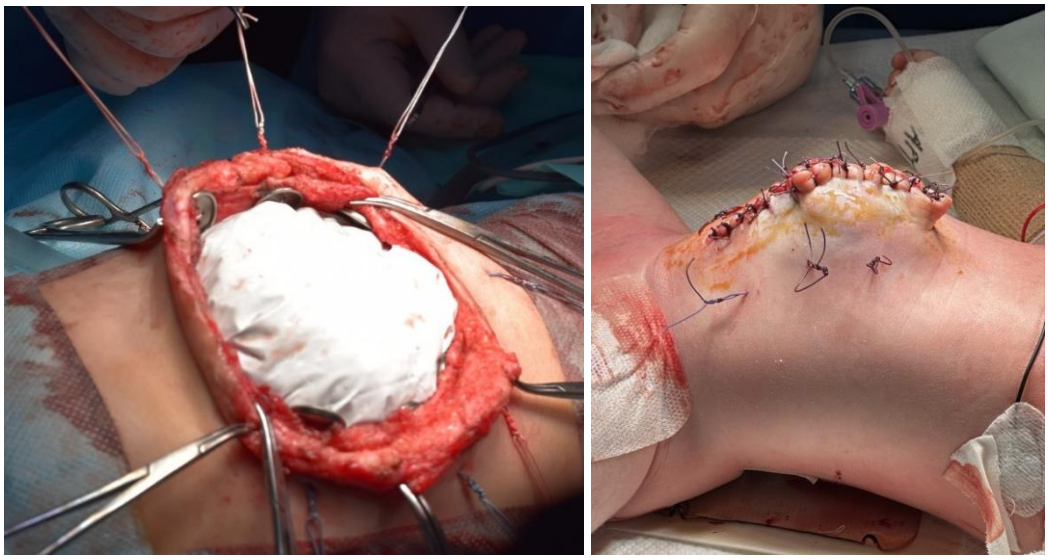


Рисунок 1 – Первый этап коррекции: формирование вентральной грыжи и системы активного вытяжения: интраоперационный этап (слева), промежуточный результат первого этапа (справа)



Рисунок 2 – Активная тракция за точки фиксации мышечно-апоневротического слоя в послеоперационном периоде: внешний вид первых 4–5 суток вытяжения (слева), перекрещивание лигатур на «закрытие дефекта» (справа)

ЦВД до погружения органов в брюшную полость у омфалоцеле большого размера составляло 9 см вод. ст., на этапе вправления и пластики давление в нижней полой вене не превышало 12–15 мм рт. ст., через 4 часа после погружения составляло 11–12 см вод. ст. Стабилизация ЦВД происходила уже на 3–4-е сутки (до 10–11 см вод. ст.),

и непосредственно накануне второго этапа коррекции составляло 10 см вод. ст. Цифры ЦВД после послойного закрытия дефекта сохранялись в пределах 10–12 см вод. ст.

На всем протяжении до-, интра- и послеоперационного периода сохранялись «мягкие» параметры ИВЛ. Дети были экстубированы в среднем на 8–11 сутки. Средняя длительность кардиотонической поддержки составила 4,9 (1–11) дней.

Ввиду необходимости двухэтапной операции средняя длительность лечения в отделении реанимации составила 14 дней. После восстановления функции ЖКТ и начала энтерального кормления дети переводились в хирургическое отделение для последующего лечения и выхаживания. Общая длительность стационарного лечения составила 26 суток. В последующих операциях по поводу основного заболевания пациенты с омфалоцеле не нуждались. Летальных исходов не было. Отдаленные косметические результаты удовлетворительные (рисунок 3).



Рисунок 3 – Косметический эффект после двухэтапной коррекции омфалоцеле больших размеров – формирования вентральной грыжи и системы активного вытяжения: через 16 суток после второго этапа (слева), через 5 лет (справа)

У 1 пациента с висцероабдоминальной диспропорцией 3 степени и невозможностью сформировать вентральную грыжу по Гроссу из-за дефицита кожных лоскутов была выполнена смешанная операция – силопластика с мышечно-апоневротическим вытяжением (рисунок 4).



Рисунок 4 – Омфалоцеле больших размеров с висцеро-абдоминальной диспропорцией 3 степени (слева); вид пациента после выполнения силопластики с формированием мышечно-апоневротического вытяжения (справа)

Благоприятное течение послеоперационного периода оценивалось по восстановлению функции ЖКТ: уменьшению объемов застойного отделяемого по желудочному зонду, началу энтерального кормления и появлению самостоятельного стула. После первичной абдоминопластики, даже с резекцией кишки, возможность начать энтеральное кормление появляется на 2–3 день после операции, тогда как после двухэтапного хирургического лечения на 9 (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). Полученные данные анализа восстановления функций ЖКТ представлены на таблице 3.

Таблица 3 – Показатели восстановления функций ЖКТ в зависимости от вида оперативного вмешательства у пациентов с омфалоцеле

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=2)	5	1
	4	3
Двухэтапная абдоминопластика с системой активного вытяжения (n=6)	9 (7–11)	6 (4,5–6,5)
Первичная пластика передней брюшной стенки (n=9)	2 (2–3)	2 (1–3)

В лечении пациентов с гастрошизисом всемирным «золотым стандартом» остается методика Бьянчи – первичная радикальная пластика передней брюшной стенки с вправлением эвентрированных органов в брюшную полость (рисунок 5). У нас в клинике выполняется вариация этой методики: дети оперируются в операционной вместо реанимационного зала, под общей анестезией вместо эпидуральной, и после промывания толстой кишки на края дефекта накладываются 3–4 лигатуры для тракции передней брюшной стенки.



Рисунок 5 – Вид пациента с гастрошизисом до операции Бьянчи (слева); косметический эффект после выполнения методики Бьянчи, лигирования пупочных сосудов и пластики кожного пупка (справа)

19 пациентам из 23 после вправления эвентрированных органов так же проводили лигирование пупочных сосудов с отсечением пуповины и пластикой кожного пупка погружным кисетным швом с целью предотвращения инфицирования параумбиликальной раны, исключения наличия пупочных свищей.

ЦВД сразу после вправления гастрошизиса поднималось до 19–20 см вод. ст., на 3–4 сутки происходила нормализация давления до 10,8–11,5 см вод. ст. ВПД сразу после вправления повышалось до 19–21 см вод. ст., на 3–4 сутки снижалось до 12–16 см вод. ст. Признаки умеренного компартмент-синдрома в послеоперационном периоде были выявлены у 7/22 (32 %) пациентов, оперированных по методике Бьянчи. Для коррекции этого состояния использовались продленная анальгезия с релаксацией, адекватная респираторная поддержка. В среднем на 4–5 сутки после операции показатели интрабдоминальной компресссии нормализовались и укладывались в референтные значения. Учитывая отсутствие нарушения почечной функции и стабильной гемодинамики, показаний к хирургическому лечению компартмент-синдрома выявлено не было. 2 пациентам с гастрошизисом после первичной операции по методике Бьянчи потребовались повторные вмешательства в связи с клиникой ранней спаечной кишечной непроходимости.

У всех пациентов с гастрошизисом параметры ИВЛ в послеоперационном периоде были «мягкие»: PEEP составляло 4,0–4,5, Pins менее 25. Пациенты переведены на спонтанное эффективное дыхание в среднем на 4-е сутки после операции. Средняя длительность кардиотонической поддержки составила 3,6 дней (от 1 до 16).

После проведения методики Бьянчи отмечалось быстрое восстановление пассажа по желудочно-кишечному тракту: самостоятельный стул появлялся на 4–6-й день после операции, начало энтерального кормления было возможным на 12–14 сутки после вмешательства. Длительность послеоперационной антибактериальной терапии в среднем составила 14 дней. По достижению устойчивого энтерального кормления дети переводились в хирургическое отделение.

У 1 недоношенного новорожденного с гастрошизисом ввиду выраженной висцеро-абдоминальной диспропорции первичное вправление было безуспешно, что потребовало выполнения силопластики. Длительность погружения в мешке составила 8 суток. За этот период ВПД колебалось в рамках 14–10 см вод. ст., а ЦВД – 12–11–10 см вод. ст. На 8 сутки выполнена отсроченная абдоминопластика с хорошим функциональным и косметическим результатом.

Летальность при лечении пациентов с гастрошизисом составила 8,6 % (2/23). В одном случае летальный исход был связан с кровотечением в плевральную полость в раннем послеоперационном периоде (постановка ЦВК) – выполнена торакотомия, остановка кровотечения, однако в послеоперационном периоде развилась СПОН, что привело к летальному исходу. У второго пациента послеоперационный период осложнился ранней спаечной кишечной непроходимостью и перфорацией подвздошной кишки, перитонитом, что потребовало выполнения повторного вмешательства и развитию СПОН и септического шока.

В послеоперационном периоде для оценки функции почек всем детям измерялся суточный диурез и длительность его стимуляции. Снижение диуреза и повышение уровня креатинина в сыворотке крови свидетельствует о синдроме интраабдоминальной компрессии.

В первой группе пациентов, в которой выполнялась первичная абдоминопластика у пациентов с омфалоцеле малых и средних размеров, суточный диурез составил 3,5 (3,4–3,6) мл/кг/ч, среднее количество дней стимуляции фуросемидом 3,2±0,7 суток. Во второй группе пациентов при двухэтапной хирургической коррекции омфалоцеле и в четвертой группе с выполнением силопластики значения суточного диуреза не отличались от пациентов 1 группы, однако длительность стимуляции была существенно больше – 10 (7–14,5), (U=1,5; p=0,03).

В третьей группе пациентов с гастрошизисом, оперированным по методике Бьянчи, суточный диурез составил 3,4 (2,6–3,56) мл/кг/ч, среднее количество дней стимуляции фуросемидом – 11 (2–27).

Заключение. Первичная абдоминопластика в случае омфалоцеле малых и средних размеров, а также методика Бьянчи в случае гастрошизиса являются эффективными при параметрах дооперационного интраабдоминального давления до 5 см вод. ст., интраоперационного внутрибрюшного давления менее 13,5 см вод. ст. и висцероабдоминальной диспропорции 1 степени.

При интраабдоминальной гипертензии 2 и более степени двухэтапная абдоминопластика позволяет эффективно закрыть дефект уже к 7–8 суткам жизни, избегая развитие компартмент-синдрома и формирования послеоперационных вентральных грыж. Показатели ЦВД и ВПД в послеоперационном периоде нормализуются на 4–5 сутки после операции.

Современные методы непрямой оценки интраабдоминального давления, такие как измерение ЦВД, ВПД, а также косвенные сигнальные параметры увеличения риска развития компартмент-синдрома: ужесточение параметров ИВЛ, повышение уровня креатинина, длительность стимуляции диуреза, длительность кардиотонической поддержки, должны использоваться при лечении пациентов с врожденными пороками развития передней брюшной стенки.

Литература

1. Risby, K. Congenital Abdominal Wall Defects: Staged closure by Dual Mesh / K. Risby, M.S. Jakobsen, N. Qvist // Neonatal Surg. – 2016 Jan-Mar;5(1):2/

2. Kirkpatrick, A.W. Intra-abdominal hypertension and the abdominal compartment syn-drome: updated consensus definitions and clinical practice guidelines from the World Society of the Abdominal Compartment Syndrome / A.W. Kirkpatrick, D.J. Roberts, J. De Waele, R. Jaeschke, M.L. Malbrain, B. De Keulenaer [et al.] // Intensive Care Med. – 2013 Jul; 39(7):1190–206. – https://doi.org/10.1007/s00134-013-2906-z.

3. Bence, C.M., Wagner, A.J. Abdominal wall defects. / C.M. Bence, AJ. Wagner // Transl Pediatr. – 2021. – Vol. 10. – P.1461–9.

4. 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.

5. Buinewicz, J., Laub, D.Jr. Giant omphalocele treated with intramuscular tissue expansion / J. Buinewicz, D.Jr. Laub // Eplasty. – 2014. – Vol. 14. – ic3.

6. 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.

INTRAABDOMINAL HYPERTENSION IN DEFINING THE SURGICAL STRATEGY FOR THE TREATMENT OF CONJENITAL ANTERIAL ABDOMINAL WALL DEFECTS

Novoseltseva Y.A., Zapalianski A.V.

Republican scientific and practical center of pediatric surgery,
Department of pediatric surgery, Belarusian State Medical University,
Minsk, Republic of Belarus

Justification. Congenital malformations of the anterior abdominal wall such as omphalocele and gastroschisis are on the first place in terms of frequency of the Compartment-syndrome-development after the primary closure of the defect. Modern methods of the intraabdominal pressure's measurement predict the risk of the unfavorable outcome of the primary abdominoplastics and determine the choice of surgical treatment method also controlling time frames of the surgical performance.

Purpose of the study. To analyze the efficiency of the surgical treatment among the patients with congenital malformations of the anterior abdominal wall depending on the degree of intra-abdominal hypertension.

Material and research methods. We have analyzed the results of the surgical treatment among 18 patients with omphalocele and 23 patients with gastroschisis, being treated in the Republican scientific and practical center of pediatric surgery from 2015 to 2024. Depending on the provided surgical treatment children were divided into 4 groups: I – primary abdominoplasty among patients with omphalocele (11), II – two-stage surgical correction with the Gross active traction system (6), III – Bianchi technique (22), IV- siloplastics (2).

Research results. Primary abdominoplasty among the patients with omphalocele of the small and middle size as well as the Bianchi technique among the patients with gastroschisis are considered to be effective while preoperative intraabdominal pressure is less then 5 centimeter of water column, and intraoperative intraabdominal pressure is less then 13,6 centimeter of water

column, 1 degree of viscero-abdominal disproportion (VAD) that meet the requirements of the 1–2 degree of intra-abdominal hypertension (IAH). While 2 degree of VAD and 3 degree are present, IAH two-stage surgical correction with the Gross active traction system allows effective closure by the 7–8th day of living, avoiding formation of the postoperative ventral hernia and the development of the compartment- syndrome.

Conclusion. Modern methods in the indirect measurement of the intraabdominal pressure measurement as well as indirect signal parameters of the increased risk of the Compartment-syndrome- development such as strict parameters of artificial ventilation of the lungs, increased creatinine, prolonged stimulation of diuresis, prolonged cardiotonic support, predict risk-degree of the unfavorable outcome, that is why it must be integrated into the routine monitoring during the whole intensive care management of the patient with congenital anterior abdominal wall defect in order to choose method of the surgical treatment and to control its efficiency.

Keywords: omphalocele, gastroschisis, intra-abdominal pressure, newborn.

Поступила 15.09.2025

УДК 612.015.6:577.161.2]-085-053.32
https://doi.org/10.63030/2307-4795/2025.18.P.21

ВЛИЯНИЕ ПРИЕМА ПЕРОРАЛЬНОГО ХОЛЕКАЛЬЦИФЕРОЛА НА ОБЕСПЕЧЕННОСТЬ ВИТАМИНОМ D У НЕДОНОШЕННЫХ ДЕТЕЙ

Парамонова Н.С., Синица Л.Н.

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

Резюме. Проведено обследование и лечение 75 недоношенных новорожденных (срок гестации Me=205 (196; 213) дней, масса тела при рождении Me=1150,0 (970,0; 1400,0) граммов) в возрасте от 0 до 3 месяцев, рожденных в Гродненском областном клиническом перинатальном центре; определение уровня общего витамина D в сыворотке крови до начала приема холекальциферола в дозе 500 МЕ-1000 МЕ в сутки и после окончания курса терапии (через 30–45 дней). Определение уровня общего витамина D (25(OH)D) проводилось на анализаторе SUNRISETECAN (Австрия) с помощью набора для иммуноферментного анализа 25-OH Vitamin D total ELISA (США). Установлено, что дети, имевшие исходно дефицит/недостаточность витамина D и достигшие оптимального уровня 25(OH)D, принимали витамин D в дозе Me=234 (192; 288) МЕ/кг. Детям с очень низкой массой тела достаточно получать 500 МЕ (1 капля) в сутки витамина D, а детям с экстремально низкой массой тела – 500 МЕ (1 капля) через день для создания оптимальной концентрации 25(OH)D в сыворотке крови. Более быстрое достижение оптимального уровня 25(OH)D в крови у недоношенных новорожденных, требующих интенсивного выхаживания, с высоким риском развития патологических состояний, происходит при приеме 1000 МЕ в сутки в сравнении с приемом 500 МЕ в сутки холекальциферола – r_s=0,4; p=0,04. У детей, имеющих исходно оптимальное обеспечение витамином D и получающих холекальциферол в дозе 500–1000 МЕ в сутки, содержание 25(OH)D в сыворотке крови не достигает токсических концентраций – Me=48,9 (41,9; 59,6) нг/мл.

Ключевые слова: недоношенные дети, новорожденный, витамин D, холекальциферол.

Введение. Современные исследования показали, что витамин D следует считать стероидным прегормоном, который оказывает воздействие на многочисленные физиологические процессы в организме человека. Классическим эффектом витамина D продолжает оставаться активация процессов дифференцировки и пролиферации хондроцитов и остеобластов. Однако результаты многочисленных исследований показали,

что витамин D обладает важнейшими «неклассическими» функциями, такими как поддержка процессов синтеза и деградации белков, противовоспалительные свойства, контроль функции мышц, регуляция клеточного роста и созревания, деятельность ЦНС, секреция инсулина, регуляция свертывания крови, гаметогенез и апоптоз, регулировка эмбриогенеза и т. д. [1, 2, 3, 4].

Современные данные литературы указывают, что распространенность гиповитаминоза D в человеческой популяции можно назвать пандемией [5, 6]. Популяционные исследования свидетельствуют о широкой распространенности дефицита/недостаточности витамина D среди детского населения. Например, у 61 % детей, проживающих в США, уровень 25(OH)D находится в пределах 15–29 нг/мл; в Бразилии, несмотря на наличие достаточной солнечной инсоляции, дефицит витамина D выявлен у 14 % детей до 10-летнего возраста и у 24 % подростков [6]. При обследовании детей в возрасте от 1 месяца до 3 лет и школьников в Приволжском округе России в зимний период средний уровень 25(OH)D составил 18,2±1,0 нг/мл, причем лишь у 14,8 % пациентов выявлены показатели 25(OH)D, соответствующие нормальной обеспеченности [6].

Среди беременных женщин и их новорожденных детей также отмечается высокая частота дефицита витамина D [7, 8, 9]. Плацента неодинаково проницаема и для разных метаболитов витамина D [7]. Установлено, что 25(OH)D матери транспортируется через плаценту к плоду и, несмотря на низкую метаболическую активность по сравнению с 1,25(OH)D, регулирует формирование костной системы плода, а также оказывает внекостные эффекты [7, 8]. В организме плода происходит преобразование 25(OH)D в активную форму 1,25(OH)D, которая связывается с рецепторами VDR и оказывает биологическое действие [7, 10, 11]. Особенности метаболизма витамина D у детей в период их внутриутробного развития изучены недостаточно, и единого мнения в отношении оптимального содержания 25(OH)D в крови у новорожденных и недоношенных детей нет. Уровень витамина D у этих категорий детей принято оценивать в соответствии с критериями, применяемыми у взрослых людей [9, 11]. По оценкам Института медицины Национальной академии наук США и официальным рекомендациям эндокринологического общества, уровень 25(OH)D в крови ниже 10 нг/мл соответствует тяжелому дефициту; 10–20 нг/мл – дефициту; 20–30 нг/мл – недостаточности, а 30–60 нг/мл считается адекватным для метаболизма костей и общего здоровья у взрослых и детей; концентрация 25(OH)D в крови выше 100 нг/мл может быть неблагоприятной для здоровья [3, 5, 6, 12]. Для оценки обеспеченности организма витамином D используют определение 25(OH)D (кальцидиола) в сыворотке крови, поскольку он циркулирует в крови около 3–4 недель и имеет период полувыведения около двух недель [13, 14, 15].

Таким образом, недостаточное обеспечение витамином D недоношенных детей, обусловленное в подавляющем большинстве случаев дефицитом витамина D у матери, играет негативную роль в патогенезе различных заболеваний перинатального периода, а также формировании болезней в детском и взрослом возрасте.

Цель работы – установить изменения уровней витамина D в сыворотке крови у недоношенных детей при рождении и в динамике после приема холекальциферола.

Материалы и методы. Проведено комплексное клинико-лабораторное обследование и лечение 75 пациентов в возрасте от 0 до 3 месяцев, рожденных в учреждении здравоохранения «Гродненский областной клинический перинатальный центр», продолживших выхаживание в учреждении здравоохранении «Гродненская областная детская клиническая больница». Все пациенты были включены в исследование после получения информированного согласия родителей / законных представителей, которые были ознакомлены с протоколом обследования. Всем детям проводились клиническое наблюдение, лабораторные и инструментальные обследования в соответствии с клиническими протоколами диагностики, реанимации и интенсивной терапии в неонатологии [26, 179]. Дополнительно было проведено определение уровня общего витамина D в сыворотке крови до начала приема холекальциферола и после окончания курса терапии (через 30–45 дней).

Критерии включения пациентов в исследование были: срок при рождении менее 33 недель; наличие информированного согласия родителей/законных представителей на участие в исследовании, отсутствие пороков развития бронхолегочной системы, гемодинамически значимых врожденных пороков сердца и врожденного сепсиса.

Обследованные дети родились в сроке гестации Me=205 (196; 213) дней, что соответствовало Me=29 (28; 30) неделям гестации. Медиана массы тела обследованных детей при рождении равнялась Me=1150,0 (970,0; 1400,0) граммов, минимум – 600,0 граммов, максимум – 2300,0 граммов. Следует отметить, что 89,3 % младенцев имели экстремально низкую массу тела (ЭНМТ0 и очень низкую массу тела (ОНМТ) – до 1500 граммов). Медиана длины тела детей у всех обследованных новорожденных составила Me=37,0 (35,0; 41,0) см, окружности головы – Me=28,0 (26,0; 29,0) см, окружности груди – Me=26,0 (24,0; 28,0) см.

Санитарными нормами и правилами «Требования к питанию населения: нормы физиологических потребностей в энергии и пищевых веществах для различных групп населения Республики Беларусь» (постановление Министерства здравоохранения Республики Беларусь от 20.11.2012 № 180 с изменениями в соответствии с постановлением Министерства здравоохранения Республики Беларусь от 16.11.2015 № 111) рекомендована физиологическая потребность в витамине D для детей в возрасте 0–12 месяцев 10 мкг (400 МЕ) [192, 193, 194]. В соответствии с Национальной программой «Недостаточность витамина D у детей и подростков Российской Федерации: современные подходы к коррекции» (2018) потребность в витамине D у недоношенных детей при энтеральном питании в первые месяцы жизни (до достижения 40 недель ПКВ) составляет 400–1000 МЕ в сутки в зависимости от статуса витамина D. Европейское общество детских гастроэнтерологов и нутрициологов (ESPGHAN) рекомендует 800–1000 МЕ витамина D в сутки для недоношенных детей в первые месяцы жизни с целью быстрой коррекции пониженного фетального уровня витамина D (рекомендации ESPGHAN касаются, прежде всего, недоношенных детей с массой тела менее 1800 г). Таким образом, большинству недоношенных детей, получающих оптимальное питание, рекомендуется дотация 500 МЕ витамина D внутрь для обеспечения общей суточной потребности в пределах 400–1000 МЕ. Поскольку официальные препараты витамина D, зарегистрированные в Республике Беларусь, содержат в 1 капле 500 МЕ, то дотацию препаратами витамина D (холекальциферола) обследованным детям начинали с дозы 500 МЕ в сутки, убедившись в хорошей переносимости энтерального питания недоношенным ребенком и после достижения объема энтерального питания 100 мл/кг в сутки. Детям, имевшим синдром холестаза, получавшим длительное парентеральное питание, через 1–2 недели дотацию витамина D продолжали в дозе 1000 МЕ.

Определение уровня общего витамина D (25(OH)D) основано на твердофазном «сэндвич»-варианте иммуноферментного анализа, проводимого на анализаторе SUNRISETECAN (Австрия) на базе научно-исследовательской лаборатории учреждения образования «Гродненский государственный медицинский университет». Количественное определение уровня витамина D в сыворотке крови проводили с помощью набора для иммуноферментного анализа 25-OH Vitamin D total ELISA (США). Полученные данные обрабатывали, выводились показатели витамина D в нг/мл.

Статистический анализ выполнялся с использованием стандартных пакетов прикладных программ «Statistica 10.0» (лицензионный номер AXAR207F394425FA-Q) Оценка соответствия распределения каждой анализируемой переменной гауссовскому (нормальному) распределению проведена с помощью W-критерия теста Шапиро – Уилка. Распределение исследуемого признака считали нормальным при $p>0,05$. Поскольку большинство количественных признаков не подчинялось закону нормального распределения, при сравнении использовались непараметрические методы статистического анализа. Количественные данные приведены в виде медианы (Me), нижнего (Q25) и верхнего (Q75) квартилей. Для оценки различий между двумя независимыми переменными применен непараметрический U-тест Манна – Уитни (Mann – Whitney U-test). Проверку однородности медиан нескольких групп проводили с помощью рангового дисперсионного анализа Краскела – Уоллиса (Kruskal – Wallis test). Анализ взаимосвязей

между переменными выполнен с помощью коэффициента ранговой корреляции Спирмена. При сравнении двух зависимых количественных переменных применен критерий Вилкоксона (Wilcoxonsigned-ranktest). Нулевая гипотеза отвергалась на уровне значимости p≤0,05 для каждого из использованных тестов.

Результаты. На момент начала дотации водного раствора холекальциферола содержание 25(OH)D в сыворотке крови составило Me=22,3 (11,3; 40,4) нг/мл. Результаты оценки обеспеченности витамином D представлена на рисунке 1.

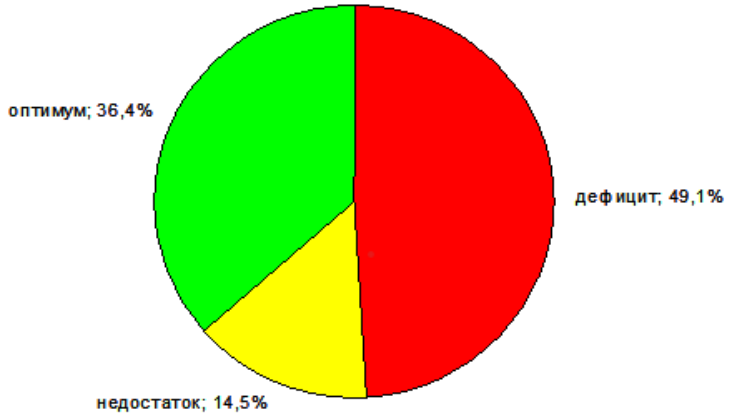


Рисунок 1 – Обеспеченность витамином D новорожденных до назначения препарата холекальциферола

Таким образом, на момент начала приема холекальциферола у большинства детей имелся дефицит/недостаток витамина D – 63,6 % новорожденных.

В динамике содержание 25(OH)D в сыворотке крови определено через 30–45 дней от начала приема холекальциферола. Медиана содержания витамина D составила Me=39,9 (26,8; 51,5) нг/мл, минимум – 17,5 нг/мл, максимум – 76,6 нг/мл. Оценена обеспеченность витамином D (рисунок 2).

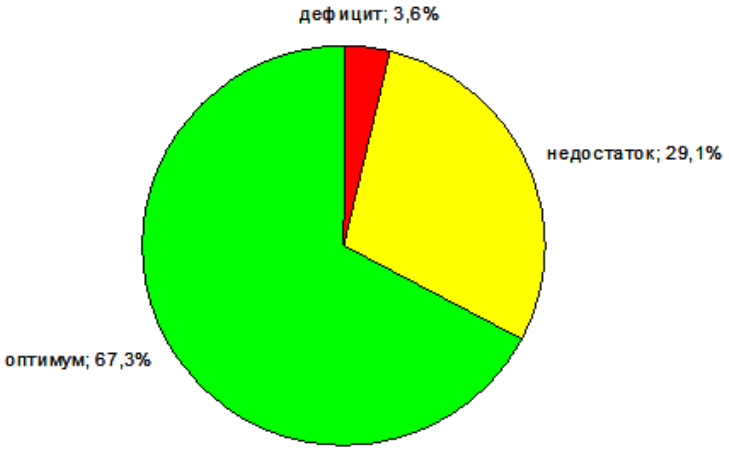


Рисунок 2 – Обеспеченность витамином D у недоношенных после курса холекальциферола

При сравнении данных, представленных на рисунках 1 и 2, видно, что доля детей с дефицитом витамина D значительно снизилась, а доля детей с оптимальной обеспеченностью значительно возросла. Однако 29,1 % младенцев не достигли содержания 25(OH)D в сыворотке крови более 30 нг/мл, хотя уже и не находились в группе пациентов с дефицитом витамина D.

Проведен анализ динамики содержания 25(OH)D в сыворотке крови в зависимости от исходного обеспечения детей витамином D (таблица 1).

Таблица 1 – Динамика содержания 25(OH)D в сыворотке крови у недоношенных детей в зависимости от исходного обеспечения детей витамином D, Me (Q_{25}; Q_{75})

Обеспечение пациентов витамином D	Содержание 25(OH)D, нг/мл		p
	до начала терапии	после терапии	
Дефицит	11,3 (7,8; 16,3)	26,9 (22,6; 43,1)	<0,001
Недостаточность	23,8 (22,5; 25,4)	44,3 (38,5; 68,9)	0,012
Оптимальное	48,6 (37,0; 59,2)	48,9 (41,9; 59,6)	0,68

Как видно из таблицы 1, у пациентов с изначально оптимальным уровнем витамина D не произошло существенного увеличения содержания 25(OH)D в сыворотке крови после назначения холекальциферола. Прием холекальциферола у недоношенных младенцев с дефицитом/недостаточностью витамина D привел к статистически значимому повышению содержания 25(OH)D в сыворотке крови.

Проанализирована полученная разница между уровнем 25(OH)D в сыворотке крови у недоношенных детей до приема холекальциферола и после курса 30–45 дней в зависимости от исходного содержания витамина D, а также проведен анализ прироста 25(OH)D в зависимости от принимаемой дозы холекальциферола (таблица 2).

Таблица 2 – Прирост 25(OH)D в сыворотке крови у недоношенных детей после курса приема холекальциферола, Me (Q_{25}; Q_{75})

Исходный уровень 25(OH)D	Прирост 25(OH)D (нг/мл) при приеме 500 МЕ вит. D	Прирост 25(OH)D (нг/мл) при приеме 1000 МЕ вит. D
до 20 нг/мл	15,6 (9,6; 21,4)	23,6 (21,7; 37,1)
20–30 нг/мл	15,3 (10,4; 39,2)	50,2*
>30 нг/мл	8,5 (2,1; 14,1)	12,4 (10,5; 15,5)
все пациенты	14,1 (9,1; 20,9)	21,7 (12,4; 34,8)

Примечание: * 1 пациент.

Как видно из таблицы 2, увеличение содержания кальцидиола в крови более значительно при приеме 1000 МЕ витамина D. Дальнейший анализ подтвердил наличие положительной корреляционной связи между дозой холекальциферола (500 и 1000 МЕ в сутки) и приростом содержания 25(OH)D в сыворотке крови; данная связь была более выражена у пациентов с исходным дефицитом витамина D (r_s=0,4; p=0,04).

Недоношенные младенцы, которые имеют ЭНМТ и ОНМТ при рождении, в дальнейшем характеризуются догоняющим ростом. В течение первых 2–3 месяцев жизни их масса тела удваивается или утраивается, поэтому была оценена динамика содержания 25(OH)D в сыворотке крови у детей в зависимости от дозы принимаемого холекальциферола на килограмм массы тела. Установлено, что дети, имевшие исходно дефицит/недостаток витамина D и достигшие оптимального уровня 25(OH)D в сыворотке крови после приема препарата холекальциферола в течение 30–45 дней, принимали витамин D в дозе Me=234 (192; 288) МЕ/кг.

Установлена корреляционная связь между приростом 25(OH)D в сыворотке крови и дозой холекальциферола (500 и 1000 МЕ в сутки) – r_s=0,4; p=0,04, что актуально для более быстрого достижения адекватной концентрации 25(OH)D в крови у недоношенных новорожденных, требующих интенсивного выхаживания.

У детей с оптимальным обеспечением витамином D прием холекальциферола в дозе 500–1000 МЕ в сутки поддерживает адекватное содержание 25(OH)D в сыворотке крови (Me=48,9 (41,9; 59,6) нг/мл), не достигая токсических концентраций витамина D в крови.

Заключение

1. У недоношенных новорожденных с исходно имевшимся дефицитом/ недостаточностью витамина D достигается оптимальный уровень 25(OH)D в сыворотке крови после приема препарата холекальциферола в дозе Me=234 (192; 288) МЕ/кг в течение 30–45 дней.

2. Детям с ОНМТ достаточно 500 МЕ (1 капля) витамина D в сутки, а детям с ЭНМТ – 1 капли 500 МЕ (1 капля) через день для создания адекватной концентрации кальцидиола в сыворотке крови.

3. Более быстрое достижение оптимального уровня 25(OH)D в крови у недоношенных новорожденных, требующих интенсивного выхаживания, с высоким риском развития патологических состояний, происходит при приеме 1000 МЕ в сутки в сравнении с приемом 500 МЕ в сутки холекальциферола.

4. У детей с исходным оптимальным обеспечением витамином D прием холекальциферола в дозе 500–1000 МЕ в сутки не приводит к токсической концентрации витамина D в крови.

Литература

1. Богданова, Е.О. Витамин D и фибропластические процессы в миокарде спонтанно гипертензивных крыс с начальными стадиями хронической дисфункции почек / Е.О. Богданова [и др.] // Артер. гипертензия. – 2020. – Т. 26. – № 1. – С. 107-118.
2. Громова, О.А. Роль обеспеченности витамином D в регуляции иммунитета и в обеспечении противоинфекционной защиты у взрослых / О.А. Громова, И.Ю. Торшин, А.И. Мартынов // Терапия. – 2017. – № 6. – С. 81–88.
3. Bikle, D.D. Vitamin d binding protein, total and free vitamin D levels in different physiological and pathophysiological conditions [Electronic resource] / D.D. Bikle, J. Schwartz // Frontiers in Endocrinology. – 2019. – Vol. 10. – https://www.frontiersin.org/journals/endocrinology/articles/10.3389/fendo.2019.00317/full. – Date of access: 05.02.2025.
4. Manson, J.E. Vitamin D, calcium, and cancer / J.E. Manson, S.S. Bassuk, J.E. Buring // JAMA. – 2017. – Vol. 317. – № 12. – P. 1217–1218.
5. Якубова, Л.В. Факторы риска, диагностика, профилактика и лечение D-гиповитаминоза в условиях общей врачебной практики в Республике Беларусь : метод. рекомендации / Л.В. Якубова. – Гродно : [б. и.], 2019. – 64 с.
6. Национальная программа «Недостаточность витамина D у детей и подростков Российской Федерации: современные подходы к коррекции» / Союз педиатров России [и др.]. – М. : ПедиатрЪ, 2018. – 96 с.
7. Заячникова, Т.Е. Дефицит витамина D в системе «мать – плацента – плод» как фактор риска нарушений физического и неврологического развития у недоношенных детей / Т.Е. Заячникова, Э.Б. Белан, А. С. Красильникова // РМЖ. Мед. обозрение. – 2019. – Т. 3. – № 5. – С. 20–25.
8. Association between vitamin D supplementation during pregnancy and offspring growth, morbidity, and mortality / Wei Guang Bi [et al.] // JAMA Pediatrics. – 2018. – Vol. 172. – № 7. – P. 635–645.
9. Elsori, D.H. Vitamin D deficiency in mothers, neonates and children / D.H. Elsori, M.S. Hammoud // J. of Steroid Biochemistry a. Molecular Biology. – 2018. – Vol. 175. – P. 195–199.
10. Мысливец, М.Г. Ассоциации уровня витамина D с маркерами активности заболевания у пациентов с ювенильным ревматоидным артритом / М.Г. Мысливец, Н.С. Парамонова // Проблемы здоровья и экологии. – 2017. – № 3. – С. 40–44.
11. Hollis, B.W. New insights into the vitamin D requirements during pregnancy [Electronic resource] / B.W. Hollis, C.L. Wagner // Bone Research. – 2017. – Vol. 5. – № 1. – Mode of access: https://www.nature.com/articles/boneres201730.pdf. – Date of access: 05.02.2025.
12. Дефицит витамина D в педиатрической практике: современные подходы к медицинской профилактике, диагностике, лечению : учеб.-метод. пособие / А.С. Почкайло [и др.]. – 3-е изд., доп. и перераб. – Минск : БелМАПО, 2021. – 75 с.
13. Effects of cholecalciferol vs calcifediol on total and free 25-hydroxyvitamin D and parathyroid hormone / A. Shieh [et al.] // J. of Clinical Endocrinology & Metabolism. – 2017. – Vol. 102. – № 4. – P. 1133–1140.
14. Vitamin D measurement standardization: the way out of the chaos / N. Binkley [et al.] // J. of Steroid Biochemistry a. Molecular Biology. – 2017. – Vol. 173. – P. 117–121.
15. Vitamin D metabolites in captivity? Should we measure free or total 25(OH)D to assess vitamin D status? / D. Bikle [et al.] // J. of Steroid Biochemistry a. Molecular Biology. – 2017. – Vol. 173. – P. 105–116.

EFFECT OF ORAL CHOLECALCIFEROL ON VITAMIN D DEFICIENCY IN PREMATURE INFANTS

Paramonova N.S., Sinitsa L.N.

Grodno State Medical University,
Grodno, Republic of Belarus

The examination and treatment of 75 premature newborns (gestational age Me=205 (196; 213) days, birth weight Me=1150.0 (970.0; 1400.0) grams) aged 0 to 3 months, born in the Grodno Regional Clinical Perinatal Center, was carried out; the level of total vitamin D in the blood serum was determined before the start of cholecalciferol intake at a dose of 500 IU-1000 IU per day and after the end of the therapy course (after 30–45 days). The level of total vitamin D (25(OH)D) was determined on a SUNRISETECAN analyzer (Austria) using a 25-OH Vitamin D total ELISA kit (USA). It was found out that children who initially had vitamin D deficiency/insufficiency and achieved the optimal level of 25(OH)D took vitamin D at a dose of Me=234 (192; 288) IU/kg. Children with very low body weight need to receive 500 IU of vitamin D per day, and children with extremely low body weight – 500 IU every other day to create the optimal concentration of 25(OH)D in the blood serum. A faster achievement of the optimal level of 25(OH)D in the blood of premature infants requiring intensive care, with a high risk of developing pathological conditions, occurs with the intake of 1000 IU per day compared to the intake of 500 IU per day of cholecalciferol – rs=0.4; p=0.04. In children with an initially optimal supply of vitamin D and receiving cholecalciferol at a dose of 500-1000 IU per day, the content of 25(OH)D in the blood serum does not reach toxic concentrations – Me=48.9 (41.9; 59.6) ng/ml.

Keywords: premature infants, newborn, vitamin D, cholecalciferol.

Поступила 12.09.2025

УДК 616724-002.5-036.3
https://doi.org/10.63030/2307-4795/2025.18.P.22

ХАРАКТЕРИСТИКА ОКСИДАТИВНОГО СТАТУСА У ДЕТЕЙ С ПНЕВМОНИЕЙ

Парфёнова И.В.

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

Резюме: Одно из ведущих мест в структуре детской заболеваемости занимают пневмонии. Одним из механизмов развития пневмонии является изменения в состоянии про-/антиоксидантной систем организма. Целью работы было изучить состояние оксидативного статуса у детей с пневмонией. Проведено комплексное обследование 100 детей в возрасте от 10 до 17 лет с внебольничной пневмонией. Специальные методы исследования включали определение в эритроцитах и плазме крови уровня малонового диальдегида (МДА), витамина Е и каталазы. Установлено усиление про- и снижение активности антиоксидантной системы у детей с пневмонией.

Ключевые слова: дети, оксидативный статус, пневмония, малоновый диальдегид, каталаза.

Введение. Согласно современным представлениям, пневмония – это воспалительный процесс чаще инфекционной этиологии, локализующийся в респираторных отделах легких и характеризующийся внутриальвеолярной экссудацией, определяющихся на рентгенограмме, как инфильтративные изменения и клинически проявляющиеся разной степенью выраженности синдрома дыхательных расстройств [1]. По литературным

данным, заболеваемость пневмонией среди детей составляет для рентгенологически подтвержденных пневмоний в экономически развитых странах 1,5–3 на 1000 детей 0–15 лет и 3,4–6,8 у детей в возрасте 0–5 лет [2]. В Республике Беларусь, по данным Министерства здравоохранения, заболеваемость пневмонией в 2023 году составила 7,4–12,6 на 1000 детей в возрасте от 0–17 лет [3]. С возрастом заболеваемость снижается в несколько раз и в школьном и подростковом возрасте регистрируется реже. Однако, ввиду того что пневмонии имеют высокую распространенность, длительность заболевания и возможности формирования неблагоприятных вариантов течения и летальности, что может наносить значительный экономический ущерб обществу, обуславливая медицинскую и социальную значимость [4].

Одним из звеньев патогенеза пневмонии является избыточная продукция активных форм кислорода, которая связана с наличием бактериальной инфекции. Результатом окислительного стресса и одной из причин окислительного повреждения тканей можно отнести процессы перекисного окисления липидов. В настоящее время оксидативный стресс принято понимать, как дисбаланс между повреждающим действием активных форм кислорода и способностью организма к восстановительным процессам, в результате чего происходит повреждение клеток [5]. К одним из основных продуктов липопероксидации относят малоновый диальдегид, который является одним из конечных продуктов перекисного окисления липидов. В нормальных физиологических условиях продукты окислительного стресса находятся под контролем антиоксидантной системы и выделяются в небольшом количестве. Они участвуют в регуляции тонуса сосудов и иммунной защиты.

При пневмонии продукты перекисного окисления могут вызывать как повреждение легочной ткани, так и выполнять защитную функцию. Развивающееся воспаление в легочной ткани сопровождается усилением окислительных процессов и накоплением в крови недоокисленных продуктов перекисного окисления липидов, которые в обычном состоянии организма нейтрализуются внутриклеточными антиоксидантными ферментами, которые являются одной из составных частей противовоспалительных механизмов [6].

При пневмониях антиоксиданты воздействуют на микроциркуляцию, препятствуя деструкции сосудистой стенки. К таким антиоксидантам можно отнести жирорастворимые и водорастворимые витамины, серотонин, глутатион. Кроме этого, к антиоксидантам, можно отнести и целый ряд ферментов, катализирующих инактивацию активных форм кислорода или способствующих разрушению перекисных производных органического и неорганического происхождения. К ферментам обладающим таким действием относят каталазу.

Преобладание продукции свободных радикалов над их нейтрализацией может вызывать повреждение паренхимы легкого, повышая при этом риск инфицирования, а снижение факторов антиоксидантной защиты приводит к тому, что в организме не подавляется выработка медиаторов воспаления и происходит повреждение клеток, а также тканей организма, что может определять тяжесть течения пневмонии [7].

Это указывает на сложность и многогранность проблемы пневмонии и определяет необходимость поиска путей оптимизации диагностики данного заболевания. В связи с этим изучение состояния оксидативного статуса у детей с пневмонией явилось основанием к проведению данного клинического исследования.

Цель работы – изучить состояние оксидативного статуса у детей с пневмонией.

Материалы и методы. Под наблюдением находились 100 пациентов в возрасте от 10 до 17 лет с диагнозом внебольничная пневмония, поступивших на стационарное лечение в пульмонологическое отделение учреждения здравоохранения «Гродненская областная детская клиническая больница», медиана возраста детей составила 12,1 лет (11,0; 13,2), из них девочки – 57 (57 %), мальчики – 43 (43 %). Диагноз пневмонии устанавливали по результатам клинико-рентгенологических исследований. Лечение проводилось в соответствии клинических протоколов, средние сроки госпитализации составили 12,5 (10; 15) дней. Обследованные дети по виду пневмонии были разделены на 2 подгруппы: первую подгруппу составили 45 детей с очаговой, вторую – 55 детей с сегментарной и долевой пневмонией.

Контрольную группу составили 30 практически здоровых детей, сопоставимых по полу и возрасту.

Критерии включения: рентгенологически подтвержденная пневмония; возраст детей от 10 до 17 лет; добровольное информированное согласие родителей пациентов на проведение обследования ребенка. Критерии невключения: пациенты группы часто и длительно болеющих детей; наличие сопутствующих и других тяжелых хронических заболеваний, способных оказать влияние на течение основного заболевания; отказ законных представителей ребенка от участия в обследовании.

Критерии включения в контрольную группу: дети, сопоставимые по полу и возрасту; не имеющие изменений в общем анализе крови и мочи; без острой патологии со стороны ЛОР-органов, органов дыхания и тяжелой хронической патологии; не входящие в группу часто и длительно болеющих детей.

Оценку прооксидантного статуса определяли по уровню конечного продукта – МДА в эритроцитах и плазме крови. Состояние антиоксидантной системы оценивали по содержанию α-токоферола (витамина Е) в плазме крови и каталазы в эритроцитах спектрофотометрическим методом [8].

Статистическая обработка полученных данных проводилась с помощью стандартного пакета прикладных статистических программ Statistica 10.0 с помощью описательных статистик Me (Q25; Q75), где Me – медиана, (Q_{25}; Q_{75}) – интерквартильный размах) и непараметрического теста Манна – Уитни. Различия считались статистически значимыми при $p<0,05$.

Результаты и обсуждение. Анализ состояния оксидативной системы у детей с пневмонией показал, что имеется выраженное изменения по сравнению с детьми контрольной группы (таблица 1).

Таблица 1 – Состояние прооксидантно-антиоксидантной системы у детей с пневмонией, Me (Q25; Q75)

Показатель	основная группа (n=100)	контрольная группа (n=30)	уровень статистической значимости (U; p)
МДА плазмы, мкмоль/л	4,4 (2,9; 5,6)	1,5 (1,2; 1,9)	U=71.8; p=0,016
МДА эритроцитов, мкмоль/л	15,8 (10,7; 17,7)	6,4 (5,3; 7,6)	U=78; p=0,001
Вит. Е, мкмоль/л	8,7 (7,5;11,5)	18,5 (15,5; 22,3)	U=17; p=0,001
Каталаза в эритроцитах, ммольH_2O_2/мин/гНв	23,1 (21,9; 27,2)	49,0 (45,1; 56,1)	U=26.4; p=0,001

Установлено, что уровень МДА в эритроцитах в 2,1 раза, а в плазме крови в 3,5 раза был выше у детей основной группы, чем в контрольной группе. Это указывает на активность свободно-радикальных окислительных процессов, в ходе развития воспалительного процесса в легочной ткани.

Состояние антиоксидантной системы у детей основной группы была ниже, чем в контрольной группе. Так, концентрации в плазме крови витамина Е у пациентов основной группы на 59 %, а каталазы на 52 % была ниже, чем у детей контрольной группы, что указывает на невозможность обеспечения адекватного противодействия на интенсификацию окислительных процессов, протекающих в легочной ткани при пневмонии.

Проанализировано состояние про-/антиоксидантной системы организма в зависимости от морфологического вида пневмонии. У детей с сегментарными и долевыми пневмониями (2-я подгруппа) уровень снижения в системе про-/антиоксидантов был ниже, чем у пациентов с очаговой пневмонией (1-я подгруппа). Выявлено, что у детей с очаговой пневмонией изменения со стороны про-/антиоксидантной системы носили минимальный характер (таблица 2).

Таблица 2 – Состояние прооксидантно-антиоксидантной системы у детей с пневмонией, Me (Q25; Q75)

Показатель	1-я группа (n=45)	2-я группа (n=55)	контрольная группа (n=30)	уровень статистической значимости (U; p)
МДА плазмы, мкмоль/л	2,6 (1,9; 4,4)	4,9 (4,1; 6,3)	1,5 (1,2; 1,9)	U=12; p_{1-2}=0,84 U=31; p_{1-3}=0,001 U=40; p_{2-3}=0,001
МДА эритроцитов, мкмоль/л	8,8 (7,7; 11,8)	15,2 (12,4; 17,6)	6,4 (5,3; 7,6)	U=37; p_{1-2}=0,001 U=18; p_{1-3}=0,03 U=78,0; p_{2-3}=0,001
Вит. Е, мкмоль/л	11,7 (8,8; 13,6)	8,0 (7,1; 8,8)	18,5 (15,5; 22,3)	U=41.2; p_{1-2}=0,001 U=17; p_{1-3}=0,02 U=13; p_{2-3}=0,001
Каталаза в эритроцитах, ммольH_2O_2/мин/гНв	41,8 (22,3; 44,8)	21,6 (18,2; 22,0)	49,0 (45,1; 56,1)	U=68.9; p_{1-2}=0,014 U=21,4; p_{1-3}=0,001 U=49,5; p_{2-3}=0,001

У пациентов 1-й подгруппы отмечались снижение уровня витамина Е на 36 % и повышение уровня МДА в плазме на 30 % и в эритроцитах на 37,5 % по сравнению с контрольной группой.

У детей 2-й подгруппы статус про-/антиоксидантной системы характеризовался дисбалансом окислительно-восстановительных реакций, что приводило к увеличению концентрации МДА плазмы на 31 % и 53 %, а также снижением уровня витамина Е на 32 % и 43 % по сравнению с детьми 1-й подгруппы и контрольной группы. Уровень каталазы в эритроцитах у пациентов 2-й подгруппы был ниже на 48 % и 56 % соответственно, чем у детей с очаговой пневмонией и группой контроля.

Наблюдение в динамике показало, что уровень МДА в плазме к моменту выздоровления детей с очаговой пневмонией снизился и составил 1,6 (1,3; 2,1) мкмоль/л и не отличался от детей контрольной группы p>0,05. Уровень МДА в эритроцитах снизился и достиг уровня детей контрольной группы. Уровень витамина Е у детей с очаговой пневмонией достоверно повысился и составил в среднем 13,9 (12,4; 15,9) мкмоль/л, но не достиг уровня детей контрольной группы. Содержание каталазы в эритроцитах детей 1-й подгруппы увеличилось до 47,3 (41,8; 55,2) ммольH_2O_2/мин/гНв и не отличалась от уровня практически здоровых детей.

Однако у детей с сегментарными и долевыми пневмониями контрольные значения МДА в плазме и эритроцитах снизились до 2,4 (2,0;2,7) мкмоль/л и 11,6 (7,4; 13,0) мкмоль/л соответственно, но были выше, чем у детей 1-й подгруппы и группы контроля. Содержание антиоксидантов не показали значимого изменения по сравнению с исходными данными, как витамина Е 10,9 (9,7;11,8) мкмоль/л, так и каталазы 39,6 (36,7; 42,2) ммольH_2O_2/мин/гНв, что может свидетельствовать о усиленных процессах оксидативного стресса в этой группе.

Заключение. Таким образом, у детей с пневмонией возникает дисбаланс оксидативного статуса. Пациенты с сегментарной и долевой пневмонией имели более выраженные изменения показателей про-/ антиоксидантной системы, характеризующийся гиперпродукцией продуктов липопероксидации и снижением активности системы антиоксидантной защиты. Дефицит антиоксидантов способствует усилению окислительных процессов при воспалении и может являться одной из причин прогрессирования воспалительного процесса в легочной ткани. Тяжесть течения пневмонии соответствует выраженности изменений в про- и антиоксидантной системе.

Литература

1. Баранов, А.А. Современные подходы к ведению детей с внебольничной пневмонией / А.А. Баранов, Р.С. Козлов, Л.С. Намазова-Баранова, И.В. Андреева [и др.]. // Педиатрическая фармакология – 2023. – № 20 (1). – С. 17–41.

2. Дубовая, А.В. Современные подходы к диагностике и лечению пневмонии у детей / А.В. Дубовая, В.Н. Соколов, Ю.В. Науменко // Университетская Клиника – 2023. – № 1 (46). – С.64–67.

3. Здравоохранение : Статистический ежегодник Республики Беларусь, 2023 [Электронный ресурс] // Национальный статистический комитет Республики Беларусь. – Минск, 2022. – Гл. 7. – С. 106–118. – Режим доступа: https:// www.belstat.gov.by/. – Дата доступа: 28.06.2025.

4. Евдокимова, Д.В. Клинико-эпидемиологические особенности внебольничной пневмонии у детей и подростков / Д.В. Евдокимова, Д.О. Карелин // Вестник новых медицинских технологий. – [Электронное издание]. – 2018. – № 4. – С. 1–4. – URL: http://www.medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2018-4/1-4.pdf (дата обращения: 02.07.2025).

5. Оксидативный стресс в лейкоцитах периферической крови больных хронической обструктивной болезнью легких / О.О. Котова, Д.А. Гассан, И.Ю. Сугайло [и др.] // Бюллетень физиологии и патологии дыхания. – 2023. – Вып. 87. – С. 62–70.

6. Бакуев, М.М. Состояние антиоксидантных систем при различных патологических состояниях организма / М.М. Бакуев, К.К. Магомедов, Р.К. Шахбанов // Известия Дагестан. государс. педагог. университета. Естественные и точные науки. – 2012. – № 3 (20). – С.62–67.

7. Захарова, И.Н. Применение витаминов-антиоксидантов в педиатрической практике / И.Н. Захарова, В.И. Свинцицкая // Лечащий врач. – 2010. – № 8. – С. 45.

8. Зинчук, В.В. Прооксидантно-антиоксидантное состояние организма при введении липополисахарида в условиях коррекции сродства гемоглобина к кислороду и L-аргинин-NO-системы / В.В. Зинчук // Бюлл. эксп. биол. и мед. – 2001. – Т. 131. – № 1. – С. 39–42.

CHARACTERISTICS OF OXIDATIVE STATUS IN CHILDREN WITH COMMUNITY-ACQUIRED PNEUMONIA

Parfyonova I.V.

Grodno State Medical University,
Grodno, Republic of Belarus

Pneumonia occupies one of the leading places in the structure of childhood morbidity. One of the mechanisms of pneumonia development is changes in the state of the pro-/antioxidant systems of the body. The aim of the work was to study the state of the oxidative status in children with pneumonia. A comprehensive examination of 100 children aged 10 to 17 years with community-acquired pneumonia was conducted. Special research methods included determining the level of malondialdehyde (MDA), vitamin E and catalase in erythrocytes and blood plasma. An increase in the pro- and a decrease in the activity of the antioxidant system in children with pneumonia were established.

Keywords: children, oxidative status, pneumonia, malondialdehyde, catalase.

Поступила 24.07.2025

УДК 616.3.381-053.31]:[616-055.2:616.379-008.64
https://doi.org/10.63030/2307-4795/2025.18.P.23

ОЦЕНКА ФУНКЦИОНАЛЬНОГО СОСТОЯНИЯ ГЕПАТОБИЛИАРНОЙ СИСТЕМЫ И ЭКЗОКРИННОЙ ФУНКЦИИ ПОДЖЕЛУДОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ У ДОНОШЕННЫХ НОВОРОЖДЕННЫХ ОТ МАТЕРЕЙ С РАЗЛИЧНЫМИ ТИПАМИ САХАРНОГО ДИАБЕТА

Пивченко Т.П.

Белорусский государственный медицинский университет,
г. Минск, Республика Беларусь

Резюме. Оценить функциональную активность гепатобилиарной и панкреатической систем у доношенных новорожденных от матерей с различными типами сахарного диабета. Обследовано 150 доношенных новорожденных от матерей с сахарным диабетом

(прегравидарным (n=50) и гестационным (n=50)), здоровых родильниц (n=50), которые разделены на 3 группы. Все младенцы находились на выхаживании в отделениях ГУ РНПЦ «Мать и дитя» в период май 2022 г. – март 2024 г. В ходе исследования установлена закономерность нарушений в адаптации гепатобилиарной системы у новорожденных от матерей с сахарным диабетом 1 типа, проявившиеся гипопротеинемией, гипербилирубинемией, нестойким гомеостазом глюкозы в течение раннего неонатального периода. Данные изменения не сопровождались цитолизом гепатоцитов и имели обратимый характер. Экзокринный аппарат поджелудочной железы характеризовался сниженной продукцией амилазы и липазы, что проявлялось стеатореей преимущественно в группе новорожденных от матерей с гестационным сахарным диабетом.

Ключевые слова: поджелудочная железа, гепатобилиарная система, новорожденный, период адаптации, сахарный диабет.

Введение. При изучении современных тенденций здравоохранения одним из важных направлений является развитие методов медицинской профилактики, позволяющих снизить уровень хронизации среди населения. По современным данным сахарный диабет (СД) рассматривается как одно из заболеваний, приводящих к раннему лишению дееспособности и укорочению продолжительности жизни.

Неразрывная связь между гепатобилиарной и панкреатической системой существует на начальных этапах эмбриогенеза. Как известно, поджелудочная железа (ПЖ) берет свое начало из энтодермы первичной кишки на 4–6 неделях внутриутробного развития. В это же время из вентрального отдела передней кишки начинает образовываться печеночный дивертикул. К моменту рождения ПЖ дифференцирована на экзогенный (система ацинусов и канальцев) и эндогенный (островки Лангерганса) аппарат. При этом отмечается высокая степень незрелости органа. В раннем неонатальном периоде для гепатобилиарной системы также характерно снижение активности процессов, что приводит к развитию транзиторных состояний среди младенцев [1].

ПЖ относится к железам смешанной секреции. При СД 1 типа аутоиммунный процесс направлен на инсулярный аппарат ПЖ (β-клетки), вызывая абсолютную инсулиновую недостаточность. В патологический процесс при СД 1 типа вовлечена и ацинарная часть ПЖ, что характеризуется дефицитом ферментов, продуцируемых ею [1, 2].

Новорожденные от женщин с СД 1 типа часто имеют признаки диабетической фетопатии (ДФ), которые формируются у плода на 12-й неделе в последствие серьезного нарушения углеводного обмена матери. При отсутствии должной коррекции углеводного обмена беременной с СД 1 типа у плода, начиная с середины второго триместра (20-й недели), развивается гиперплазия β-клеток ПЖ с гиперинсулинемией. Каскад реакций при данном состоянии плода приводит к нарушениям белкового и липидного обмена, что характеризуется макросомией [3, 4, 5]. Гиперстимуляция ПЖ плода при гипергликемиии матери вызывает также к гиперфункции α-клеток островков Лангерганса и повышение выработки гликогена, который депонируется в скелетных и сердечной мышцах. Чем дольше плод находится в состоянии гиперинсулинемии, тем меньше клеточная масса экзокриноцитов ПЖ, что проявляется снижением уровня ферментов (амилазы и липазы) в сыворотке крови и проявляется стеатореей после рождения [6, 7, 8, 9].

Цель работы – оценить функциональную активность гепатобилиарной и панкреатической систем у доношенных новорожденных от матерей с различными типами сахарного диабета.

Материал и методы. В исследование включены 150 доношенных новорожденных, которые были разделены на три группы: 50 доношенных новорожденных от матерей с СД 1 типа составили первую исследуемую группу, 50 доношенных новорожденных от матерей с гестационным сахарным диабетом (ГСД) – вторую исследуемую группу и 50 здоровых доношенных новорожденных – группу контроля. Все младенцы находились на лечении и выхаживании в педиатрическом отделении и отделении для новорожденных детей государственного учреждения «Республиканский научно-практический центр «Мать и дитя» в период с 2022 по 2024 гг.

Статистическая обработка данных выполнялась с помощью пакета программ Statistica 10 и Microsoft Excel. Нормальность распределения количественных признаков оценивалась тестом Колмогорова – Смирнова. При распределении, отличном от нормального, рассчитывалась медиана (Me) и интерквартильный размах (25 %; 75 %). Для определения различий качественных величин использовался метод хи-квадрат Пирсона (χ^2), уточняющий критерий Йетса (χ^2й) или точный критерий Фишера (F), при множественности сравнений уточняющий критерий – критерий Фишера двусторонний ($F_{дв}$). Различия считали статистически значимыми при $p<0,05$.

Исследование проводилось в рамках проекта Белорусского республиканского фонда фундаментальных исследований (№ гос. регистрции 20221154 от 04 мая 2022 года).

Результаты и их обсуждение. Антропометрические характеристики новорожденных исследуемых групп представлена в таблице 1.

Таблица 1 – Антропометрические параметры доношенных новорожденных исследуемых групп, Me (25; 75 %)

Показатели	СД 1 тип, n=50	ГСД, n=50	Группа контроля, n=50	Статистическая значимость различий
Масса тела, г	3815,0 (3400,0; 4120,0)	3410,0 (3080,0; 3630,0)	3360,0 (3100,0; 3750,0)	H=20,37, p<0,001 z_{2-3}=4,04, p=0,002 z_{2-4}=3,76, p=0,005 z_{3-4}=0,28, p=1,000
Длина тела, см	52,0 (51,0; 55,0)	52,0 (51,0; 54,0)	53,0 (51,0; 55,0)	H=1,22, p=0,543 z_{2-3}=0,39, p=1,000 z_{2-4}=0,68, p=1,000 z_{3-4}=1,08, p=0,836
Окружность головы, см	36,0 (35,0; 36,0)	35,0 (34,0; 36,0)	35,0 (34,0; 36,0)	H=8,42, p=0,0150 z_{2-3}=2,76, p=0,017 z_{2-4}=1,90, p=0,170 z_{3-4}=0,86, p=1,000
Окружность груди, см	35,0 (34,0; 36,0)	33,0 (34,0; 36,0)	33,0 (32,0; 34,0)	H=23,67, p<0,001 z_{2-3}=3,82, p<0,001 z_{2-4}=4,37, p<0,001 z_{3-4}=0,55, p=1,000

Исходя из полученных данных, антропометрические признаки ДФ зарегистрированы значимо чаще среди новорожденных от матерей с прегравидарным СД 1 типа по сравнению с младенцами от родильниц с ГСД и здоровых новорожденных.

К моменту рождения статус новорожденных от матерей с различными типами СД можно охарактеризовать как «морфофункциональная незрелость» – состояние, при котором сниженная функция основных систем органов не может обеспечить потребности организма. Для таких новорожденных в раннем неонатальном периоде характерна высокая напряженность со стороны гепатобилиарной системы, которая может проявляться быстрым нарастанием гипербилирубинемии и развитием неонатальной желтухи. Нарушение адаптации со стороны печени можно проследить по снижению уровня продукции общего белка и мочевины в сыворотке крови, изменения утилизации глюкозы (гипо- или гипергликемия). Следует отметить отсутствие признаков лизиса гепатоцитов на фоне протекающих процессов, что характеризуется допустимой концентрацией сывороточных трансаминаз у младенцев всех исследуемых групп (таблица 2).

Таблица 2 – Показатели функциональной активности гепатобилиарной системы у доношенных новорожденных исследуемых групп, Me (25; 75 %)

Показатели	СД 1 тип, n=50	ГСД, n=50	Группа контроля, n=50	Статистическая значимость различий
Общий билирубин, мкмоль/л	46,0 (35,0; 58,0)	91,5 (62,0; 132,0)	127,0 (92,0; 164,0)	H=49,59, p<0,001 z_{2-3}=4,68, p<0,001 z_{2-4}=6,89, p<0,001 z_{3-4}=2,23, p=0,08
Общий белок (2–5 сутки жизни), г/л	51,0 (46,0; 57,0)	52,0 (48,0; 56,0)	55,0 (51,0; 58,0)	H=5,41, p=0,07 z_{2-3}=0,66, p=1,000 z_{2-4}=2,26, p=0,072 z_{3-4}=1,60, p=0,332
Общий белок (7–10 сутки жизни), г/л	51,0 (49,0; 54,0)	52,0 (51,0; 62,0)	55,0 (59,0; 69,0)	H=56,56, p<0,001 z_{2-3}=2,79, p=0,015 z_{2-4}=7,44, p<0,001 z_{3-4}=4,64, p<0,001
Аланин-аминотрансфераза, МЕ/л	19,0 (13,0; 30,0)	20,5 (15,0; 25,0)	22,0 (19,0; 26,0)	H=5,72, p=0,05 z_{2-3}=0,04, p=1,000 z_{2-4}=2,05, p=0,122 z_{3-4}=2,09, p=0,110
Аспартат-аминотрансфераза, МЕ/л	45,5 (39,0; 58,0)	46,0 (34,0; 58,0)	42,0 (33,0; 53,0)	H=2,27, p=0,32 z_{2-3}=0,28, p=1,000 z_{2-4}=1,42, p=0,467 z_{3-4}=1,15, p=0,756
Мочевина, ммоль/л	4,6 (3,3; 5,5)	2,8 (2,2; 7,7)	2,3 (1,4; 3,1)	H=30,46, p<0,001 z_{2-3}=4,10, p<0,001 z_{2-4}=5,27, p<0,001 z_{3-4}=1,21, p=0,674

В результате исследования установлено, что новорожденные от матерей с СД 1 типа (23/50, 46,0 %) и новорожденные от матерей с ГСД (15/50, 30,0 %) чаще страдали неонатальной желтухой по сравнению со здоровыми младенцами (0/50, 0,0 %) ($F_{дв}$=0,30, p<0,001; $F_{дв}$=0,18, p<0,001) соответственно. Выраженное снижение белково-синтезирующей функции печени проявилось гипопротеинемией к концу неонатального периода у 15/50 (30,0 %) новорожденных от матерей с СД 1 типа, что значимо чаще чем у младенцев от матерей с ГСД (6/50, 12,0 %) ($\chi^2_{й}$=3,86; p=0,049) и здоровых детей (0/50, 0,0 %) ($F_{дв}$=0,18, p<0,001). В конце неонатального периода в первой (18/50, 36,0 %) и второй (11/50, 22,0 %) исследуемых группах зарегистрировано снижение уровня сывороточной мочевины чаще по сравнению с младенцами группы контроля (0/50, 0,0 %) ($F_{дв}$=0,22, p<0,001; $F_{дв}$=0,12, p<0,001) соответственно.

Также особенность адаптации гепатической и панкреатической систем характеризовало нарушение со стороны гликемического статуса у новорожденных с СД 1 типа по сравнению со второй исследуемой группой и группой контроля. В раннем неонатальном периоде значимо чаще зарегистрирована гипогликемия в первой исследуемой группе (23/50, 46,0 %) по сравнению со второй (9/50, 18,0 %) ($\chi^2_{й}$=7,77; p=0,005) и группой контроля (0/50, 0,0 %) ($F_{дв}$=0,30, p<0,001). К концу 1-й недели жизни наблюдалась нормализация уровня глюкозы крови, отмечались единичные эпизоды гипергликемии в первой и второй исследуемых группах, которые не имели статистической значимости.

Протекающие процессы адаптации ПЖ затрагивают не только островковый аппарат органа, но и экзокринную часть. Значения показателей панкреатической амилазы и липазы в сыворотке крови новорожденных трех исследуемых групп отражены в таблице 3.

Таблица 3 – Показатели ферментативной функции поджелудочной железы доношенных новорожденных исследуемых групп в течение неонатального периода, Me (25; 75 %)

Фактор	СД 1 тип, n=50	ГСД, n=50	Группа контроля, n=50	Статистическая значимость различий
Панкреатическая амилаза, ЕД/л	7,0 (6,0; 12,0)	2,9 (2,2; 6,0)	7,0 (6,0; 14,0)	H=35,53, p<0,001 z_{2-3}=4,86, p<0,001 z_{2-4}=0,52, p=1,000 z_{3-4}=5,37, p<0,001
Панкреатическая липаза, ЕД/л	17,5 (10,0; 29,0)	6,0 (6,0; 9,0)	22,0 (18,0; 28,0)	H=69,73, p<0,001 z_{2-3}=6,23, p<0,001 z_{2-4}=1,69, p=0,274 z_{3-4}=7,91, p<0,001

Согласно полученным данным новорожденные от матерей с ГСД имели более выраженную ферментную недостаточность по сравнению с младенцами от родильниц с СД 1 типа и здоровыми новорожденными.

Недостаточность энзимов экзокринной части ПЖ проявляется в значимо чаще стеатореей среди новорожденных второй исследуемой группы: выраженное содержание жирных кислот в стуле зарегистрировано в 11/50 (22,0 %) случаях в данной группе относительно 5/50 (10,0 %) в первой исследуемой группе ($\chi^2_{й}$=1,86, p=0,173) и 2/50 (4,0 %) в группе контроля ($F_{дв}$=0,07, p=0,015); нейтральный жир в высокой степени обнаружен в 14/50 (28,0 %) случаях, тогда как в первой исследуемой группе данный признак выявлен у 6/50 (12,0 %) ($\chi^2_{й}$=3,06, p=0,080) младенцев, в группе контроля –у 2/50 (4,0 %) новорожденных ($F_{дв}$=0,11, p=0,002).

Заключение. Согласно проведенному исследованию, состояние гепатобилиарной системы находится в состоянии дезадаптации у новорожденных от матерей с сахарным диабетом 1 типа, что проявляется значимо чаще развитием гипербилирубинемии, гипопротеинемии, нестабильным уровнем глюкозы на протяжение раннего неонатального периода по сравнению с младенцами от родильниц с гестационным сахарным диабетом и здоровыми новорожденными. Установлена дезадаптация ферментативной активности поджелудочной железы, что проявляется снижением сывороточной амилазы и липазы с развитием стеатореи у новорожденных от матерей с гестационным сахарным диабетом по сравнению с младенцами от матерей с сахарным диабетом 1 типа и здоровыми новорожденными. Полученные данные позволяют судить о глубине влияния сахарного диабета матери на гепатическую и панкреатичекую системы новорожденного, с последующим использованием полученной информации в диспансерном наблюдении за данной группой младенцев.

Литература

1. Клинические рекомендации сахарный диабет 1 типа у детей / Общественная организация «Российская ассоциация эндокринологов» // Сахарный диабет. – 2020. – Т. 23 – № 1. – С. 6–49.

2. Куденцова, Л.А. Классификация сахарного диабета: новый взгляд на проблему/ Л. А.Куденцова, Д.В. Давыдов, С.В. Чернавский [и др.] // Лечащий Врач. – 2022. – Т. 25 – № 5–6. – С. 84–90. – https://doi.org/10.51793/OS.2022.25.6.015.

3. 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.

4. Литвицкий, П.Ф. Типовые формы патологии печени у детей/ П.Ф. Литвицкий, Л.Д. Мальцева, О.Л. Морозова // Вопросы современной педиатрии. – 2018. – Т. 17 – № 1. – С. 38–53. – https://doi.org/10.15690/vsp. v17i1.1854.

5. Иванов, Д.О. Врожденная диарея с гипериммуноглобулинемией Е и отсутствием островков Лангерганса / Д.О. Иванов, В.П. Новикова, Н.Э. Прокопьева // Медицина: теория и практика. – 2019. – Т. 4. – № 1. – С. 92–94.

6. Дмитриева, Ю.А. Врожденные энтеропатии у детей: алгоритм дифференциальной диагностики и терапевтическая тактика / Ю.А. Дмитриева, И.Н. Захарова, А.Р. Миянова [и др.] // Педиатрия. Consilium Medicum. – 2024. – №2. – С. 112–119. – doi: 10.26442/26586630.2024.2.202952.

7. Thiagarajah, J.R. Advances in Evaluation of Chronic Diarrhea in Infants / J.R. Thiagarajah, D.S. Kamin, S. Acra [et al.] // Gastroenterology. – 2018. – Vol. 154. – № 8. – P. 2045–2059. – https://doi.org/10.1053/j.gastro.2018.03.067.

8. Allenspach, E. Autoimmunity and Primary Immunodeficiency Disorders / E. Allenspach, T.R. Torgerson // J Clin Immunol. – 2016. – Vol. 36. – № 1. – P. 57–67. – https://doi.org/10.1007/s10875-016-0294-1.

9. Ma, M. Nutrition management of congenital glucose-ga lactose malabsorption: Case report of a Chinese infant / M. Ma, Q. Long, F. Chen [et al.] // Medicine (Baltimore). – 2019. – Vol. 98. – № 33. – P. 168–188. – https://doi.org/10.1097/md.0000000000016828.

EVALUATION OF THE FUNCTIONAL STATUS OF THE HEPATOBILAR SYSTEM AND EXOCRINE FUNCTION OF THE PANCREAS IN FULL-TERM NEWBORNS FROM MOTHERS WITH DIFFERENT TYPES OF DIABETES

Pivcthenko T.P.

Belarusian State Medical University,
Minsk, Republic of Belarus

To evaluate the functional activity of the hepatobiliary and pancreatic systems in infants born from mothers with different types of diabetes mellitus. Examined 150 infants born from mothers with diabetes mellitus (pregravidar (n=50) and gestational (n=50)), healthy mothers (n=50), which are divided into 3 groups. All infants were cared for in the departments of the «Mother and child» perinatal center (Minsk) between May 2022 – March 2024. During the study, a pattern of violations in the adaptation of the hepatic system was found in newborns from mothers with type 1 diabetes mellitus manifested by hypoproteinemia, hyperbilirubinemia, a mild homeostasis of glucose during the early neonatal period. These changes were not accompanied by cytolysis of hepatocytes and were reversible. The exocrine apparatus of the pancreas was characterized by reduced production of amylase and lipase, which is manifested by steatosis predominantly in the group of newborns from mothers with gestational sugar diabetes.

Keywords: pancreas, hepatobiliary system, newborn, adaptation period, diabetes mellitus.

Поступила 30.09.2025

УДК 616.61-002.2-06:616.1
https://doi.org/10.63030/2307-4795/2025.18.P.24

ИЗМЕНЕНИЯ СО СТОРОНЫ СЕРДЦА И СОСУДОВ У ДЕТЕЙ С ХРОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ ПОЧЕК (ПО ДАННЫМ ЛАБОРАТОРНЫХ И ИНСТРУМЕНТАЛЬНЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ)

Прохорова И.С., Козыро И.А.

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

Резюме. *Обоснование.* Сердечно-сосудистые заболевания являются наиболее частой причиной заболеваемости и смертности как у взрослых, так и у детей с хронической болезнью почек (ХБП).

Цель: проанализировать наличие факторов, способствующих прогрессированию структурно-функциональных нарушений в сердечно-сосудистой системе у детей с хронической болезнью почек.

Методы. В исследовании приняли участие 140 пациентов детского возраста (медиана возраста 13 лет) с ХБП. Все пациенты были разделены на группы соответственно стадиям ХБП. В структуре выборки дети с ХБП С1 составили 39 %, С2–21 %, С3–16 %, С4–6 %.

С5–16 %. Исследовались эхокардиографические, электрокардиографические, лабораторные маркеры сердечно-сосудистой дисфункции у детей с ХБП, анализировались данные офисных измерений и суточного мониторинга артериального давления.

Результаты. У 82 % пациентов были нормальные цифры офисных измерений артериального давления. Примерно половина этих пациентов имели артериальную гипертензию по данным САД. У 53 % обследуемых отмечались изменения на электрокардиограмме. 35 % детей имели признаки ремоделирования по данным ЭХОКГ По данным лабораторных исследований в 84 % исследований регистрировалось повышение уровня sVCAM в сыворотке крови, в 4,5 % концентрации ИЛ-6, в 26 % – NT-ProBNP. Уровень витаминов группы В в сыворотке крови у большинства обследуемых был снижен (В12 в 93 % исследований, В6–74 %, фолиевая кислота-83 %).

Заключение. Полученные результаты демонстрируют наличие маркеров структурно-функциональных нарушений уже на ранних стадиях хронической болезни почек у детей. Разработка алгоритма диагностики сердечно-сосудистых заболеваний у детей с ХБП поможет оптимизировать стратегии медицинской профилактически кардиоваскулярных осложнений.

Ключевые слова: хроническая болезнь почек, сердечно-сосудистая патология, ремоделирование миокарда, лабораторные маркеры сердечно-сосудистой патологии, артериальная гипертензия.

Введение. Сердечно-сосудистые заболевания – это эволюционирующий процесс, который начинается на ранних стадиях хронической болезни почек (ХБП) у детей.

Сердечно-сосудистые заболевания являются наиболее частой причиной заболеваемости и смертности как у взрослых, так и у детей с ХБП. Однако, в отличие от взрослых, у детей редко наблюдаются явные признаки ССЗ [1]. Это побуждает к поиску ранних маркеров структурно-функциональных нарушений в сердечно-сосудистой системе у детей с хронической патологией почек для начала своевременной медицинской профилактики.

Артериальная гипертензия (АГ) у детей при ХБП встречается в несколько раз чаще, чем в общей детской популяции, достигая 45–60 % у диализных пациентов [2]. Ее частота, увеличиваясь по мере снижения функции почек, примерно с 30 % на ранних стадиях до более чем 80 % или даже приближается к 100 % при продвинутых стадиях ХБП (в частности, терминальной стадии 5). АГ является как причиной, так и следствием ХБП, образуя порочный круг, при котором высокое артериальное давление повреждает почки, а снижение функции почек приводит к повышению артериального давления. Перегрузка давлением приводит к концентрической гипертрофии левого желудочка, характеризующейся увеличением массы сердца за счет объема камер. Это состояние приводит к диастолической дисфункции, снижению расслабления и повышению давления наполнения, независимо от сократительной функции левого желудочка. В конечном итоге возникает сердечная недостаточность [3].

Длительное воздействие повышенной постнагрузки на миокард левого желудочка приводит к увеличению массы его миокарда. Эхокардиография (ЭХО-КГ) является неинвазивным методом диагностики структурно-функциональных изменений в сердце. Такой расчетный показатель, как индекс массы миокарда левого желудочка (ИММЛЖ) может быть использован для прогнозирования риска сердечно-сосудистой смертности среди пациентов с различными заболеваниями во всей популяции [4]. Также он мог бы применяться и у детей с ХБП. С учетом величины ИММЛЖ и такого эхокардиграфического параметра, как относительная толщина задней стенки левого желудочка (ОТЗСЛЖ), можно определить тип ремоделирования левого желудочка. В настоящее время это рассматривается как важный критерий не только тяжести артериальной гипертензии, но и ее прогноза [5].

Недавние исследования показали, что такой показатель, как фракция выброса (ФВ) левого желудочка по данным ЭХО-КГ, является лишь индикатором глобальной функции сердца и не может быть использован для выявления дисфункции желудочков на ранних стадиях заболевания [6]. Для диагностики субклинической дисфункции миокарда левого желудочка может быть полезна современная методика Speckle-tracking-ЭхоКГ.

Зачастую у детей с ХБП суточный мониторинг артериального давления (СМАД) позволяет выявить маскированную артериальную гипертензию, гипертензию «белого халата», нарушения суточного ритма артериального давления («non-dipper»), а также уточнить степень АГ, оценить эффективность антигипертензивной терапии. Метод имеет ограничения, поскольку дети младше 5 лет плохо переносят процедуру частых автоматических измерений артериального давления.

Электрокардиографические изменения, как правило, неспецифичны для ХБП, однако в совокупности с данными инструментальных и лабораторных методов исследования позволяют оценить структурно-функциональное состояние сердца.

NT-proBNP – это белковое соединение, представляющее собой циркулирующую в крови биологически активную форму BNP. BNP (мозговой натрийуретический пептид) синтезируется как пропептид (pro-BNP) в основном левым желудочком сердца, выделяется в кровь в ответ на растяжение миокарда, вызванное объемной перегрузкой сердца; под действием протеазы превращается в N-концевой про-BNP (NT-proBNP). Современные рекомендации NICE для взрослых рекомендуют измерение NT-proBNP в качестве исследования первой линии при подозрении на сердечную недостаточность из-за его высокой диагностической точности [7]. Однако в действующих педиатрических рекомендациях сообщается, что мозговой природный пептид NT-proBNP может использоваться в качестве дополнительного маркера при комплексном обследовании и мониторинге детей с известной сердечной недостаточностью, но не должен быть ключевым параметром в постановке диагноза. Кардиологические биомаркеры обычно используются у взрослых, но не у детей. Это связано со сложным, многофакторным механизмом развития сердечной недостаточности у детей и ограниченным количеством крупных педиатрических исследований [8].

Атеросклероз считается основной причиной резкого роста смертности от сердечно-сосудистых заболеваний среди пациентов с ХБП. Хотя тесная связь между атеросклерозом и дисфункцией почек неоспорима, факторы, способствующие образованию бляшек при ХБП, до сих пор недостаточно изучены [9].

Данные литературы свидетельствуют о том, что уровень ИЛ-6 снижает экспрессию эндотелиальной синтазы оксида азота и адипонектина, что ведет к повреждению эндотелия сосудов. Согласно результатам ряда исследователей, увеличение содержания ИЛ-6 коррелирует со снижением скорости клубочковой фильтрации и повышением артериального давления [10]. Известно, что повышение уровня sVCAM в сыворотке крови часто наблюдается при артериальной гипертензии. Предполагается, что гиперэкспрессия молекулы sVCAM указывает на грубые нарушения в трансэндотелиальном транспорте и нарушении прочности щелевидных контактов между эндотелиоцитами, что будет способствовать эндотелиальной дисфункции [11]. Дефицит витаминов группы В приводит к гипергомоцистеинемии, а повышенный уровень гомоцистеина связан с артериальной эндотелиальной дисфункцией и считается независимым фактором риска развития ССЗ [12].

Распространенность дислипидемий в детской популяции не до конца изучена, что затрудняет оценку реального масштаба этой проблемы. Доказано, что нарушения липидного обмена, возникающие в детском возрасте, часто сохраняются и продолжают прогрессировать во взрослой жизни, способствуя развитию атеросклероза и раннему возникновению сердечно-сосудистых заболеваний. Именно поэтому значительное внимание уделяется раннему выявлению дислипидемии и медицинской профилактике сердечно-сосудистых заболеваний [13].

Частым спутником ХБП у детей является анемия, в том числе железодефицитная. Она считается независимым предиктором кардиоваскулярных заболеваний и неблагоприятных исходов. В популяционном исследовании ARIC-study (Atherosclerosis Risk in Communities), в котором проводилось наблюдение в течение более 6 лет за 13883 пациентами без сердечно-сосудистых заболеваний, было показано, что пациенты со сниженным уровнем гемоглобина имели риск развития ССЗ почти в 1,5 раза выше вне зависимости от всех остальных факторов риска [14].

В задачи нашего исследования входило:

1. Проанализировать наличие артериальной гипертензии у детей с ХБП и диагностические возможности инструментальных методов диагностики АГ.

2. Оценить наличие и виды структурно-функциональных изменений в сердце с помощью ЭХО-КГ показателей.

3. Изучить наличие и виды изменений на электрокардиограмме у детей с ХБП.

4. Исследовать лабораторные, в том числе иммунные, показатели поражения сердечно-сосудистой системы на разных стадиях ХБП.

Цель работы – проанализировать наличие факторов, способствующих прогрессированию структурно-функциональных нарушений в сердечно-сосудистой системе у детей с хронической болезнью почек.

Материалы и методы. В исследовании приняли участие 140 пациентов детского возраста (медиана возраста 13 лет) с ХБП. Все пациенты были разделены на группы соответственно стадиям ХБП. В структуре выборки дети с ХБП С1 составили 39 %, С2–21 %, С3–16 %, С4–6 %. С5–16 %. Среди причин ХБП преобладали врожденные аномалии мочевыделительной системы (39 %), гломерулярные заболевания (19 %), гемолитико-уремический синдром (11 %), нефротический синдром (8 %), генетическая патология (7 %), а также другие заболевания (9 %).

Для диагностики гипертрофии миокарда левого желудочка использовался ИММЛЖ к росту (м), возведенный в степень 2,7, который интерпретировался согласно перцентильным таблицам индекса массы миокарда левого желудочка (ИММЛЖ, г/м^{2,7}), разработанным S.R. Daniels et al. (1999) и основанным на результатах распределения показателей ИММЛЖ (г/м^{2,7}) в здоровых детской и подростковой популяциях в зависимости от пола.

Расчет относительной толщины стенки левого желудочка проводился по формуле: ОТСЛЖ = 2ТЗСЛЖ / КДР ЛЖ, (где КДР ЛЖ – конечно-диастолический размер левого желудочка в мм), и считали увеличенной у детей при значениях выше 0,42. Далее всем детям определяли тип геометрии левого желудочка: нормальная геометрия левого желудочка (нормальный ИММЛЖ и ОТЗСЛЖ); концентрическое ремоделирование (нормальный ИММЛЖ и увеличена ОТЗСЛЖ); эксцентрическая гипертрофия левого желудочка (увеличен ИММЛЖ и нормальная ОТЗСЛЖ); концентрическая гипертрофия левого желудочка (увеличены ИММЛЖ и ОТЗСЛЖ).

Фракция выброса левого желудочка оценивалась методом ультразвуковых дисков (метод Simpson, норма у детей раннего возраста более 55 %, у детей старшего возраста более 50 %) [8].

Показатель продольного систолического сжатия миокарда левого желудочка (GLS) отражает усредненную степень систолического укорочения миокарда левого желудочка по длинной оси. Считался сниженным при значениях менее -20 %.

Данные СМАД интерпретировались согласно европейским рекомендациям от 2016 г. [15].

Лабораторные результаты оценивались согласно референсным значениям лаборатории. За высокий уровень общего холестерина в сыворотке крови принимались значения, равные или превышающие 5,2 ммоль/л.

Разрешение на выполнение исследования было получено в Комиссии по медицинской этике и деонтологии, родителями пациентов подписано информированное согласие.

Накопление, корректировка, систематизация исходной информации и визуализация полученных результатов осуществлялись в электронных таблицах Microsoft Office Excel 2016, статистическая обработка данных с помощью программы Statistica 10.0. Различия между показателями считались достоверными при уровне значимости $p<0,05$.

Результаты и их обсуждение. По данным офисных измерений артериального давления 82 % пациентов имели нормальные цифры измерений. Среди пациентов с артериальной гипертензией по результатам офисных измерений артериального давления преобладали пациенты из групп ХБП С1(29 %), С3(29 %) и ХБП С5(29 %). Однако среди пациентов с нормальным офисным артериальным давлением, которым было выполнено

СМАД примерно у половины по данным среднеинтегральных значений мониторинга была выявлена АГ. Более чем у половины детей с нормальным офисным артериальным давлением (51 %), несмотря на нормальные среднеинтегральные значения по данным СМАД, была выявлена нагрузка повышенным артериальным давлением по индексу времени систолического или диастолического артериального давления на уровне лабильной или стабильной артериальной гипертензии. Примерно в 30 % исследований АГ была зарегистрирована в ночное время. Среди пациентов с нормальным офисным артериальным давлением и зарегистрированной артериальной гипертензии по данным СМАД преобладали пациенты из групп ХБП С2(13 %) и С5(13 %). Следует отметить, что 86 % обследуемых получали гипотензивную терапию.

По данным электрокардиографии 53 % детей в выборке имели нарушения. Чаще всего изменения на электрокардиограмме регистрировались в группах ХБП С1(38 %), С2(23 %). В 16 % случаев патологическая ЭКГ встретилась у детей из группы ХБП С5, в 14 %-ХБП С3 и в 8 %-ХБП С4. В структуре изменений преобладали нарушения реполяризации в миокарде левого желудочка и повышение электрической активности левого желудочка (38 %) и синусовая брадикардия (41 %). Частота встречаемости патологической ЭКГ в группах ХБП представлена в Таблице 1. В группу «другие изменения» были включены нарушения, вероятно не связанные с наличием у детей почечной патологии (ранняя реполяризация желудочков, укорочение интервала PQ).

Таблица 1 – Распределение различных нарушений на электрокардиограмме среди детей из разных групп ХБП

	ХБП С1	ХБП С2	ХБП С3	ХБП С4	ХБП С5
Нарушения реполяризации в миокарде ЛЖ и повышение электрической активности ЛЖ	20 %	21 %	9 %	44 %	17 %
Экстрасистолия	2 %	3 %	0 %	0 %	0 %
Блокады	5 %	0 %	4 %	22 %	0 %
Брадикардия	16 %	41 %	17 %	22 %	13 %
Синусовая тахикардия	2 %	17 %	05	0 %	4 %
Предсердный ритм	11 %	0 %	0 %	0 %	4 %
Пароксизмальная предсердная тахикардия	2 %	0 %	0 %	0 %	0 %
другие	7 %	17 %	22 %	11 %	22 %

В 35 % случаев ЭХО-КГ показатели соответствовали критериям ремоделирования миокарда левого желудочка. Чаще всего изменения геометрии миокарда встречались в группах ХБП С1(10,9 %) и ХБП С5(12,7 %). Распределение наличия ЭХО-КГ признаков ремоделирования миокарда по группам ХБП в Таблице 2.

Таблица 2 – Распределение признаков ремоделирования миокарда левого желудочка среди детей из разных групп ХБП

	ХБП С1	ХБП С2	ХБП С3	ХБП С4	ХБП С5
Концентрическая ГЛЖ	50 %	67 %	0 %	0 %	29 %
Эксцентрическая ГЛЖ	17 %	33 %	50 %	100 %	71 %
Концентрическое ремоделирование миокарда ЛЖ	33 %	0 %	0 %	0 %	0 %

Фракция выброса по Simpson оказалась сниженной всего в 2 % исследований, и это были пациенты из группы ХБП С2, что соответствует данным литературы.

15-ти пациентам с помощью специальной методики Speckle-tracking-ЭхоКГ, позволяющей оценить деформацию миокарда, был изучен глобальный продольный стрейн левого желудочка. У 4-х пациентов (27 %), кому была выполнена методика, было зарегистрировано снижение показателя ниже -20 %. Ни у одного из детей со сниженным стрейном не было признаков ремоделирования, а фракция выброса по Simpson оставалась сохранной, однако был повышен индекс массы миокарда левого желудочка. У одного пациента с измененным стрейном (8,3 %) регистрировалась артериальная гипертензия. Пациентами со сниженным глобальным продольным стрейном были дети с ХБП С1, С3 и С5. Самый низкий результат оказался у ребенка с ХБП С3 (-15,9 %).

По данным лабораторных исследований в 84 % исследований регистрировалось повышение уровня sVCAM в сыворотке крови, в 4,5 % повышение концентрации ИЛ-6, в 26 % – уровня NT-ProBNP. Уровень витаминов группы В в сыворотке крови у большинства обследуемых был снижен (В12 в 93 % исследований, В6 в 74 %, фолиевая кислота в 83 %) (таблица 3). Распределение высокого уровня общего холестерина в группах ХБП выглядело таким образом: в группе ХБП С1 было 34 % таких пациентов, в группе ХБП С2–14 %, ХБП С3–23 %, ХБП С4–6 %. ХБП С5–23 %. Уровень холестерина был высоким премущественно в группах детей с ХБП С1, С3 и С5. Поэтому комплексное определение в сыворотке крови уровня маркеров эндотелиальной дисфункции и холестерина могло бы позволить разработать мероприятия по профилактике раннего атеросклеротического повреждения сосудов. 32 % обследуемых имели анемию или латентный железодефицит по данным общего анализа крови или биохимического исследования. Достоверных различий по наличию анемии в группах ХБП не было (ХБП С1–32 %, ХБП С2–20 %, ХБП С3–11 %, ХБП С4–16 %, ХБП С5–25 %).

Таблица 3 – Распределение измененных лабораторных показателей в сыворотке крови среди детей из разных групп ХБП

	sVCAM	ИЛ-6	NT ProBNP	Вит. В12	Вит. В6	Фолиев. к-та
ХБП С1	45 %	75 %	43 %	43 %	45 %	38 %
ХБП С2	18 %	0 %	4 %	18 %	22 %	21 %
ХБП С3	12 %	25 %	9 %	12 %	14 %	11 %
ХБП С4	8 %	0 %	9 %	9 %	0 %	10 %
ХБП С5	18 %	0 %	35 %	18 %	20 %	21 %

Заключение. Полученные результаты демонстрируют наличие маркеров структурно-функциональных нарушений уже на ранних стадиях хронической болезни почек у детей. Разработка алгоритма диагностики сердечно-сосудистых заболеваний у детей с ХБП поможет оптимизировать стратегии медицинской профилактически кардиоваскулярных осложнений.

Работа выполнена при финансовой поддержке Белорусского Республиканского фонда фундаментальных исследований (БРФФИ) (Договор М24-030 от 02.05.2024).

Литература

1. Chen, W.L. Риск сердечно-сосудистых заболеваний у детей с хронической болезнью почек: влияние аполипопротеина С-II и аполипопротеина С-III / W.L. Chen, Y.L. Tain, H.E. Chen, C.N. Hsu // Front. Pediatr. – 2021; 9:706323. – https://doi.org/10.3389/fped.2021.706323.

2. Каримджанов, И.А. Хроническая болезнь почек у детей: проблемы артериальной гипертензии / И.А. Каримджанов, Г.Х. Исканова, Н.А. Исраилова // Нефрология. – 2019; 23 (5): 47–55. – https://doi.org/10.24884/1561-6274-2019-23-5-47-55.

3. Noels, H., Jankowski, J. Increased Risk of Cardiovascular Complications in Chronic Kidney Disease: Introduction to a Compendium / Heidi Noels, Joachim Jankowski // Circulation research. – 2023. – 132. 899-901. 10.1161/CIRCRESAHA.123.322806.

4. Саги, Б. Индекс массы миокарда левого желудочка связан с прогнозом сердечно-сосудистых и почечных заболеваний при IgA-нефропатии / Б. Саги, И. Кесёи, Т. Ваш [и др.] // BMC Нефрол. – 23, 285 (2022). – https://doi.org/10.1186/s12882-022-02909-1.

5. Артериальная гипертензия (возрастная группа дети) : Клинические рекомендации / Ассоциация детских кардиологов России, Российское медицинское общество по артериальной гипертонии. – 2025. – С.46–47.

6. Пономаренко, И.В. Возможности speckle-tracking-эхокардиографии в диагностике субклинической дисфункции левого желудочка / И.В. Пономаренко, И.А. Сукманова, А.К. Санаева, Е.В. Трубина, С.О. Наренкова // Кардиология: новости, мнения, обучение. – 2023. – Т. 11. – № 2. – С. 22–29. – https://doi.org/https://doi.org/10.33029/2309-1908-2023-11-2-22-29.

7. Tamizifar, B., Rismankarzadeh, M. Using NT-proBNP as a criterion for heart failure hospitalization / B. Tamizifar, M. Rismankarzadeh // J Res Med Sci. – 2012 Jan;17(1):111-3. PMID: 23248667; PMCID: PMC3523430.

8. Хроническая сердечная недостаточность у детей (возрастная группа дети) : Клинические рекомендации / Всероссийская общественная организация «Ассоциация детских кардиологов России (АДКР), Общероссийская общественная организация трансплантологов «Российское трансплантологическое общество (РТО). – 2025. – С.18.

9. Лукач, М. Атеросклероз, связанный с хронической болезнью почек: протеомные исследования плазмы крови / М. Лукач, Д. Форманович, Э. Павличак [и др.] // Proteome. – Sci 9, 25 (2011). – https://doi.org/10.1186/1477-5956-9-25.

10. https://dx.doi.org/10.18565/nephrology.2019.1.48-55.

11. Асташонок, А.Н. Анализ наномолекулярных маркеров у детей с почечной патологией / А.Н. Асташонок, А.В. Сукало, И.А. Козыро, Т.А. Маховская, Н.Н. Полещук // Медицинские новости. – 2021. – № 12 (327). – URL: https://cyberleninka.ru/article/n/analiz-nanomolekulyarnyh-markerov-u-detey-s-pochechnoy-patologiey (дата обращения: 28.09.2025).

12. Гангули, П. Роль гомоцистеина в развитии сердечно-сосудистых заболеваний / П. Гангули, С.Ф. Алам // Nutr. – J 14, 6 (2015). – https://doi.org/10.1186/1475-2891-14-6.

13. Крутова, А.В. Особенности диагностики и алгоритм ведения детей с дислипидемией / А.В. Крутова, В.А. Мухортых, А.С. Мирошниченко, С.А. Столярова, И.В. Зябкин // Российский педиатрический журнал. – 2025;28(2):141–147. – https://doi.org/10.46563/1560-9561-2025-28-2-141-147. EDN: fruiaz.

14. Виноградова, Н.Г., Чесникова, А.И. Железодефицитные состояния при сердечно-сосудистых заболеваниях: влияние на прогноз и особенности коррекции / Н.Г. Виноградова, А.И. Чесникова // Южно-Российский журнал терапевтической практики. – 2023; 4(1):7–18. – https://doi.org/10.21886/2712-8156-2023-4-1-7-18.

15. Lurbe, E. European Society of Hypertension guidelines for the management of high blood pressure in children and adolescents / E. Lurbe, E. Agabiti-Roseic, J.K. Cruickshankd, A. Dominiczake, S. Erdinef, A. Hirthg [et al.] // J Hypertens. – 2016 Oct; 34(10):1887–920. – doi: 10.1097/HJ.0000000000001039.

DATA OF LABORATORY AND INSTRUMENTAL RESEARCH IN CHILDREN WITH CHRONIC KIDNEY DISEASE

Prokhorova I.S., Kozyro I.A.

Educational Institution «Belarusian State Medical University», Minsk, Republic of Belarus

*Background***.** Cardiovascular diseases are the most common cause of morbidity and mortality in both adults and children with Chronic Kidney Disease (CKD).

Objective: to analyze the presence of factors contributing to the progression of structural and functional disorders in the cardiovascular system in children with CRD.

Methods. The study involved 140 pediatric patients (median age of 13 years) with CKD. All patients were divided into groups according to the stages of CKD. Children with CKD C1 accounted for 39 %, C2–21 %, C3–16 %, C4–6 %. C5–16 %. Echocardiographic (ECHOCG),

electrocardiographic, and laboratory markers of cardiovascular dysfunction were studied in children with CKD, and data from office measurements and 24-hour monitoring were analyzed.

Results. 82 % of the patients had normal office blood pressure measurements. Approximately half of these patients had arterial hypertension according to the 24 hours blood pressure monitoring. 53 % of the subjects had changes on the electrocardiogram. 35 % of children showed signs of remodeling according to ECHOCG data. According to laboratory studies, 84 % of studies showed an increase in serum sVCAM levels, 4.5 %-IL-6, 26 %-NT-proBNP. The level of B vitamins in the blood serum of the majority of the subjects was reduced (B12 in 93 % of the studies, B6–74 %, folic acid-83 %).

Conclusion. This study demonstrates the presence of markers of structural and functional disorders in the early stages of chronic kidney disease in children. The development of an algorithm for the diagnosis of cardiovascular diseases in this group of patients could optimize preventive strategies for cardiovascular complications.

Keywords: chronic kidney disease, cardiovascular pathology, myocardial remodeling, laboratory markers of cardiovascular pathology, arterial hypertension.

Поступила 29.09.2025

УДК 617.735-002-02:618.396
https://doi.org/10.63030/2307-4795/2025.18.P.25

РЕТИНОПАТИИ НЕДОНОШЕННЫХ. АНАЛИЗ ЭФФЕКТИВНОСТИ ВСПОМОГАТЕЛЬНЫХ МЕТОДОВ ВЫХАЖИВАНИЯ НА РАЗВИТИЕ И ПРОТЕКАНИЕ ПАТОЛОГИИ

Рубис Л.В., Ключинская Л.В., Гончарова Е.В.

Учреждение здравоохранения «Гомельская областная клиническая больница», г. Гомель, Республика Беларусь

Резюме. В последние годы интерес к проблеме ретинопатии недоношенных существенно возрос со стороны офтальмологов и педиатров. Это обусловлено с одной стороны высоким риском развития детской слепоты и инвалидности по зрению во всем мире, а с другой – неуклонным ростом уровня выхаживания, позволяющего сохранить жизнь детям, ранее считавшимся нежизнеспособными. Ретинопатия недоношенных (РН) – патология сетчатки, развивающаяся у глубоко недоношенных детей. В статье проведен краткий обзор факторов развития патологического процесса, внедренных вспомогательных методов выхаживания недоношенных младенцев в отделении патологии недоношенных новорожденных учреждения «Гомельская областная клиническая больница», а также проанализированы результаты офтальмологического наблюдения недоношенных детей за 2014–2024 годы и выявленных случаев развития ретинопатии недоношенных. При количественном анализе офтальмологических результатов обследования выявленной патологии у недоношенных младенцев прослеживается тенденция к снижению количества случаев раннего развития РН, своевременное выявление патологии, более планомерное протекание заболевания, а также снижение числа случаев пороговых и агрессивных стадий РН у недоношенных младенцев, нуждающихся в оперативном лечении.

Ключевые слова: недоношенные дети, ретинопатия недоношенных, задняя агрессивная ретинопатия, кислородотерапия, гипероксемия, выхаживание младенцев.

Введение. Совершенствование неонатальной помощи привело к прогрессивному росту уровня выживаемости глубоко недоношенных, ранее не жизнеспособных младенцев (от 25 недель недоношенности) с экстремально низкой массой тела при рождении (менее 1500 г). Считают, что в современных условиях более 50 % 25-недельных плодов с массой тела 700 г имеют шанс выжить [1]. Это в свою очередь привело к повышению частоты развития РН, в том числе ее тяжелых агрессивных форм, при которых происходит

выраженное нарушение зрительных функций. С РН не рождаются, это патология, поражающая только недоношенных младенцев, родившихся до 33 недель гестационного возраста и массой тела до 1800 г, и развивающаяся в поздние сроки после рождения (на 4–7 неделе внеутробной жизни недоношенного ребенка). Ретинопатия недоношенных (РН) – тяжелое витреоретинальное пролиферативное заболевание глаз, развивающееся у глубоко недоношенных детей, связанное с повреждением сетчатки и сопровождается патологической неоваскуляризацией и пролиферацией на фоне незавершенности ретинального васкулогенеза, приводящее к слабовиденью или слепоте. Важно подчеркнуть полиэтиологичность данного заболевания. Главным фактором в развитии РН считают морфологическую и функциональную незрелость ребенка, незрелость васкулярной системы сетчатки, а также нарушение нормального васкулогенеза сетчатки в результате действия множества различных факторов. Существует тесная связь факторов риска, развития и прогрессирования РН. Однако до настоящего времени остается неясным вопрос, почему у одних детей заболевание регрессирует, а у других недоношенных отмечается прогрессирование сосудисто-пролиферативного процесса до необратимых изменений, приводящих к слепоте.

Младенцы, родившиеся на 23–29-й неделе внутриутробного развития, имеют большую вероятность развития РН [1, 2]. Существует тесная связь факторов риска, развития и прогрессирования РН. Общепризнанными факторами развития патологии являются степень недоношенности (менее 32 недель) и низкая масса тела при рождении (менее 1500 г), продолжительная кислородотерапия (общесоматическая патология, требующая длительного выхаживания ребенка в кювезе с подачей 80–100 % кислорода, длительное нахождение на аппарате искусственной вентиляции легких, обусловленное дыхательной недостаточностью) [3, 4, 5, 6]. Другие факторы риска РН: респираторный дистресс-синдром, внутрижелудочковые кровоизлияния, многоплодная беременность, экстракорпоральное оплодотворение, повторные трансфузии крови, сепсис, пролонгированное парентеральное питание, повторные апное, эффект яркого освещения, некротизирующий энтероколит.

Недоношенный ребенок рождается с незрелой сетчаткой, которая не имеет полноценного кровоснабжения из-за неразвитой сосудистой сети на ее периферии. Васкуляризация сетчатки плода начинается на 16-й неделе беременности от центра диска зрительного нерва к периферии и заканчивается к моменту рождения доношенного ребенка. Соответственно, чем раньше родился ребенок, тем меньше площадь васкуляризованной сетчатки.

С 1951 года в мире проведено множество исследований по определению точного механизма развития РН. По данным литературы, большинство авторов ведущую роль отводят сочетанию незрелости сетчатки с гипероксемией [4]. У недоношенных младенцев выявлена необычайная чувствительность сосудов сетчатки с незаконченной васкуляризацией к кислороду, полностью васкуляризованная сетчатка более устойчива к повреждениям кислорода. Ткань сетчатки недоношенного ребенка после рождения, не получающая требуемого питания для ее созревания начинает вырабатывать в окружающее ее пространство фактор пролиферации сосудов, обеспечивающий развитие и рост новых сосудов [1, 4]. При этом в ряде случаев репаративная пролиферация эндотелия принимает характер патологической регенерации, сопровождаясь избыточной пролиферацией эндотелия, с образованием широкой сети анастомозирующих между собой сосудов. Образованные сосуды не стелются по поверхности сетчатки, а в виде щеточек растут внутрь глазного яблока, в витрум, направляясь к хрусталику. Но эти сосуды неполноценные и в процессе роста вызывают транссудации, геморрагии в стекловидное тело (гемофтальм), с последующим формированием рубцов и деформаций тканей глазного яблока. Таким образом, внутренняя оболочка, обеспечивающая зрение, превращается в рубец.

Ретинопатия недоношенных подразделяется на 5 стадий в зависимости от тяжести заболевания. Первые две начальные стадии развития патологии (РН 1–2 стадий) являются обратимыми, то есть развившийся патологический процесс может планомерно регрессировать к 45–55 неделям гестационного возраста ребенка. По данным литературы,

в 15–20 % случаев развивается самопроизвольный регресс заболевания на ранних стадиях (РН 1–2 стадии) [1, 2, 5]. Прогрессирование ретинопатии недоношенных к последним стадиям (РН 3 стадии) может привести к кровотечению в полость стекловидного тела (гемофтальму), что ведет к развитию отслойки сетчатки, а также образованию рубцовой ткани в стекловидном теле и сетчатке (РН 4–5 стадии). Следует отметить, что в 80 % случаях РН протекает по классическому типу, проходя последовательно все. Особое место среди клинических вариантов течения данной патологии занимает агрессивная задняя РН (ЗАРН) [2, 4, 5]. Термин впервые введен в международную классификацию в 2005 году для обозначения локализации РН в заднем полюсе глаза, протекающей без четкой стадийности процесса с выраженной сосудистой активностью – их извитостью и расширением, образованием мощных аномальных сосудистых аркад на периферии и имеющей раннее начало и быстрое прогрессирование процесса до терминальных стадий. Тяжелые прогрессирующие формы заболевания развиваются в 9–15 % случаев [1, 6].

В настоящее время признанными способами профилактики прогрессирования развившейся патологии является лазерная фотокоагуляция аваскулярной зоны сетчатки в пороговой стадии заболевания либо введение лекарственных средств, направленных против фактора роста эндотелия сосудов (ингибитор ФРЭС), как монотерапии, так и в комбинации с лазерным лечением. Сообщалось, что введение в стекловидное тело бевацизумаба (ингибитора ФРЭС) в качестве первоначальной монотерапии вызывало регрессию РН 1-го типа в 88 % случаев, в 9 % случаев требовалось дополнительное применение лазера, а в 1 % случаев – дополнительная инъекция [3].

Цель работы – анализ эффективности офтальмологического скрининга и ведения пациентов с РН, а также роль и эффективность вспомогательных методов выхаживания на развитие и протекание РН по результатам выявленной патологии за 2014–2024 гг.

Материалы и методы. В педиатрическом отделении для недоношенных детей Гомельской областной клинической больницы с 2015 по 2024 годы постепенно внедрены вспомогательные методы выхаживания младенцев, направленные на создание оптимальных условий развития недоношенного ребенка. Среди методов: ранний перевод ребенка с кислородотерапии, кресло-кенгуру, физиологическая укладка в виде гнезда (кокона), музыкотерапия, защитные средства от света для глаз (колпак, попона). Очень важно раннее совместное пребывание матери и новорожденного. С 2016 года организованы палаты совместного пребывания мамы с младенцем. Все эти мероприятия направлены на снижение количества раздражителей, способствуя мягкой адаптации ребенка к внеутробной жизни. Ранний перевод недоношенных младенцев с респираторной поддержки проводится поэтапно, дозировано под наблюдением и тщательным контролем обученного медперсонала (медицинской сестры и врача), начиная с дозированного снижения процента концентрации подаваемого кислорода во время кормления или дозированного бодрствования, до полного перевода и снятия с кислородозависимости при отсутствии признаков апное, цианоза, угнетения рефлексов.

За 2014–2024 годы офтальмологом были обследованы все дети, которые находились на выхаживании в педиатрическом отделении для недоношенных детей Гомельской областной клинической больницы. Проведена оценка офтальмологического и соматического статуса, анализ структуры выявленной патологии недоношенных младенцев, находившихся в педиатрическом отделении для недоношенных детей за исследуемый период времени.

Результаты и обсуждение. За период 2014–2024 годы офтальмологом было обследовано 4633 ребенка, из которых 2475 – недоношенных детей, которые находились на выхаживании в педиатрическом отделении для недоношенных детей Гомельской областной клинической больницы (см. таблицу 1).

Все младенцы группы риска неоднократно были обследованы офтальмологом, что позволило произвести своевременный скрининг развивающейся патологии.

Таблица 1 – Число обследованных детей и с группой риска по РН и выявленной РН по стадиям за 2014–2024 годы

Год	К-во недоно-шеннных	Группа риска РН	Все РН	РН1	РН2	РН3 (лазер коагулиро-ванная)	ЗАРН
2014	215	101	25	12	5	6	2
2015	262	98	33	21	6	5	1
2016	169	99	19	16	3	–	–
2017	270	60	12	7	3	1	1
2018	289	81	14	11	3	–	–
2019	249	64	14	11	3	–	–
2020	161	60	12	8	3	–	1
2021	249	28	10	7	3	–	–
2022	199	72	18	14	4	–	–
2023	216	56	16	13	3	–	–
2024	196	58	13	9	3	–	1
Всего	2475	777	186	129	39	12	6

Из таблицы 1 выявлено, что среди 2475 недоношенных детей за наблюдаемый период 777 недоношенных с массой тела при рождении 470–1800 г и гестационным возрастом до 24–34 недель при рождении составили группу риска по развитию РН. Большинство детей родилось в состоянии тяжелой/умеренной асфиксии и имело на 1–3-й минуте жизни низкие баллы по шкале Апгар. Все дети группы риска, как выявилось, имели достаточно серьезную соматическую патологию (синдром угнетения центральной нервной системы – 849 детей, синдром дыхательных расстройств – 615 детей, внутрижелудочковые кровоизлияния – 95 детей, кислородозависимость – 442 ребенка, вторичная гидроцефалия – 12 детей, внутриутробная инфекция – 216 детей). Во всех случаях отмечался отягощенный акушерско-гинекологический анамнез, или фетоплацентарная недостаточность.

Среди 777 недоношенных детей с гестационным сроком 29–34 недель при рождении выявлены признаки незрелости сетчатки без развития патологического процесса (РН) во время динамических офтальмологических осмотров. У 186 детей своевременно были выявлены признаки РН разных форм течения: РН 1–2 (обратимая стадия) – у 168 детей: 129 младенца с РН 1 и 39 детей с РН 2. РН 3 (пороговая стадия) своевременно была лазеркоагулирована у 12 детей. Задняя агрессивная форма течения развивалась у 6 детей, которые имели выражено малый срок гестации, 26–28 недель и с экстремальной и очень низкой массой тела при рождении, а также отягощенным анамнезом (респираторный дистресс-синдр, внутрижелудочковые кровоизлияния, многоплодная беременность, экстракорпоральное оплодотворение, сепсис, пролонгированное парентеральное питание, повторные апное, некротизирующий энтероколит). Всем детям с ЗАРН проводилась лазеркоагуляция сетчатки, и в одном случае введение ингибитора васкулогенеза, но в отстроченный по соматическому статусу период (кислородозависимость, частые апное). На момент выхаживания этих детей в отделении наблюдалась стабилизация процесса в 5 случаях. Только в 1случае у недоношенного ребенка с ЗАРН даже при своевременном выявлении процесс протекал значительно агрессивно, не удалось оперативно купировать, процесс завершился рубцеванием оболочек и формированием фиброза в стекловидном теле. Эти явления были обусловлены осложнением соматического состояния (ребенок родился с выраженной степенью недоношенности – низкой массой тела, отягощенным

неонатальным анамнезом от матери, перенесшей ковид-инфекцию в первом триместре беременности).

При количественном анализе результатов числа случаев у детей с РН за 2014–2024 годы отмечается прогрессирующая тенденция снижения уровня развития РН, а также снижение числа случаев выявленной патологии пороговых стадий, нуждающихся в оперативном лечении. Количественные данные отражают более позднее проявление начальных стадий (РН 1–2) патологии, мягкое течение развившегося процесса без агрессивного прогрессирования во время наблюдений офтальмологом младенцев (83–100 % случаев протекала РН 1–2), с возможностью развития регрессии РН. За 2013–2024 годы отмечается стойкая тенденция к снижению числа детей с ретинопатией недоношенных с агрессивным и прогрессирующим течением, нуждающихся в оперативном лечении

Заключение

1. Систематическое офтальмологическое обследование недоношенных детей позволило провести максимально своевременный скрининг РН**.**

2. За наблюдаемый период отмечается значительное уменьшение количества развития РН среди недоношенных младенцев, мягкое течение развившегося процесса, случаев без агрессивного прогрессирования, а также уменьшение случаев агрессивной формы течения РН, что можно объяснить определенным положительным благоприятным эффектом вспомогательных методов выхаживания, в частности дозированным и постепенным уменьшением процента кислорода при респираторной поддержке в выхаживании младенцев, а также совместным пребыванием ребенка с мамой, ранним прикладыванием ребенка к груди при кормлении, музыкотерапии, использование защитных средств от света для глаз.

3. Своевременная диагностика РН и лазерная коагуляция сетчатки пороговых стадий позволили сохранить состояние развивающейся оболочки глазного яблока и тем самым предотвратить слепоту и сохранить предметное зрение у значительного числа детей.

4. Минимизировать инвалидность от РН возможно благодаря тесному сотрудничеству неонатологов и офтальмологов, применению новых способов диагностики и лечения РН.

Литература

1. Дравица, Л.В., Бобр, Т.В, Бирюков, Ф.И, Аксюченко, Н.А. Эффективность лечения ретинопатии недоношенных при предпороговых стадиях заболевания методом транспупиллярной лазеркоагуляции сетчатки / Л.В. Дравица [и др.] // ARSMEDICA. Новое в офтальмологии. –Минск. – 2009. – № 19. – С.132–135.

2. Раджабова, А.Б., Карим Заде, Х.Д. Диагностика, лечение и профилактика ретинопатии недоношенных / А.Б. Раджабова [и др.] // Наука молодых. – 2014.

3. Катаргина, Л.А., Коголева, Е.В., Денисова, Е.В. Современные тенденции лечения активной ретинопатии недоношенных / Л.А. Катаргина [и др.] // ARSMEDICA. Новое в офтальмологии. – Минск. – 2009. – № 19. – С. 158–161

4. Шах, П.К., Прабху, В., Карандикар, С.С., Раньян, Р., Нарендран, В., Калпана, Н. Ретинопатия недоношенных: прошлое, настоящее и будущее / Шах, П.К. [и др.] // Неонатология: новости, мнения, обучение. – 2017. – № 2. – С. 20–32.

5. Иванова, В.Ф., Герасименко, Е.В., Цыганова, Е.Г., Курак, З.В. Клинические особенности агрессивной задней ретинопатии недоношенных / В.Ф Иванова [и др.] // Научно-практический журнал для врачей и провизоров, ARS MEDICA Новое в офтальмологии. Минск. – 2009. – №19. – С. 21–24.

6. Катаргина, Л.А. Современные взгляды на проблему ретинопатии недоношенных / Л.А. Катаргина // Вестник офтальмологии. – 2014. – № 130 (6). – С. 23–27.

RETINOPATHY OF PREMATURE INFANTS. ANALYSIS OF THE EFFECTIVENESS OF ASSISTANT CARE METHODS ON THE DEVELOPMENT AND PROGRESS OF PATHOLOGY

Rubis L.V., Klyuchinskaya L.V., Goncharova E.V.

Institution «Gomel Regional Clinical Hospital», Gomel, Republic of Belarus

In recent years, ophthalmologists and paediatricians have become increasingly concerned with the problem of retinopathy of prematurity. This is due, on the one hand, to the high risk of childhood blindness and visual impairment worldwide, and on the other hand, to the steady increase in the level of nursing, which helps save the lives of children that were previously considered unviable. Retinopathy of prematurity (ROP) is a retinal pathology that develops in deeply premature babies. The article provides a brief overview of the development factors in the pathological process, the auxiliary methods of nursing premature infants implemented in the Department of Pathology of Premature Newborns of the Gomel Regional Clinical Hospital, and analyses the ophthalmological observation results of premature infants during 2014–2024 and the identified cases of retinopathy of prematurity. A quantitative analysis of the ophthalmological examination results of the identified pathology in premature infants shows a trend towards a decrease in the number of cases of early ROP development, more timely detection of pathology, a more systematic course of the disease, as well as a reduction in the number of threshold and aggressive ROP cases in premature infants requiring surgical treatment.

Keywords: premature infants, retinopathy of prematurity, posterior aggressive retinopathy, oxygen therapy, hyperoxemia, nursing infants.

Поступила 30.09.2025

УДК 616-053.32
https://doi.org/10.63030/2307-4795/2025.18.P.26

ТРАЕКТОРИИ РАЗВИТИЯ НЕДОНОШЕННЫХ ДЕТЕЙ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

Симченко А.В.[1], Крастелева И.М.[1], Ткаченко В.С.[2]

[1] Государственное учреждение «Республиканский научно-практический центр «Мать и дитя», г. Минск, Республика Беларусь,
[2] Учреждение здравоохранения «Брестская детская областная больница», г. Брест, Республика Беларусь

Резюме. Недоношенность сопровождается широкой вариативностью нейроразвития, которую недостаточно отражают одномоментные «срезовые» оценки. Парадигма траекторий позволяет описывать не только уровень, но и направление, и скорость изменений по доменам (сферам развития). Проанализированы данные научных публикаций последних 5–7 лет о траекториях развития недоношенных детей, их типах, предикторах и прогностической ценности для катамнеза и программ раннего вмешательства. Описаны 5 типичных траекторий: благоприятный, «догоняющий», устойчивые мультидоменные трудности, персистирующие умеренно-тяжелые нарушения, доменно-расходящиеся траектории. Вероятность неблагоприятных курсов градиентно снижается с увеличением гестационного возраста; ключевые предикторы – экстремальный гестационный срок, низкая масса при рождении, поражение белого вещества головного мозга, длительная

вентиляция, социально-уязвимые условия. Классификация по латентным траекториям уточняет прогноз и позволяет распределять ресурсы катамнеза и ранней помощи адресно.

Ключевые слова: траектории развития, недоношенные дети, гестационный возраст, катамнез, раннее вмешательство, факторы риска.

Введение. Преждевременное рождение формирует долговременный профиль рисков нейроразвития. Выраженность и динамика таких рисков зависят от срока гестации и условий выхаживания. Для описания этой межиндивидуальной неоднородности в исследованиях последних лет закрепился методологический термин «траектории развития», которые представляют собой последовательные изменения формирования (приобретения) навыков в одной или нескольких областях развития (доменах) в период раннего детства к дошкольному и школьному возрасту [1–3]. Такой подход позволяет рассматривать развитие ребенка не как одиночный «срез», а как путь эволюции в динамике, включая варианты «догоняющего» развития, легких самокомпенсирующихся трудностей в различных сферах или персистирующих умеренных и тяжелых нарушений [1].

Методологически термин «траектория» опирается на пролонгированные описательные модели, которые выявляют скрытые подгруппы детей с различными формами изменений во времени [4–7]. Это возможность описать, как меняются показатели развития ребенка в динамике в случаях, когда есть множественные измерения навыков (когнитивное развитие, речь, моторное развитие в контрольных точках оценки онтогенеза). Преимущество данного подхода состоит в том, что вместо среднего значения по всей группе детей используются методы, которые автоматически объединяют детей в подгруппы с похожим ходом развития. Такое моделирование допускает, что внутри изучаемой подгруппы пациентов есть некоторая вариативность приобретения навыков, то есть линии развития похожи по общему направлению, но не полностью совпадают. Методология траекторий позволяет выделить несколько типичных линий; определить вероятность принадлежности каждого ребенка к каждой траектории; оценить связь этих траекторий с факторами риска и с дальнейшими исходами. В практическом аспекте моделирование траекторий помогает не терять динамику, своевременно принимать решения, вовремя увидеть пациентов с «расходящимся» курсом в различных сферах и планировать адресное вмешательство и кратность оценки и диагностических процедур.

За последние 7 лет появились практические рекомендации по корректной спецификации таких моделей в клинических данных (выбор числа классов, диагностические тесты и интерпретация), что ускорило их внедрение в клиническую практику [5–7].

На популяционном материале недоношенных детей траекторный подход был продемонстрирован в крупных когортных исследованиях. В исследовании EPIPAGE-2 у детей, рожденных с очень низкой массой тела, в возрасте 5,5 лет выделены качественно различные профили развития и классы функционирования, сочетающие когнитивные, языковые, моторные и психосоциальные домены; описаны взаимосвязи профилей с перинатальными и социальными факторами [1]. В продольном исследовании Christensen R. (2023) осуществлена оценка становления навыков у недоношенных детей в динамике от 18 месяцев до 4,5 лет, и установлено, что когнитивные и языковые траектории остаются относительно стабильными, в то время как доля моторных нарушений к дошкольному возрасту увеличивается, что иллюстрирует «расхождение» доменов и необходимость продолжения катамнестического наблюдения в возрасте более 5 лет [2]. Дополнительно анализы крупных выборок недоношенных детей школьного возраста демонстрируют гетерогенность нейрокогнитивных траекторий, подчеркивается континуальность фенотипов по оси гестационного возраста: риски и особенности нейропсихического развития детей меняются не скачкообразно, а плавно, по мере возрастания гестационного срока [3]. Работы, изучающие поведенческую сферу и формирование внимания у крайне недоношенных, описывают различные курсы от 2 до 5 лет и их связь с последующей вероятностью синдрома дефицита внимания и гиперактивностью, что показывает прогностическую ценность траекторий поведенческих симптомов еще в дошкольном возрасте [8].

Выбор методологии траекторий в оценке нервно-психического развития у пациентов педиатрического профиля раннего возраста является оптимальным с учетом четкой фиксации прогрессивной или отрицательной динамики, выявления ранних маркеров доменно-специфического ухудшения и позволяет планировать своевременные, таргетированные вмешательства (один из вариантов – смещение акцента на моторику при ее запаздывании при сохранной речи) [2]. Принадлежность модели развития конкретного пациента к определенному классу ассоциирована с ранними клинико-социальными факторами риска и с последующими нейропсихологическими исходами. «Траектория» – это инструмент прогнозирования, повышающий точность стратификации и планирования ресурсов (реализация индивидуальной программы раннего вмешательства, семейно-ориентированная поддержка) [1–3, 8]. Отказ от группового среднего в пользу классов динамики предотвращает маскировку клинически значимых подтипов, что важно для профилактики инвалидизирующих нарушений и рационального катамнестического наблюдения [5–7].

В настоящем обзоре описывается траекторная парадигма для систематизации данных последних 7 лет о развитии недоношенных детей, связывая факторы перинатального риска с вероятностью принадлежности к тем или иным траекториям [1–8].

Цель работы – систематизировать данные последних 7 лет о траекториях развития недоношенных детей.

Материалы и методы. Систематический поиск проведен в следующих базах данных: MEDLINE/PubMed, Embase (Ovid), Scopus, Web of Science Core Collection, Cochrane CENTRAL, PsycINFO, CINAHL. Дополнительно просмотрены реестры клинических исследований (ClinicalTrials.gov, ICTRP) и списки литературы релевантных публикаций. Период публикации – 2019–2025гг.; включались рецензируемые журналы на английском и русском языках. Критерии включения: дети, рожденные преждевременно, с выделением подгрупп по сроку гестации и/или массе при рождении (ELBW/VLBW); проспективные или ретроспективные лонгитюдные когорты/реестры с 2 и более точками оценки развития у одного и того же ребенка; методология – использование анализа траекторий/классов или эквивалентных подходов к моделированию продольной динамики; оценка исходов – нейроразвитие (когнитивный, языковой, моторный, поведенческий/регуляторный, социально-эмоциональный, адаптивный домены) с валидированными инструментами (Bayley, ASQ, WPPSI и другие); период наблюдения – раннее детство с последующим дошкольным отслеживанием.

Результаты и обсуждение. В научных публикациях последних лет описано несколько траекторий развития недоношенных младенцев: благоприятная, «догоняющая», развитие с легкими самокомпенсирующимися мультидоменными трудностями, развитие с персистирующими умеренно-тяжелыми нарушениями, асинхронный ход развития по доменам (доменно-расходящиеся дивергентные траектории) [1–3].

В исследовании EPIPAGE-2 выделены траектории и профили функционирования недоношенных детей с учетом доменов моторики, коммуникации, когнитивной и психосоциальной сферы; распределение профилей связано с неонатальными и социальными факторами [1].

В публикации Christensen R. (2023) продемонстрированы доменно-расходящиеся дивергентные траектории у недоношенных детей при оценке их нейроразвития в динамике 4,5 лет: при относительно стабильных когнитивных и речевых линиях отмечался моторный дефицит [2].

Десятилетнее наблюдение недоношенных детей, проведенное авторами Menu I., Ji L., Bhatia T. (2025), показало неоднородные нейрокогнитивные профили у преждевременно рожденных детей, описано разнообразие траекторий и необходимость персонифицированного сопровождения [3].

Особенности траекторий с манифестаций поведенческих симптомов у крайне недоношенных показаны в исследовании Msall M.E., Boisvert M., Field T. (2024), изучавших сферу социализации, когниции и адаптивного поведения у указанной категории пациентов в динамике 5 лет [9].

Гестационный возраст и континуальность рисков обсуждается в публикациях Shah P.E., Poehlmann J.; Stephenson N., Metcalfe A. (2024). Авторы описывают концепцию градиента: вероятность принадлежности к неблагоприятным траекториям убывает по мере роста срока гестации. Таким образом, чем дольше беременность, тем ниже риск нарушений в развитии. Следующее положение касается наличия персистирующих мультидоменных трудностей у недоношенных детей, рожденных с экстремально низкой и очень низкой массой тела. Эта категория детей, рожденных на пределе жизнеспособности, чаще имеют устойчивые сложности сразу в нескольких сферах (мышление, коммуникация и речь, моторные навыки и адаптивное поведение). Развитие недоношенных детей, рожденных в сроке более 32 недель, характеризуется более благоприятным течением, чаще наблюдается «догоняющий» курс траектории – дети постепенно подтягиваются к сверстникам; тем не менее все еще сохраняется вероятность задержек речи и проблем внимания. В практическом выводе отражается потребность в дифференцированном длительном катамнестическом наблюдении, с акцентом на скрининги речи и формирования внимания и адаптивного поведения [10, 11].

В следующей группе публикаций описаны предикторы неблагоприятных траекторий, а также перинатальные и семейно-социальные факторы. Выявлено, чаще в группу высокого риска неблагоприятного прогноза попадали дети с меньшим сроком гестации и меньшей массой при рождении, а также с наличием повреждения белого вещества головного мозга, длительной искусственной вентиляцией. Социально-уязвимые категории семей недоношенных детей так же являются одним из предикторов развития траектории с персистирующими нарушениями. Факторами «устойчивости» и догоняющих траекторий оказались вовлеченность и активность родителей, индивидуальные программы ранней помощи [1, 2, 8, 10].

В исследовании Li S-J., Tsao P-N. описана доменная специфичность у недоношенных детей. Развитие сферы коммуникации и познания у детей без органического поражения нервной системы демонстрируют большую стабильность в сравнении со сферой моторики. Моторные дефициты могут нарастать от 2 к 4,5 годам, что требует продления целевых абилитационных стратегий и контроля развития грубой и тонкой моторики и приобретения новых навыков. Поведенческая сфера и формирование концентрации и внимания демонстрирует дефицитарность к дошкольному возрасту [12].

Отдельные исследования описывают поздние траектории и академические результаты у недоношенных детей. Метанализы и крупные обзоры (64061 детей) подтверждают устойчивый «след» недоношенности в когнитивной и академической сфере [13].

Переход к траекториям при оценке нервно-психического развития демонстрирует не только факт отставания (дефицитарность доменов), но и направление и скорость изменений, что позволяет своевременно корректировать маршрутизацию и реабилитационные приоритеты.

Траектории развития могут выступать инструментом стратификации рисков и планирования ранней помощи. Идентификация траекторий по классам «догоняющий», «стабильно легкие трудности», «персистирующие нарушения», «дивергенция» доменов повышает точность прогнозирования и позволяет максимально эффективно использовать временной ресурс для абилитации.

Пролонгированные исследования отмечают необходимость локальной валидации траекторных алгоритмов для недоношенных младенцев различных сроков гестации 22–28 недель, 29–31 недель, 32–36 недель.

Заключение. Методология траекторий является ключом к оценке динамики развития, которая позволяет видеть направление и скорость изменений в различных доменах (сферах развития), а не только фиксировать факт отставания.

Вероятность неблагоприятных траекторий убывает по мере увеличения срока гестации недоношенного ребенка: риски снижаются плавно от крайне ранних сроков к поздней недоношенности.

К предикторам неблагоприятной динамики устойчиво относятся экстремально ранние сроки и экстремально низкая масса, маркеры повреждения белого вещества,

длительная респираторная поддержка; социальная уязвимость усиливает эффект. Вовлеченность семьи и индивидуализированная ранняя помощь работают как модификаторы траектории.

Дифференцированный катамнез должен планироваться с учетом гестационного срока, ведущего отстающего домена и профиля риска: чем менее благоприятная траектория, тем дольше и интенсивнее мониторинговая помощь.

Интенсивная работа с семьей и индивидуализированные программы вмешательств демонстрируют потенциал сдвига кривой развития в более благоприятный класс. Усиление взаимодействия «родитель – ребенок», обучение родителей стратегиям стимулирования, индивидуальные программы раннего вмешательства могут быть управляемыми точки приложения, способные сдвигать траекторию в более благоприятную сторону.

Литература

1. Twilhaar, E.S. Profiles of functioning in 5.5-year-old very preterm born children in France: The EPIPAGE-2 study / E.S. Twilhaar, V. Pierrat, L. Marchand-Martin [et al.] // Journal of the American Academy of Child & Adolescent Psychiatry. – 2022. – T. 61. – № 7 – P. 881–891. – https://doi.org/10.1016/j.jaac.2021.09.001.

2. ChristensenЮ, R.D. Preterm Neurodevelopmental Trajectories from 18 Months to 4.5 Years / R.D. Christensen, V. Chau, A. Synnes [et al.] // Journal of Pediatrics. – 2023. – T. 258. – P. 113401. – https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2023.113401.

3. Menu. I. Beyond average outcomes: A latent profile analysis of diverse developmental trajectories in preterm and early term-born children from the Adolescent Brain Cognitive Development study / I. Menu, L. Ji, T. Bhatia [et al.] // Child Development. – 2025. – T. 96. – № 1. – C. 36–54. – https://doi.org/10.1111/cdev.14143.

4. Lampousi, A.-M. Latent class growth modelling for the evaluation of intervention outcomes: example from a physical activity intervention / A.-M. Lampousi, J. Möller, Y. Liang, D. Berglind, Y. Forsell // Journal of Behavioral Medicine. – 2021. – T. 44. – № 5. – P. 622–629. – https://doi.org/10.1007/s10865-021-00216-y.

5. Van Lissa, C.J. Recommended practices in latent class analysis using the open-source R-package tidySEM / C.J. Van Lissa, M. Garnier-Villarreal, D. Anadriac // Structural Equation Modeling: A Multidisciplinary Journal. – 2024. – T. 31. – № 5. – C. 693–710. – https://doi.org/10.1080/10705511.2023.2250920.

6. Wardenaar, K.J. Latent class growth analysis and growth mixture modeling using R: A tutorial [Электронный ресурс] / K.J. Wardenaar. – PsyArXiv, 2020. – doi: 10.31234/osf.io/m58wx.

7. Kim, S. Exploring class enumeration in Bayesian growth mixture modeling based on conditional medians / S. Kim, X. Tong, Z. Ke // Frontiers in Education. – 2021. – T. 6. – P. 624149. – https://doi.org/10.3389/feduc.2021.624149.

8. Camerota, M. Trajectories of attention problems in preschoolers born very preterm / M. Camerota, F.X. Castellanos, B.S. Carter [et al.] // Journal of Child Psychology and Psychiatry. – 2025. – T. 66. – № 5. – C. 667–676. – https://doi.org/10.1111/jcpp.14074.

9. Msall, M.E. Optimizing trajectories of social adaptive competencies after extreme prematurity during the first 1000 days / M.E. Msall; J.M. Lagatta; S. Bora // Seminars in Fetal and Neonatal Medicine. – 2024. – T. 29. – № 1. – P. 101531. – https://doi.org/10.1016/j.siny.2024.101531.

10. Shah, P.E. Developmental trajectories of late preterm infants and predictors of academic performance / P.E. Shah, J. Poehlmann, H.M. Weeks [et al.] // Pediatric Research. – 2024. – T. 95. – № 3. – C. 684–691. – https://doi.org/ 10.1038/s41390-023-02756-2.

11. Stephenson, N.L. The association of gestational age at birth with trajectories of early childhood developmental delay among late preterm and early term born children: A longitudinal analysis of the All Our Families pregnancy cohort / N.L. Stephenson, A. Metcalfe, S. McDonald [et al.] // Paediatric and Perinatal Epidemiology. – 2023. – T. 37. – P. 505–515. – https://doi.org/10.1111/ppe.12965.

12. Li, S.-J. Cognitive and motor development in preterm children from 6 to 36 months of age: Trajectories, risk factors and predictability / S.-J. Li, P.-N. Tsao, Y.-K. Tu // Early Human Development. – 2022. – T. 172. – P. 105634. – https://doi.org/10.1016/j.earlhumdev.2022.105634.

13. O'Nions, E. Preterm birth: Educational and mental health outcomes / E. O'Nions, D. Wolke, S. Johnson, E. Kennedy // Clinical Child Psychology and Psychiatry. – 2021. – T. 26. – № 3. – C. 676–690. – https://doi.org/10.1177/13591045211006754.

DEVELOPMENTAL TRAEJECTORIES OF PREMATURE INFANTS (LITERATURE REVIEW)

Simchenko A.V., Krasteleva I.M., Tkachenko V.S.

State institution «Republican Scientific and Practical Centre «Mother and Child», Minsk, Republic of Belarus,
Health Institution «Brest Regional Children's Hospital», Brest, Republic of Belarus

Prematurity is accompanied by wide variability in neurodevelopment, which is insufficiently reflected by single-point «cross-sectional» assessments. The trajectory paradigm allows us to describe not only the level but also the direction and rate of change across domains (areas of development). Data from scientific publications over the past 5–7 years on the developmental trajectories of premature infants, their types, predictors, and prognostic value for follow-up and early intervention programs are analyzed. Five typical developmental courses are described: favorable, «catch-up», stable multidomain difficulties, persistent moderate-to-severe impairments, and domain-diverging trajectories. The likelihood of adverse outcomes decreases gradiently with increasing gestational age; key predictors include extreme gestational age, low birth weight, white matter lesions, prolonged ventilation, and socially vulnerable conditions. The trajectory approach improves the accuracy of risk stratification, justifies differentiated follow-up monitoring, and prioritizes family-focused interventions as trajectory modifiers.

Keywords: developmental trajectories, preterm infants, gestational age, follow-up, early intervention, risk factors.

Поступила 30.09.2025

УДК 613.22.03:664.38
https://doi.org/10.63030/2307-4795/2025.18.P.27

ДИЕТОТЕРАПИЯ ФЕНИЛКЕТОНУРИИ У ДЕТЕЙ: ВЛИЯНИЕ НА РОСТ, СОСТОЯНИЕ ЗДОРОВЬЕ И НЕЙРОКОГНИТИВНОЕ РАЗВИТИЕ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

Симченко А.В.[1], Крастелева И.М.[1], Судновская К.А.[2]

[1] Государственное учреждение «Республиканский научно-практический центр «Мать и дитя», г. Минск, Республика Беларусь,
[2] Учреждение здравоохранения «Минская областная детская клиническая больница», Минская область, Республика Беларусь

Резюме. Представлен обзор изученных научных литературных источников последних 10 лет о влиянии фенилаланин-ограниченной диеты и ее модификаций на физическое развитие, массо-ростовые показатели, качественный состав тела и нейрокогнитивное развитие у пациентов (детей), имеющих диагноз фенилкетонурия (ФКУ). Большинство работ демонстрирует достижимость нормального физического развития и параметров роста при своевременном и максимально раннем начале диетотерапии и достаточной нутритивной поддержке; при этом отмечаются вариации в качественном составе тела, умеренное снижение массо-ростовых показателей (z-score) у детей с ФКУ относительно популяционных норм. Установлена тесная связь уровня когнитивного развития с уровнем метаболического контроля. Нутритивные стратегии для детей с ФКУ включают: адекватное общее потребление белка и энергии, необходимого для

полноценного роста и развития, максимально допустимую долю белка из натуральных продуктов питания и индивидуализированный выбор белковых заменителей.

Ключевые слова: фенилкетонурия, дети, рост, масса тела, качественный состав тела, минеральная плотность кости, когнитивные функции, диетотерапия.

Введение. Фенилкетонурия (ФКУ) – наиболее распространенное врожденное нарушение обмена аминокислот, обусловленное дефицитом фенилаланингидроксилазы и накоплением фенилаланина (Фен) в крови и тканях. Нейротоксичность повышенного Фен связана с нарушением миелинизации, синтеза нейромедиаторов и энергетического метаболизма в центральной нервной системе (ЦНС), что без лечения приводит к задержке психомоторного развития и когнитивным дефицитам у детей и подростков. Благодаря неонатальному скринингу и раннему началу терапии большинство детей с ФКУ сегодня растут и развиваются в соответствии с физиологическими траекториями, однако уровень когнитивного развития и качество жизни по-прежнему напрямую зависит от эффективности и переносимости диетологических стратегий на протяжении всего детства и подросткового периода [1–4].

Основой лечения остается строго контролируемая диетотерапия, направленная на поддержание Фен в возраст-специфических целевых диапазонах и одновременное обеспечение достаточного поступления белка, калоража и микронутриентов. Практически это достигается сочетанием ограниченного количества «натурального» белка (источник Фен) в рационе, рассчитанного специалистом индивидуально в каждом конкретном клиническом случае по переносимости; выбором низкобелковых продуктов медицинского назначения и специализированных белковых заменителей без Фен, которые представляют собой смесь (лечебное питание) на основе свободных аминокислот или продуктов на основе казеинового гликомакропептида, дополненного аминокислотами. У младенцев рекомендуется модель питания на основе грудного вскармливания в сочетании с лечебным питанием (смесь без фенилаланина) с частым биохимическим мониторингом, позволяющая сохранить преимущества грудного вскармливания при безопасном уровне Фен [1, 3–5].

За последние 10 лет накоплены данные, демонстрирующие влияние диетических подходов и стратегий на траектории роста и развития ребенка. Доказано, что при своевременном раннем начале диетотерапии у большинства детей зафиксировано нормальное физическое развитие, но на уровне популяций возможны отклонения по массо-ростовым показателям и вариации качественного состава тела (уменьшение тощей массы и относительное увеличение жировой). Установленные отклонения в массо-ростовых показателях выявлялись в тех случаях, когда на практике недостаточно контролировались доля суммарного суточного белка и общий калораж [3, 5–9]. Наибольшее внимание уделяется реальному потреблению натурального белка и его доле в суточном белке: в ряде когорт более высокая допустимая доля натурального белка при сохранении целевых уровней Фен ассоциировалась с более благоприятным профилем тощей массы и меньшей жировой компоненты [10]. Ключевой клинической задачей в лечении таких пациентов является регулярный нутритивный аудит и коррекции его рациона.

Вопрос выбора белкового заменителя важен для сохранения приверженности к выбранной диетологической стратегии и поддержании выбранного стиля питания длительно. Смеси для лечебного питания детей с ФКУ имеют различия по вкусовым качествам (органолептике) и влиянию на насыщаемость; при этом проспективные наблюдения у детей не выявили устойчивых межгрупповых различий по динамике набора массы тела и роста, по качественному составу тела и плотности костной ткани при эквивалентной нутритивной поддержке и своевременном метаболическом контроле [11]. Следовательно, решение о продукте следует принимать индивидуально, исходя из переносимости, вкусовых предпочтений ребенка, потребности в коррекции микроэлементов и влияния на комплаенс.

Плотность костной ткани – уязвимое звено долгосрочного наблюдения детей с ФКУ. Даже при клинически «нормальной» минеральной плотности кости у части детей регистрируются несколько более низкие показатели (z-критерий) по сравнению с референсами, что связывают с совокупным влиянием нескольких факторов: ограничений натурального белка, возможных дефицитов кальция, витамина Д, микроэлементов, низкой

физической активности [11, 12]. Это обосновывает плановую оценку статуса костной ткани (антропометрия, маркеры плотности костной ткани в группах риска) и выбор целевых нутритивных вмешательств.

Нейрокогнитивные и поведенческие исходы у детей с ФКУ тесно связаны не только с уровнем Фен, но и с его вариабельностью во времени: чем стабильнее метаболический контроль, тем выше результаты по IQ, уровню внимания и исполнительным функциям; снижение приверженности в диетотерапии в пубертате сопровождается ухудшением показателей [10–14]. Для подгруппы тетрагидробиоптерин (BH4) -чувствительных детей сапроптерин (фармакологическая форма BH4 для приема внутрь, фармакологический кофактор) в комбинации с диетой повышает переносимость Фен, позволяет расширять долю натурального белка без утраты метаболического контроля и, согласно продленным наблюдениям, поддерживает нормальные параметры роста и нейромоторного развития; у школьников дополнительно описаны улучшения поведенческих симптомов и исполнительных функций [15–16].

Таким образом, современная диетотерапия ФКУ у детей – это динамическая, индивидуализированная стратегия, в которой количественные (калораж / уровень белка / доля натурального белка) и качественные (тип белкового заменителя, микронутриенты) параметры рациона постоянно соотносятся с целевыми лабораторными критериями Фен и клиническими исходами (рост, качественный состав тела, когнитивное развитие). Эффективность этой стратегии определяется не только корректностью расчета, но и устойчивостью поведенческой приверженности семьи и ребенка, мультидисциплинарным сопровождением и частотой мониторинга [8–17].

Также необходимо отметить, что в 2025 году опубликована первая ревизия Европейских рекомендаций по ФКУ, уточнившая целевые уровни фенилаланина и организационные аспекты нутритивного ведения детей [1–3].

Материалы и методы. Проведен систематизированный обзор литературы по влиянию диетотерапии фенилкетонурии (ФКУ) у детей на рост, качественный состав тела, плотность костной ткани и нейрокогнитивные исходы. Систематический поиск выполнен в следующих библиографических и тематических ресурсах: MEDLINE/PubMed, Embase (Elsevier), Scopus (Elsevier), Web of Science Core Collection (Clarivate), Cochrane Library, eLIBRARY.ru и CyberLeninka – для релевантных публикаций на русском языке (питание в педиатрии/диетология ФКУ). Период публикации 2016–2025 гг.; включались рецензируемые журналы на английском и русском языках.

Результаты и обсуждение. Исследования в сфере изучения влияния диетотерапии при ФКУ на темпы физического развития установили, что при нормальных значениях массо-ростовых показателей у части пациентов выявлялись более низкие показатели (z-score) относительно популяционных. Систематический обзор исследований Ilgaz, опубликованных в 2019 году, подтвердил, что при современном ведении пациентов с ФКУ в условиях качественной диетотерапии долгосрочный рост сопоставим с нормативами, однако данные гетерогенны, а в отдельных возрастных окнах у детей возможны статистически значимые отклонения массо-ростовых показателей (z-score) от популяционных значений [3].

В исследованиях детей, получающих лечение с раннего возраста, массо-ростовые параметры в целом не отличались от показателей группы контроля; более высокое суммарное суточное потребление белка и бóльшая доля полноценного белка ассоциировались с большей тощей массой, более низким уровнем жировой массы при изучении качественного состава тела при изучении методом биоимпедансометрии (Evans и соавт., 2017) [5–9].

Азиатское когортное исследование (Weng и соавт., 2020г.) также не выявило различий в составе тела между пациентами с ФКУ с хорошей приверженностью к диетотерапии и хорошим метаболическим контролем в сравнении со здоровыми детьми сверстниками, подтверждая достаточность нутритивной поддержки при сбалансированном питании; рекомендована динамическая оценка костных маркеров DXA/pQCT в группах риска метод при проведении двухэнергетической рентгеновской абсорбциометрии [6].

Многочисленными исследованиями доказана необходимость обеспечивать питанием адекватный калораж и дотацию белка (в т. ч. максимально допустимую долю белка по переносимости), регулярно сопоставлять расчетные критерии потребности с учетом возраста с фактическим потреблением, корректировать рацион при выявлении избыточной жировой массы и дефицита тощей массы. В частности, кросс-секционное исследование (Ahmadzadeh и соавт., 2022), включающее детей и подростков, подчеркивает необходимость постоянной оценки статуса питания и микроэлементов на фоне ограничений натурального белка [7].

Мультицентровые данные в руппе детей (Pinto и соавт., 2023) показывают, что реальный прием натурального белка (в продуктах питания) и уровень Фен зачастую выше предполагаемого на 40 %, что требует более точного расчета рациона и регулярного диетологического аудита [10].

Отдельными исследованиями изучены типы белкового заменителя (Daly и соавт., 2021): смеси свободных аминокислот (АА) и казеиновый гликомакропептид с аминокислотами (cGMP-AA). Установлено, что выбор заменителя белка в смеси АА и cGMP-AA сопоставимы по влиянию на физическое развитие, качественный состав тела. Подчеркивается, что выбор лечебного питания должен базироваться на переносимости, органолептических характеристиках лечебного питания, насыщаемости и приверженности семьи пациента. Трехлетнее проспективное исследование не выявило статистически значимых различий по динамике набора массы и качественному составу тела между группами детей, принимающими смеси АА и смеси GMP-AA. Это позволяет выбирать продукт, исходя из приемлемости и пищевого поведения ребенка [11].

Трехлетнее продолженное исследование с изучением уровня плотности костной ткани у детей, использующих в питании смеси с АА или смеси с cGMP-AA, подтвердило: клинически уровень плотности костной ткани чаще в пределах нормы, но относительно популяционных референсов z-критерий несколько ниже. Не установлено значимых различий между типами заменителей лечебного питания. Необходима рутинная оценка плотности костной ткани у детей с ФКУ, особенно в периоды ускоренного роста [9–11].

Часть научных исследований посвящены изучению когнитивной составляющей у детей с ФКУ. Большинство авторов рекомендуют минимизировать средний уровень и вариабельность Фен у детей младшего возраста и предупреждать снижение приверженности к диетотерапии у пациентов в подростковом возрасте. Систематический обзор/мета-анализ (Thomas, 2023) подтвердил связь когнитивных показателей с уровнем и вариабельностью Фен; поддержание более низких концентраций ассоциировано с лучшими результатами тестов внимания и исполнительных функций [13].

Обзор по когнитивным аспектам, опубликованный в издании Frontiers in Psychiatry в 2019 году (Thomas и соавт., 2023; Killian и соавт., 2019), аналогично выделяет влияние хронической гиперфенилаланинемии на миелинизацию и нейромедиаторный обмен, подчеркивая важность пожизненного контроля диеты. Наблюдательное исследование показало улучшение когнитивных и аффективных показателей при возобновлении строгого диетконтроля, что клинически значимо для подростков [13, 12].

Для подгруппы BH4 (тетрагидробиоптерин) -чувствительных детей добавление сапроптерина (фармакологическая форма BH4 для приема внутрь) к диете повышает переносимость Фен, позволяя расширять долю натурального белка без утраты метаболического контроля. В продленном исследовании SPARK у детей младше 4 лет отмечены устойчивое повышение переносимости Фен и отсутствие отрицательного влияния на рост и нейромоторное развитие в течение 3–3,5 лет наблюдения (Muntau и соавт., 2021). Семилетние данные у пациентов, начавших терапию в раннем детстве, демонстрируют сохранение интеллектуальных функций и нормальные траектории роста на фоне длительного применения сапроптерина (Waisbren и соавт., 2021). У школьников 8–17 лет добавление сапроптерина ассоциировалось со снижением симптомов невнимательности/гиперактивности и улучшением исполнительных функций по валидированным опросникам (Grant и соавт., 2023) [15–16].

Исследования в сфере поддержки грудного вскармливания у пациентов с ФКУ легли в основу современных клинических рекомендаций, которыми рекомендовано

поддерживать грудное вскармливание с докормом смесью с низким содержанием фенилаланина и частым мониторингом уровня Фен у пациента. Обзор, представленный в ведущем педиатрическом издании BMJ Pediatrics Open в 2023 году, поддерживает практику частичного/смешанного грудного вскармливания при ФКУ с докормом смесью с низким содержанием фенилаланина и постоянным мониторингом уровня Фен. Исследование отмечает, что представленная практика требует разработки стандартизированных протоколов и обучения семей [17–24].

Заключение. Проанализированы научные публикации, представленные в доступе ведущих баз данных, по тематике диетотерапии при фенилкетонурии у детей. Исследованиями последних 10 лет подтверждается, что при раннем начале диетотерапия ФКУ обеспечивает нормальные траектории роста у большинства детей; тем не менее на популяционном уровне возможны умеренные отклонения качественного состава тела, требующие мониторинга. Нейрокогнитивные исходы у детей с ФКУ зависят главным образом от качества метаболического контроля; у BH4-чувствительных детей сапроптерин позволяет расширять натуральный белок без ущерба росту и когнитивным функциям, а у части пациентов может улучшать прогноз. Ключевыми стратегиями современной диетологической практики при ФКУ являются: поддержка грудного вскармливания у матерей младенцев с ФКУ, оптимизация фактического потребления лечебного питания с обязательным контролем уровня Фен у пациента.

Литература

1. Wegberg, A.M. European guidelines on diagnosis and treatment of phenylketonuria: First revision / A.M. Wegberg // Molecular Genetics and Metabolism. – 2025. – Vol. 145. – № 2. – Article 109125. – https://doi.org/10.1016/j.ymgme.2025.109125.
2. Rocha, J.C., MacDonald, A. Dietary intervention in the management of phenylketonuria: current perspectives / J.C. Rocha, A. MacDonald // Pediatric Health, Medicine and Therapeutics. – 2016. – Vol. 7. – P. 155–163. – https://doi.org/10.2147/PHMT.S49329.
3. Ilgaz, F. Long-Term Growth in Phenylketonuria: A Systematic Review and Meta-Analysis / F. Ilgaz, A. Pinto, H. Gökmen-Özel // Nutrients. – 2019. – Vol. 11. – №. 9. – Article 2070. – https://doi.org/10.3390/nu11092070.
4. Бушуева, Т.В. Результаты проспективного исследования клинической эффективности новых отечественных специализированных продуктов без фенилаланина / Т.В. Бушуева, Т.Э. Боровик, К.С. Ладодо, Л.М. Кузенкова // Педиатрическая фармакология. – 2016. – Т. 13. – № 3. – С. 251–258. – https://doi.org/10.15690/pf.v13i3.1575.
5. Evans, M. The relationship between dietary intake, growth and body composition in Phenylketonuria / M. Evans, H. Truby, A. Boneh // Molecular Genetics and Metabolism. – 2017. – Vol. 122. – Iss. 1–2. – P. 36–42. – https://doi.org/10.1016/j.ymgme.2017.07.007.
6. Weng, H.L. Dietary intake and nutritional status of patients with phenylketonuria in Taiwan / H.L. Weng, F.J. Yang, P.R. Chen // Scientific Reports. – 2020. – Vol. 10. – Article 14537. – https://doi.org/10.1038/s41598-020-71361-8.
7. Ahmadzadeh, M. Growth and Nutritional Status of Phenylketonuric Children and Adolescents / M. Ahmadzadeh, G. Sohrab, M. Alaei // BMC Pediatrics. – 2022. – Vol. 22. – Article 664. – https://doi.org/10.1186/s12887-022-03715-2.
8. Enns, G.M. Suboptimal outcomes in patients with PKU treated early with diet alone: Revisiting the evidence / G.M. Enns, R. Koch, V. Brumm // Molecular Genetics and Metabolism. – 2010. – Vol. 101. – P. 99–109. – https://doi.org/10.1016/j.ymgme.2010.05.017.
9. Bugi, M.-A. Evaluating Therapy and Growth in Children with Phenylketonuria: A Retrospective Longitudinal Study from Two Romanian Centers / M.-A. Bugi, I. Jugănaru, I.-E. Simina // Medicina. – 2024. – Vol. 60. – № 7. – Article 1185. – https://doi.org/10.3390/medicina60071185.
10. Pinto, A. Natural Protein Intake in Children with Phenylketonuria: Prescription vs. Actual Intakes / A. Pinto, A. Daly, J.C. Rocha [et al.] // Nutrients. – 2023. – Vol. 15. – № 23. – Article 4903. – https://doi.org/10.3390/nu15234903.
11. Daly, A. A Three-Year Longitudinal Study Comparing Bone Mass, Density, and Geometry Measured by DXA, pQCT, and Bone Turnover Markers in Children with PKU Taking L-Amino Acid or Glycomacropeptide Protein Substitutes / A. Daly, W. Högler, N.A Crabtree // Nutrients. – 2021. – Vol. 13. – № 6. – Article 2075. – https://doi.org/10.3390/nu13062075.
12. Tosi, M. Glycomacropeptide-Based Protein Substitutes for Children with Phenylketonuria in Italy: A Nutritional Comparison / M. Tosi, L. Fiori, V.M. Tagi // Nutrients. – 2024. – Vol. 16. – № 7. – Article 956. – https://doi.org/doi: 10.3390/nu16070956.
13. Thomas, L. The impact of metabolic control on cognition, neurophysiology, and well-being in PKU: A systematic review and meta-analysis of the within-participant literature / L. Thomas, A. Olson, C. Romani //

Molecular Genetics and Metabolism. – 2023. – Vol. 138. – № 1. – Article 106969. – https://doi.org/10.1016/j.ymgme.2022.106969.

14. Killian, A. Psychiatric and Cognitive Aspects of Phenylketonuria: The Limitations of Diet and Promise of New Treatments / A. Killian, W. Kelso, S. Farrand, J. Panetta, T. Fazio, G. De Jong, M. Walterfang // Frontiers in Psychiatry. – 2019. – Vol. 10. – Article 561. – https://doi.org/10.3389/fpsyt.2019.00561.

15. Muntau, A.C. Long-term efficacy and safety of sapropterin in patients who initiated sapropterin at <4 years of age with phenylketonuria: results of the 3-year extension of the SPARK open-label, multicentre, randomised phase IIIb trial / A.C. Muntau, A. Burlina, F. Eyskens // Orphanet Journal of Rare Diseases. – 2021. – Vol. 16. – Article 341. – https://doi.org/10.1186/s13023-021-01968-1.

16. Waisbren, S. Long-term preservation of intellectual functioning in sapropterin-treated infants and young children with phenylketonuria: A seven-year analysis / S. Waisbren, B.K. Burton, A. Feigenbaum // Molecular Genetics and Metabolism. – 2021. – Vol. 132. – № 2. – P. 119–127. – https://doi.org/10.1016/j.ymgme.2021.01.001.

17. MacDonald, A. PKU dietary handbook to accompany PKU guidelines / A. MacDonald, A.M.J. van Wegberg, K. Ahring // Orphanet Journal of Rare Diseases. – 2020. – Vol. 15. – Article 171. – https://doi.org/10.1186/s13023-020-01391-y.

18. Kalvala, J. Breast feeding in infants diagnosed with phenylketonuria (PKU): a scoping review / J. Kalvala, L. Chong, N. Chadborn, S. Ojha // BMJ Paediatrics Open. – 2023. – Vol. 7. – Article e002066.

19. Chong, L. Breastfeeding in infants diagnosed with phenylketonuria / L. Chong, J. Kalvala, N. Chadborn, S. Ojha // Cochrane Database of Systematic Reviews. – 2022. – Article CD015243. – https://doi.org/10.1002/14651858.CD015243.

20. Anton-Păduraru, D.T. Current Insights into Nutritional Management of Phenylketonuria: An Update for Children and Adolescents / D.T. Anton-Păduraru, F. Trofin, A. Chis // Children (Basel). – 2025. – Vol. 12. – № 2. – Article 199. – https://doi.org/10.3390/children12020199.

21. Al Hafid, N., Christodoulou, J. Phenylketonuria: a review of current and future treatments / N. Al Hafid, J. Christodoulou // Translational Pediatrics. – 2015. – Vol. 4. – № 4. – P. 304–317. – doi: 10.3978/j.issn.2224-4336.2015.10.07.

22. Schlegel, G. Phenylketonuria: direct and indirect effects of phenylalanine / G. Schlegel, R. Scholz, K. Ullrich, R. Santer, G.M. Rune // Experimental Neurology. – 2016. – Vol. 281. – P. 28–36. – https://doi.org/10.1016/j.expneurol.2016.04.013.

23. Evans, M. The relationship between dietary intake, growth and body composition in Phenylketonuria / M. Evans, H. Truby, A. Boneh // Molecular Genetics and Metabolism. – 2017. – Vol. 122. – Iss. 1–2. – P. 36–42. – https://doi.org/10.1016/j.ymgme.2017.07.007.

24. De Giorgi, A. Metabolic control and clinical outcome in adolescents with phenylketonuria / A. De Giorgi, F. Nardecchia, C. Romani, V. Leuzzi // Molecular Genetics and Metabolism. – 2023. – Vol. 140. – № 3. – Article 107684. – https://doi.org/10.1016/j.ymgme.2023.107684.

DIETARY THERAPY OF PHENYLKETONURIA IN CHILDREN: EFFECTS ON GROWTH, HEALTH STATUS, AND NEUROCOGNITIVE DEVELOPMENT (LITERATURE REVIEW)

Simchenko A.V.[1], Krasteleva I.M.[1], Sudnovskaya K.A.[2]

[1] State instituon «Republican Scientific and Practical Center «Mother and Child»,
[2] Minsk Regional Children's Clinical Hospital,
Minsk, Republic of Belarus

This review summarizes scientific publications from the last 10 years on the effects of a phenylalanine-restricted diet and its modifications on physical growth, body composition, and neurocognitive outcomes in children with phenylketonuria (PKU). Most studies indicate that normal growth parameters are achievable with early initiation and adequate nutritional support; however, variations in body composition, moderate reductions in anthropometric indices (z-scores) relative to population norms, and a strong association of cognitive outcomes with the quality of metabolic control are reported. Nutritional strategies for children with PKU include ensuring adequate total protein and energy intake, maximizing the permissible proportion of natural protein, and the individualized selection of protein substitutes.

Keywords: phenylketonuria, children, growth, body weight, body composition, bone mineral density, cognitive functions, dietary therapy.

Поступила 30.09.2025

УДК 615.33.015.8-053.2
https://doi.org/10.63030/2307-4795/2025.18.P.28

АНТИМИКРОБНАЯ РЕЗИСТЕНТНОСТЬ ВОЗБУДИТЕЛЕЙ ИНФЕКЦИЙ, СВЯЗАННЫХ С ОКАЗАНИЕМ МЕДИЦИНСКОЙ ПОМОЩИ, У ДЕТЕЙ В ОТДЕЛЕНИИ РЕАНИМАЦИИ: РЕЗУЛЬТАТЫ РЕТРОСПЕКТИВНОГО ИССЛЕДОВАНИЯ

Степаненко Н. П.[1], Марковский В. О.[1], Говор В. А.[1], Крастелева И.М.[2]

[1] Учреждение здравоохранения «Гомельская областная детская клиническая больница», г. Гомель, Республика Беларусь,
[2] Государственное учреждение «Республиканский научно-практический центр «Мать и дитя», г. Минск, Республика Беларусь

Резюме. *Обоснование.* Инфекции, связанные с оказанием медицинской помощи (ИСМП), особенно в отделениях интенсивной терапии, характеризуются высокой распространенностью мультирезистентных (MDR – multidrug-resistant) и экстремально резистентных (XDR – extensively drug-resistant) возбудителей.

Цель. Изучить эпидемиологию и спектр антибиотикорезистентности клинически значимых микроорганизмов, вызывающих ИСМП у детей в отделении анестезиологии и реанимации.

Материалы и методы. Проведен ретроспективный анализ 135 историй болезни детей (70 % – недоношенные). Всем пациентам выполнялась искусственная вентиляция легких (ИВЛ), бактериологическое исследование аспирата трахеи и мониторинг уровня С-реактивного белка. Диагностика вентилятор-ассоциированной пневмонии (ВАП) осуществлялась по шкале CPIS (Clinical Pulmonary Infection Score) и рекомендациям CDC.

Результаты. Колонизация нижних дыхательных путей выявлена у 77 % детей. ВАП диагностирована у 96 %. Средние значения CPIS составили: 5,8±1,4 на 1-е сутки, 7,2±1,1 на 3-и сутки и 6,9±1,3 на 5-е сутки. Порог ≥6 баллов зарегистрирован у 61 %, 82 % и 78 % соответственно. Более высокие показатели CPIS отмечены у пациентов с инфекциями, вызванными Pseudomonas aeruginosa и Klebsiella pneumoniae (7,6±1,0). Основные возбудители: Pseudomonas aeruginosa, Klebsiella pneumoniae, Acinetobacter spp., Enterococcus faecium, Candida spp. Зафиксировано статистически значимое снижение чувствительности P. aeruginosa и K. pneumoniae к ампициллину, амоксиклаву и цефтазидиму, а Acinetobacter spp. – к амоксиклаву ($p<0,001$).

Заключение. В структуре ИСМП у детей отделений реанимации доминирует ВАП, характеризующаяся высокими значениями CPIS и ассоциированная преимущественно с мультирезистентными грамотрицательными микроорганизмами. Снижение чувствительности основных возбудителей к β-лактамным антибиотикам подчеркивает необходимость внедрения локальных протоколов, оптимизации стартовой антибактериальной терапии и усиления мер инфекционного контроля.

Ключевые слова: инфекции, связанные с оказанием медицинской помощи (ИСМП), антимикробная резистентность, дети, отделение анестезиологии и реанимации, Pseudomonas aeruginosa, Klebsiella pneumoniae.

Введение. Инфекции, связанные с оказанием медицинской помощи (ИСМП), остаются одной из актуальных проблем здравоохранения. Их распространенность в странах с высоким уровнем дохода составляет 5,7–7,5 %, в США – около 4,5 %, а в странах с низким и средним уровнем дохода – 5,7–19,2 %. В Европе и Северной Америке до 32 % ИСМП заканчиваются летально [1–5]. В Республике Беларусь ИСМП выявляются у 25 % госпитализированных, а в отделениях интенсивной терапии – до 40 %, что удлиняет госпитализацию на 5–6 суток [6–9]. Наиболее частыми являются катетер-ассоциированные инфекции кровотока (25–30 %), вентилятор-ассоциированные пневмонии (20–25 %), инфекции мочевыводящих путей (15 %) и послеоперационные осложнения

(11 %) [6, 7,1 0]. Для успешной терапии необходима своевременная микробиологическая диагностика, однако ее качество ограничено недостаточной оснащенностью лабораторий и низкой кооперацией между врачами-клиницистами и микробиологами.

Цель работы – изучить эпидемиологию клинически значимых микроорганизмов, вызывающих ИСМП у детей в отделении анестезиологии и реанимации УЗ «Гомельская областная детская клиническая больница» в 2017–2020 гг., определить спектр их антибиотикорезистентности.

Материалы и методы. Проведен ретроспективный анализ 135 медицинских карт детей в возрасте от 7 суток до 2,5 лет, из которых 70 % – недоношенные. Всем пациентам выполнялась ИВЛ. Проводилось бактериологическое исследование аспирата трахеи, определение уровня С-реактивного белка. Диагностика ВАП проводилась по шкале CPIS (Clinical Pulmonary Infection Score) и рекомендациям CDC. Сравнивались данные 2017 года (n=73) и 2020 года (n=62). Статистическая обработка – Statistica 13.0 ($p<0,05$).

Результаты. Колонизация нижних дыхательных путей выявлена у 77 % пациентов (104 из 135).

В структуре ИСМП установлено: вентилятор-ассоциированная пневмония (ВАП) – 96 %, включая рентген-негативную форму – 6 %; катетер-ассоциированные инфекции кровотока (КАИК) – 20 %; катетер-ассоциированные инфекции мочевыводящих путей (КАИМ) – 15 %; синдром полиорганной дисфункции – 21 %; синегнойный сепсис с деструкцией легких – 6 %. В 52 % случаев ВАП манифестировала на 6–14-е сутки ИВЛ.

Микробиологический спектр. Основные возбудители: Pseudomonas aeruginosa; Klebsiella pneumoniae; Acinetobacter spp.; Enterococcus faecium; Candida spp. У 98 пациентов выявлены микробные ассоциации, чаще всего P. aeruginosa + K. pneumoniae.

Отмечено увеличение частоты выделения Candida spp., Staphylococcus aureus, Klebsiella spp., Pseudomonas aeruginosa в 2017–2020 гг.

Антибиотикорезистентность. Обнаружено статистически значимое ($p<0,001$) снижение чувствительности: P. aeruginosa, K. Pneumoniae – к ампициллину, амоксиклаву, цефтазидиму; Acinetobacter spp. – к амоксиклаву. К фторхинолонам, амикацину и имипенему различий не выявлено.

Таблица 1 – Шкала CPIS

Сутки оценки	CPIS (M±SD)	Доля пациентов с CPIS ≥6
1-е	5,8±1,4	61 %
3-е	7,2±1,1	82 %
5-е	6,9±1,3	78 %

Более высокие значения CPIS отмечены при инфекциях, вызванных P. Aeruginosa и K. pneumoniae – 7,6±1,0 на 3-и сутки.

Обсуждение. Полученные результаты подтверждают, что ИСМП продолжают представлять серьезную проблему в практике детской реанимации, что согласуется с данными международных исследований. Доминирующая роль ВАП в структуре ИСМП – 96 % случаев – подчеркивает высокую значимость инвазивной респираторной поддержки как ведущего фактора риска инфекционных осложнений. Манифестация ВАП на 6–14-е сутки ИВЛ, зафиксированная у 52 % пациентов, указывает на критическую роль длительности вентиляции, что также неоднократно подтверждалось в литературе.

Высокие значения CPIS, достигавшие в среднем 7,2±1,1 на 3-и сутки, свидетельствуют о выраженности воспалительной реакции и позволяют рассматривать разработанную диагностическую модель как эффективный инструмент ранней идентификации ВАП. Показатели CPIS ≥6 баллов у 82 % пациентов на третьи сутки подтверждают высокую диагностическую ценность шкалы в детской реанимационной практике. Особенно значимо повышение CPIS при инфекциях, вызванных Pseudomonas

aeruginosa и Klebsiella pneumoniae, что отражает тяжелое клиническое течение, более выраженную дыхательную недостаточность и склонность к быстрому прогрессированию воспалительного процесса.

Микробиологическая характеристика ИСМП демонстрирует преобладание грамотрицательных микроорганизмов, прежде всего P. aeruginosa, K. pneumoniae и Acinetobacter spp., что согласуется с данными зарубежных реанимационных отделений. Высокая частота выявления микробных ассоциаций (у 98 пациентов) подчеркивает сложность микробиологического профиля и необходимость многоуровневого подхода к выбору антибактериальной терапии.

Крайне неблагоприятным является зафиксированное снижение чувствительности ключевых возбудителей к β-лактамным антибиотикам. Снижение эффективности ампициллина, амоксиклава и цефтазидима у P. aeruginosa и K. pneumoniae, а также амоксиклава у Acinetobacter spp. ($p<0,001$), свидетельствует о распространении мультирезистентных штаммов и усложнении эмпирического выбора стартовой антибактериальной терапии. При этом отсутствие значимых различий в чувствительности к фторхинолонам, амикацину и имипенему подтверждает сохранение клинической значимости карбапенемов и аминогликозидов как препаратов резерва.

Наличие синегнойного сепсиса с деструкцией легочной ткани (6 % пациентов) и развитие синдрома полиорганной дисфункции (21 %) подчеркивают тяжесть течения ИСМП и необходимость постоянного мониторинга как клинических, так и лабораторных показателей. Выявленные результаты согласуются с мировыми данными, согласно которым инфекции, вызванные *P. aeruginosa* и *Acinetobacter spp.*, ассоциированы с более высокой летальностью, длительностью ИВЛ и увеличением сроков госпитализации.

Полученные данные усиливают аргументы в пользу внедрения локальных протоколов рациональной антибактериальной терапии, основанных на динамическом мониторинге резистентности, а также применения многоуровневых мер инфекционного контроля. Рациональный выбор стартовых режимов лечения с перекрытием спектра MDR/XDR-штаммов, строгие меры асептики при работе с инвазивными устройствами и отказ от необоснованного профилактического назначения антибиотиков являются ключевыми направлениями для снижения распространенности ИСМП в детских реанимационных отделениях.

Заключение. В структуре ИСМП у детей отделений реанимации доминирует ВАП, характеризующаяся высокими значениями CPIS и ассоциированная преимущественно с мультирезистентными грамотрицательными микроорганизмами. Снижение чувствительности основных возбудителей к β-лактамным антибиотикам подчеркивает необходимость внедрения локальных протоколов, оптимизации стартовой антибактериальной терапии и усиления мер инфекционного контроля.

Литература

1. Pokrovsky, V. Fundamentals of a modern classification of healthcare-associated infections / V. Pokrovsky, V. Akimkin [et al.] // Epidemiology and infectious diseases. Current items. – 2011; 3: 4–10. (In Russian).

2. Horan, T.C. CDC/NHSN surveillance definition of health careassociated infection and criteria for specific types of infections in the acute care setting / T.C. Horan, M. Andrus, M.A. Dudeck // Am. J. Infect. Control. – 2008; 36: 309–332. – https://doi.org/10.1016/j.ajic.2008.03.002.

3. McKibben, L. Guidance on public reporting of healthcare associated infections: Recommendations of the healthcare infection control practices fdvisory committee / L. McKibben, T. Horan, J.I. Tokars [et al.] // Am. J. Infect. Control. – 2005; 33: 217–226. – https://doi.org/10.1016/j.ajic.2005.04.001.

4. Morozov, A., Morozova, A. Infections associated with the provision of medical care. Modern view on the problem (literature review) / A. Morozov, A. Morozova [et al.] // Journal of new medical technologies, eEdition. – 2022; 4: 107–116. (In Russian). – https://doi.org/10.24412/2075-4094-2022-4-3-3.

5. Kopsidas, I. Healthcare-associated Infections Can We Do Better? / I. Kopsidas, M. Collins, T. Zaoutis // Pediatr Infect Dis J. – 2021; 40:305-e309.

6. Russo, P.L. Healthcare-associated infections in Australia: Time for national surveillance / P.L. Russo, A.C. Cheng, M. Richards, N. Graves, L. Hall //Aust. Health Rev. – 2015; 39:37–43. – https://doi.org/10.1071/AH14037.

7. Lodha, R. Nosocomial infections in pediatric intensive care units / R. Lodha, U.C. Natchu, M. Nanda, S.K. Kabra // Indian J Pediatr. – 2001; 68:1063–70. – https://doi.org/10.1007/BF02722358.

8. Zarb, P. The European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC) pilot point prevalence survey of healthcare-associated infections and antimicrobial use / P. Zarb, B. Coignard, J. Griskeviciene, A. Muller, V. Vankerckhoven, K. Weist, M.M. Goossens, S. Vaerenberg, S. Hopkins, B. Catry [et al.] // Eurosurveillance. – 2012; 17:20316. – https://doi.org/10.2807/ese.17.46.20316-en.

9. Kolomiets, N.D. Assessment of potential risk of nosocomial infections and algorithm for microbiological monitoring in obstetric facilities / N.D. Kolomiets [et al.]. – Minsk: Belarusian Medical Academy of Postgraduate Education, 2011 (In Russian).

10. Report on the Burden of Endemic Health Care–Associated Infection Worldwide. World Health Organization. – 2011. – Available at: https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/80135/9789241501507_eng.pdf;jsessionid=B020F4E894405420137DF61D82FF78E6?sequence=1. (accessed 12 September 2025).

ANTIMICROBIAL RESISTANCE OF PATHOGENS RESPONSIBLE FOR HEALTHCARE-ASSOCIATED INFECTIONS IN CHILDREN IN THE INTENSIVE CARE UNIT: RESULTS OF A RETROSPECTIVE STUDY

Stepanenko N.[1], Markovsky V.[1], Hovor V.[1], Krasteleva I.[2]

[1] Gomel Regional Children's Clinical Hospital,
Gomel, Republic of Belarus,
[2] State instituon «Republican Scientific and Practical Center «Mother and Child»,
Minsk, Republic of Belarus

Abstract. *Relevance.* Healthcare-associated infections (HAIs), particularly in intensive care units, are characterized by a high prevalence of multidrug-resistant (MDR) and extensively drug-resistant (XDR) pathogens.

Objective. To investigate the epidemiology and antibiotic resistance profiles of clinically significant microorganisms causing HAIs in children admitted to an anesthesiology and intensive care unit.

Materials and Methods. A retrospective analysis of 135 medical records of pediatric patients (70 % preterm infants) was performed. All patients required mechanical ventilation and underwent bacteriological examination of tracheal aspirates and monitoring of C-reactive protein levels. The diagnosis of ventilator-associated pneumonia (VAP) was based on the Clinical Pulmonary Infection Score (CPIS) and CDC recommendations.

Results. Colonization of the lower respiratory tract was identified in 77 % of children. VAP was diagnosed in 96 % of cases. Mean CPIS values were 5.8 ± 1.4 on day 1, 7.2 ± 1.1 on day 3, and 6.9 ± 1.3 on day 5. A threshold score of ≥6 was recorded in 61 %, 82 %, and 78 % of patients, respectively. Higher CPIS values were observed in infections caused by Pseudomonas aeruginosa and Klebsiella pneumoniae (7.6 ± 1.0). The predominant pathogens were Pseudomonas aeruginosa, Klebsiella pneumoniae, Acinetobacter spp., Enterococcus faecium, and Candida spp. A statistically significant decrease in the susceptibility of P. aeruginosa and K. pneumoniae to ampicillin, amoxiclav, and ceftazidime, and of Acinetobacter spp. to amoxiclav, was recorded ($p < 0.001$).

Conclusion. VAP predominates in the structure of HAIs among children in intensive care units and is characterized by elevated CPIS scores and predominantly associated with multidrug-resistant Gram-negative microorganisms. The reduction in susceptibility of major pathogens to β-lactam antibiotics underscores the need for implementing local treatment protocols, optimizing empirical antimicrobial therapy, and strengthening infection control measures.

Keywords: healthcare-associated infections (HAIs); antimicrobial resistance; children; anesthesiology and intensive care unit; Pseudomonas aeruginosa; Klebsiella pneumoniae.

УДК 616.8-02:616.15-097:615.38-053.13
https://doi.org/10.63030/2307-4795/2025.18.P.29

ПСИХОНЕВРОЛОГИЧЕСКОЕ РАЗВИТИЕ ДЕТЕЙ С ГЕМОЛИТИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ ПЛОДА И НОВОРОЖДЕННОГО, ПЕРЕНЕСШИХ ВНУТРИУТРОБНОЕ ВНУТРИСОСУДИСТОЕ ПЕРЕЛИВАНИЕ КРОВИ

Чувак В.В., Девялтовская М.Г.

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

Резюме. Статья посвящена оценке психоневрологического развития детей в раннем неонатальном периоде и в возрасте года с гемолитической болезнью плода и новорожденного, перенесших внутриутробное переливание крови.

Цель. Оценить психоневрологический статус в динамике у 22 детей с гемолитической болезнью плода и новорожденного (ГБН) перенесших внутриутробное внутрисосудистое переливание крови.

Материалы и методы. В исследование были включены 22 новорожденных с гемолитической болезнью плода и новорожденного, перенесших внутриутробное переливание крови, за период январь 2024 – июнь 2025 гг. У данной группы младенцев были проанализированы: акушерско-гинекологический анамнез матери, клинико-неврологический статус, данные лабораторных и инструментальных исследований. В 21 случае из 22 гемолитическая болезнь плода и новорожденного была обусловлена резус-сенсибилизацией, в одном случае сенсибилизацей по системе Kell. Дети были обследованы в возрасте 1 месяц и в 1 год.

Результаты. У 9 % детей из исследуемой группы в возрасте одного месяца психоневрологическое развитие соответствовало возрасту, а 91 % детей в возрасте одного года имели нормальное психоневрологическое развитие. По данным нейросонографии наиболее часто встречаемые изменения в структуре головного мозга – перивентрикулярное кровоизлияние 1 степени (18 %) и кисты сосудистых сплетений (18 %).

Ключевые слова. резус-сенсибилизация, внутриутробная гемотрансфузия, гемолитическая болезнь плода и новорожденного, неонатальная энцефалопатия, неонатальная гипербилирубинемия, психоневрологическое развитие.

Введение. Гемолитическая болезнь плода и новорожденного является потенциально опасным состоянием. Заболеваемость гемолитической болезнью новорожденных варьируется: в странах с высоким уровнем дохода она составляет 3–80 случаев на 100 000 живорождений в год, а в развивающихся странах – 252–529 случаев на 100 000 [1, 2].

Во время беременности при резус-сенсибилизации происходит гемолиз резус-положительных эритроцитов плода под влиянием антител, образующихся у матери в ответ на антигены фетальных эритроцитов, что приводит к развитию эритробластоза у плода и новорожденного, анемии, повышению концентрации билирубина, который в свою очередь, оказывает токсическое действие на центральную нервную систему [3, 4, 5]. Основной причиной неблагоприятных исходов является анемия, которая приводит к тканевой гипоксии и сердечной недостаточности, а в тяжелых случаях к формированию водянки плода. Гипербилирубинемия как одно из проявлений гемолитической болезни плода и новорожденного не является значимой проблемой во внутриутробном периоде, но оказывает значительное влияние в постнеонатальном.

Высокие концентрации билирубина и тяжелая анемия у новорожденного в раннем неонатальном периоде приводят к нарушению системного снабжения кислородом головного мозга и, как следствие, повышает риски его повреждения.

В зависимости от сопутствующих заболеваний, накопление билирубина приводит к гибели нейронов и нарушению миелинизации в различных областях головного мозга, отвечающих за познавательные и поведенческие функции, способность к обучению.

В конечном итоге ребенок имеет задержку психоневрологического развития и даже двигательные нарушения.

Благодаря организации мер по своевременной и всеобщей профилактике резус-изоиммунизации во время беременности и в раннем послеродовом периоде, мы наблюдаем повсеместное использование профилактики иммуноглобулином, что приводит к снижению потребности во внутриутробной трансфузии. Однако эта процедура по-прежнему является эффективным методом лечения тяжелой анемии плода, вызванной различными причинами. Основным показанием к внутриутробной трансфузии является анемия плода, вызванная аллоиммунизацией эритроцитов. В случаях анемии плода средней и тяжелой степени внутриутробное переливание крови значительно улучшает перинатальную выживаемость [6]. Если анемию плода не лечить, она может привести к сердечной недостаточности, водянке, гиповолемическому шоку, смерти плода или новорожденного, а также к неврологическим нарушениям. В настоящее время показатели перинатальной выживаемости после внутриутробной терапии превышают 90 %, что свидетельствует о безопасности и эффективности одной из самых успешных процедур в терапии плода. Однако высокий показатель перинатальной выживаемости может привести к увеличению числа детей с долгосрочными последствиями в виде отклонений в психоневрологическом развитии [7].

Материал и методы исследования. Исследование выполнено на базе государственного учреждения «Республиканский научно-практический центр «Мать и дитя». Выполнен анализ данных 22 историй родов, историй развития новорожденного и медицинских карт стационарного пациента. В исследование были включены 22 новорожденных с гемолитической болезнью плода и новорожденного, перенесших внутриутробное переливание крови, за период январь 2024 – июнь 2025 гг. Полученные данные представлены в виде абсолютных чисел, удельного веса в процентах (абс. ч, %). При нормальном распределении данные представлены в виде среднего арифметического значения (M) и стандартной ошибки среднего (m); при отсутствии нормального распределения – в виде медианы (Me) и интерквартильного интервала.

Результаты и их обсуждение. При анализе акушерско-гинекологического анамнеза матери установлено, что средний возраст женщин составил 31,6 (23–39) лет. Акушерско-гинекологический анамнез был отягощен самопроизвольными выкидышами во втором триместре у 6 (26 %) женщин, медицинскими абортами у 5 (22 %) пациенток, замершей беременностью в сроке 6–13 недель – 5 (22 %), предыдущая беременность закончилась антенатальной гибелью плода в 2 (9 %) случаях. У одной женщины из пяти беременностей две закончились прерыванием по генетическим показаниям в сроке 11 недель. Также у одной женщины из группы наблюдения предыдущий ребенок перенес внутриутробную гемотрансфузию по поводу гемолитической болезни плода и новорожденного.

Среди осложнений беременности лидирующее место занял гестационный сахарный диабет, он был выявлен у 5 (22 %) женщин. Среди инфекционных заболеваний преобладали кольпит и инфекции верхних дыхательных путей.

В группе наблюдения из 22 младенцев были 13 мальчиков и 9 девочек. Основным методом родоразрешения была операция кесарево сечение. В 36,4 % случаев младенцы были рождены через естественные родовые пути. В 21 случае из 22 гемолитическая болезнь плода и новорожденного была обусловлена резус-сенсибилизацией, в одном случае сенсибилизацией по системе Kell. Среднее количество перенесенных одним плодом внутриутробных внутрисосудистых гемотрансфузий составило 3,5 (1–7). В связи с резус-сенсибилизацией плода внутриутробная гемотрансфузия проводилась один раз в 14 %, в двух – 18 %, в трех – 23 %, в четырех – 9 %, в пяти – 18 %, в шести и семи случаях в 9 %.

Обследованные младенцы родились в сроке гестации 36,2±1,87 недель. Преждевременные роды были в 36,3 % (8) случаев. В 75 % случаев дети родились в сроке 34–36 недель гетации (поздние недоношенные). Данные антропометрии детей при рождении: масса тела 2798,64±418,02 грамма, рост 49,22±2,83 сантиметра. Подавляющее большинство (81 %) младенцев имели оценку по шкале Апгар на 1-й минуте жизни 8 баллов. 43,5 % новорожденных из исследуемой группы после рождения были переведены из родильного зала в отделение анестезиологии, реанимации (с палатами для

новорожденных детей) РНПЦ «Мать и дитя», 8,7 % находились на совместном пребывании с матерью в отделении для новорожденных детей, 47,85 % младенцев были переведены в педиатрические отделения для новорожденных детей РНПЦ «Мать и дитя» для дальнейшего лечения, обследования и наблюдения. Средняя продолжительность пребывания ребенка в стационаре составила 26,5±9,29 койко/дней.

У 50 % обследованных младенцев ранний неонатальный период протекал на фоне инфекции специфичной для перинатального периода.

Гематологические показатели венозной крови плода, полученные до и после внутриутробной гемотрансфузии, и показатели капиллярной крови у новорожденного в 1-е, 7-е, 28-е сутки после рождения представлены в таблицах 1, 2. Показатели уровня билирубина у плода и у ребенка в 1-е, 7-е сутки жизни на фоне проводимой терапии отображены в таблице 3.

Таблица 1 – Гематологические показатели плода

Показатели	Плод (до лечения)	Плод (после лечения)
Эритроциты, $x10^{12}$ /л	1,84±0,68	4,71±1,01
Гемоглобин, г/л	81±26,87	136,56±14,84
Гематокрит, %	22,45±7,75	40,77±5,41

Таблица 2 – Гематологические показатели новорожденного (капиллярная кровь)

Показатели	Новорожденный (1-е сутки)	Новорожденный (7-е сутки)	Новорожденные (28 дней)
Эритроциты, $x10^{12}$ /л	5,14±0,97	5,15±3,9	3,58±0,9
Гемоглобин, г/л	138,45±13,51	115,42±18,44	98,89±17,84
Гематокрит, %	46,37±7,91	34,11±5,43	28,78±4,71

Таблица 3 – Уровни билирубина у новорожденного (венозная кровь)

Показатели	Плод	Новорожденный (кровь из пуповины)	Новорожденный (1-е сутки)	Новорожденный (7-е сутки)
Билирубин, мкмоль/л	81,75±27,04	72,5±6,78	95,96±41,37	99,29±54,39

Лечение и диагностика гемолитической болезни новорожденного и анемического синдрома проводились согласно клиническому протоколу «Оказание медицинской помощи в неонатологии», утвержденного постановлением Министерства здравоохранения Республики Беларусь № 34 от 18.04.2022.

Купирование анемического синдрома было выполнено в 22,7 % (5) случаев. Гемотрансфузию отмытых эритроцитов на первой неделе получили 4,5 % (1) новорожденных, на второй и четвертой неделе – 9,1 % (2) и 4,5 % (1) младенцев соответственно. Показания для заменного переливания крови были у 2 (9 %) новорожденных. Всем новорожденным была проведена НСГ в раннем неонатальном периоде.

При анализе данных НСГ получены следующие результаты: асимметрия боковых желудочков без расширения выявлена у 36 % (8) младенцев, перивентрикулярное кровоизлияние 1 степени – у 18 % (4) новорожденных, кисты сосудистых сплетений – у 18 % (4) и асимметрия боковых желудочков с расширением – у 5 % (1) детей.

Все дети из исследуемой группы были осмотрены врачом-неврологом в 1 месяц и в 1 год. Выявлено 11 (50 %) случаев неонатальной энцефалопатии смешанного генеза средней степени тяжести. Установлено 2 (9 %) случая синдрома повышенной нервно-рефлекторной возбудимости и 2 (9 %) – энцефалопатии недоношенного смешанного генеза

средней степени тяжести. Один (4,5 %) новорожденный имел нарушение темпов моторного развития с мышечной дистонией вследствие неонатальной энцефалопатии и один (4,5 %) ребенок энцефалопатию недоношенного тяжелой степени смешанного генеза с судорожным синдромом в неонатальном периоде.

В возрасте 1 года 9 % (2) детей имели задержку психомоторного развития. Полученные результаты разнятся с данными отечественных исследователей Гнедько Т.В., Белуга М.В., Берестень С.А (2013). Их исследование показало, что у 12,6 % детей в возрасте 1 месяц диагностировалась задержка психомоторного развития: 6,3 % с синдромом двигательных нарушений, 6,3 % с мышечной дистонией. К году у всех детей психоневрологическое развитие соответствовало возрасту [8].

Высокая выживаемость детей с ГБН плода и новорожденного обусловлена эффективностью лечебно-диагностических мероприятий включающее внутриутробное вмешательство. Однако данные о развитии указанной категории детей в старшем возрасте имеются только у зарубежных специалистов. Дети с ГБН плода и новорожденного, перенесшие внутриутробную гемотрансфузию, в последующем в возрасте 2–17 лет имели заболевания нервной системы, когнитивные и психические нарушения. Необходимость оценки динамических показателей соматического и психического здоровья указанной категории пациентов является предметом дальнейшего исследования.

Заключение

1. Дети с ГБН плода и новорожденного, перенесшие внутриутробную гемотрансфузию в 91 % случаев в возрасте 1 года имели нормальное психоневрологическое развитие.

2. Подавляющее большинство (75 %) исследуемых детей родились в сроке гестации 34–36 недель гестации (поздние недоношенные).

3. В исследуемой группе 43,5 % новорожденных нуждались в проведении интенсивной терапии в течении раннего неонатального периода.

4. Инфекция, специфичная для перинатального периода, была выявлена у каждого второго (50 %) ребенка с ГБН плода и новорожденного.

Литература

1. Sugrue, R.P. Maternal red blood cell alloimmunization prevalence in the United States / R.P. Sugrue, K.J. Moise, J.J. Federspiel, E. Abels, J.Z. Louie, Z. Chen, L. Bare, D.P. Alagia, H.W. Kaufman // Blood Advances. – 2024. – Vol. 8. – P. 311–319.

2. Agrawal, A. Minor blood group incompatibility due to blood groups other than Rh(D) leading to hemolytic disease of fetus and newborn: a need for routine antibody screening during pregnancy / A. Agrawal, K.S. Hussain, A. Kumar // Intractable and Rare Diseases Research. – 2020. – Vol. 9. – P. 1–5.

3. Кравченко, Е.Н. Совершенствование алгоритма ведения беременных с резус-иммунизацией: диагностические аспекты / Е.Н. Кравченко, М.А. Ожерельева, Л.В. Куклина, К.П. Кропмаер, О.Ю. Цыганкова // Мать и дитя в Кузбассе. – 2017. – № 4 (71). – С. 43–47.

4. Hassan, M.Z. Severe anti-D haemolytic disease of fetal and newborn in rhesus D negative primigravida / M.Z. Hassan, S. Iberahim, W.S.W. Abdul Rahman, Z. Zulkafli, R. Bahar, M. Ramli, N.H. Mohd Noor, R. Mustaffa // Malaysian Journal of Pathology. – 2019. – Vol. 41. – № 1. – P. 55–58.

5. Zipursky, A. Rhesus disease: a global prevention strategy / A. Zipursky, V.K. Bhutani, I. Odame // The Lancet Child & Adolescent Health. – 2018. – P. 536–542.

6. Valentini, B. Red blood cell alloimmunization and pregnancy: diagnosis and management / B. Valentini, R.R. Zegarra, T. Ghi, A. Dall'Asta // Pregnancy. – 2025. – № 2997–9684. – P. 191–197.

7. Lindenburg, I.T. Long-term neurodevelopmental and cardiovascular outcome after intrauterine transfusions for fetal anaemia: a review / I.T. Lindenburg, J.M. van Klink, V.E. Smits-Wintjens, I.L. van Kamp, D. Oepkes, E. Lopriore // Prenatal Diagnosis. – 2013. – Vol. 33. – P. 815–822.

8. Гнедько, Т.В. Состояние здоровья на первом году жизни у детей, рожденных после внутриутробной гемотрансфузии / Т.В. Гнедько, М.В. Белуга, С.А. Берестень. – 2013. – С. 214–220.

PSYCHONEUROLOGICAL DEVELOPMENT OF CHILDREN WITH HEMOLYTIC DISEASE OF THE FETUS AND NEWBORN WHO UNDERWENT INTRAUTERINE THERAPY

Chuvak V.V., Devyaltovskaya M.G.

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

The article is devoted to the assessment of the psychoneurological development of the children in the early neonatal period and at one year of age with hemolytic disease of the fetus and newborn who underwent intrauterine transfusion blood transfusion.

Objective: To assess psychoneurological status in 22 children with hemolytic disease of the fetus and newborn (HDFN) who underwent intrauterine intravascular blood transfusion.

Materials and Methods. The study included 22 newborns with hemolytic disease of the fetus and newborn who received intrauterine blood transfusions between January 2024 and June 2025. The following parameters were analyzed in this cohort: maternal obstetric and gynecological history, clinical and neurological status of the infants, and data from laboratory and instrumental examinations. In 21 out of 22 cases, HDFN was caused by Rh sensitization, and in one case by Kell system sensitization. Children were investigated at the ages of 1 month and 1 year.

Results. At one month of age, 9 % of the children demonstrated age-appropriate psychoneurological development; by one year of age, 91 % showed normal psychoneurological development. According to neurosonography, the most common structural brain findings were: lateral ventricle asymmetry (36 %), grade 1 periventricular hemorrhage (18 %), and choroid plexus cysts (18 %).

Keywords: Rh sensitization, intrauterine transfusion, hemolytic disease of the fetus and the newborn, neonatal encephalopathy, neonatal hyperbilirubinemia, psychoneurological development.

Поступила 30.09.2025

МЕДИЦИНСКАЯ ГЕНЕТИКА

УДК 618.3-06:616.12-008.331.1-047.36
https://doi.org/10.63030/2307-4795/2025.18.G.01

УЛЬТРАЗВУКОВАЯ ОЦЕНКА СТРУКТУР ЛИЦА ПЛОДА В 1 ТРИМЕСТРЕ БЕРЕМЕННОСТИ. МАРКЕРЫ ХРОМОСОМНОЙ ПАТОЛОГИИ И ИХ РОЛЬ В ДИАГНОСТИКЕ ЗАБОЛЕВАНИЙ ПЛОДА

Главацкая Е.Н.

Учреждение здравоохранения
«Гродненский областной клинический перинатальный центр»,
г. Гродно, Республика Беларусь

Резюме. В данной работе представлены данные 377 случаев наблюдения плодов 1 триместра беременности. Основной задачей была оценка структур лица плода. В ходе исследования определены границы нормы размеров носовых костей (НК), толщины преназальных тканей (ТПТ), а также орбитальных размеров для плодов 1 триместра беременности. Установлено отсутствие корреляции размеров носовых костей с возрастом матери, ростом родителей, а также национальностью родителей (белорусы, поляки, русские, украинцы). В ходе исследования сформировано 3 подгруппы наблюдений: плоды с нормальными размерами НК, с гипоплазией и аплазией НК. Установлено, что в большинстве случаев аплазии носовых костей, не сочетающейся с хромосомной патологией плода, НК достигали нормальных размеров к 20-й неделе гестации. При оценке исходов беременности в группе плодов с аплазией НК отмечен самый высокий процент патологии плода – 33,34 %. В то время, как в группе плодов, у которых носовые кости соответствовали норме данный показатель составил 0,9 %. Приведен спектр патологии, зарегистрированной у плодов с гипоплазией и аплазией носовых костей.

Ключевые слова: плод, аплазия и гипоплазия носовых костей, ультразвуковой пренатальный скрининг, хромосомная патология, кариотип, врожденные пороки развития, перинатальные исходы.

Введение. При УЗИ сагиттальный срез через профиль плода является одним из самых информативных срезов используемых в пренатальной диагностике хромосомной патологии плода. Использование таких параметров, как длина носовых костей (НК), толщина преназальных тканей (ТПТ), соотношение НК/ТПТ эффективно используется во 2 триместре беременности в качестве маркеров хромосомных болезней. Ряд новых параметров таких, как линия профиля (FP), максилло-назо-мандибуллярный угол (MNM), отношение префронтального пространства (PFSR) начали активно использоваться, начиная со 2 триместра беременности, для улучшения скрининга хромосомных болезней плода, однако применение данных параметров не нашло широкого применения в 1 триместре беременности [1].

Во время проведения скринингового исследования в 1 триместре беременности при изучении профиля лица плода в качестве маркера хромосомной патологии в Республике Беларусь используется только один параметр – это наличие либо отсутствие носовых костей плода. Задачей нашего исследования было определить возможность измерения размеров НК, ТПТ начиная с 1-го триместра беременности, определить популяционные границы нормы для данных параметров, а также выяснить целесообразность внедрения их оценки в скрининг 1-го триместра беременности.

Материалы и методы. Обследование пациентки начиналось со сбора анамнеза по ранее разработанной анкете. Собирались сведения о возрасте, антропометрических данных родителей, состоянии здоровья матери и рожденных ранее детей, уточнялись данные акушерского и гинекологического анамнеза.

Ультразвуковые исследования (УЗИ) выполнялись на аппарате Voluson E8 Expert (GE, США) с использованием трансабдоминального датчика 1,7–6 МГц и трансвагинального датчика 3,7–9,3 МГц. Исследование плодов в 1 триместре беременности проходило согласно стандартному протоколу, утвержденному Министерством здравоохранения Республики Беларусь, с дополнительным расширенным изучением анатомических структур лица плода. При выявлении в ходе исследования патологии плода, маркеров хромосомной патологии либо малых аномалий развития (МАР), пациентке было рекомендовано медико-генетическое консультирование (МГК), в ходе которого в случае необходимости предлагалось провести инвазивную пренатальную диагностику, а также назначалась дата контрольного УЗИ.

Для расчета комбинированного риска 1-го триместра нами использовалась оригинальная компьютерная программа Astraia. Учитывались следующие параметры: возраст беременной, толщина воротникового пространства (ТВП), наличие либо отсутствие НК, ß-цепь хорионического гонадотропина (ß–ХГ), белок А, ассоциированный с беременностью (PAPP-A).

Инвазивная пренатальная диагностика проводилась путем биопсии ворсин хориона (БВХ) либо после 16 недель гестации путем проведения амниоцентеза с дальнейшим цитогенетическим исследованием материала. Кариотип записывался в соответствии с правилами международной номенклатуры.

В случае прерывания беременности в связи с выявлением патологии со стороны плода, патоморфологические исследования проводились в ГУЗ «Гродненское областное клиническое патологоанатомическое бюро». В дальнейшем протоколы исследования изучались для дополнения данных, полученных в ходе УЗИ.

Состояние здоровья детей после рождения оценивалось путем изучения документации в УЗ «ГОКПЦ», а также путем получения информации от родителей ребенка.

Статистический анализ данных проводился с использованием программ «StatSoftStatistica» 10 и «jamovi 2.5». Для статистического анализа полученных данных использовались следующие методы: нормальность распределений переменных в группах проверялась при помощи критерия Шапиро – Уилка, сравнение переменных между двумя группами выполнялось при помощи критерия Уэлча. Для сравнения количественных данных использовался критерий Манна – Уитни. Для сравнения 3 и более групп между собой по одному показателю использовался дисперсионный анализ (ANOVA) с использованием критерия Левине. Количественные данные представлены в виде среднего ±стандартное отклонение или процентильном диапазоне. Пороговое значение уровня статистической значимости было принято равным 0,05.

Результаты и обсуждение. Настоящее исследование выполнено в 2022–2023 годах на базе лаборатории медицинской генетики и мониторинга врожденных пороков развития ГУ РНПЦ «Мать и дитя» и отделение медико-генетического консультирования УЗ «ГОКПЦ» г. Гродно.

В сроке беременности 11 недель 0 дней – 14 недель 6 дней проведено 377 исследований плода. Исходя из срока гестации, общее количество произведенных исследований было разделено на 4 группы:

1 группа (22 исследования) – срок беременности 11/0 – 11/6;

2 группа (156 исследований) – срок беременности 12/0 – 12/6;

3 группа (143 исследования) – срок беременности 13/0 – 13/6;

4 группа (56 исследований) – срок беременности 14/0 – 14/6.

На диаграмме (рисунок 1) видно, что самое большое количество исследований было проведено в сроке беременности 12/0–12/6 и составило 40,43 % от всего количества исследований. Самой малочисленной оказалась группа исследований, проведенных в сроке 11/0–11/6. На долю исследований в этом сроке пришлось 5,93 %.

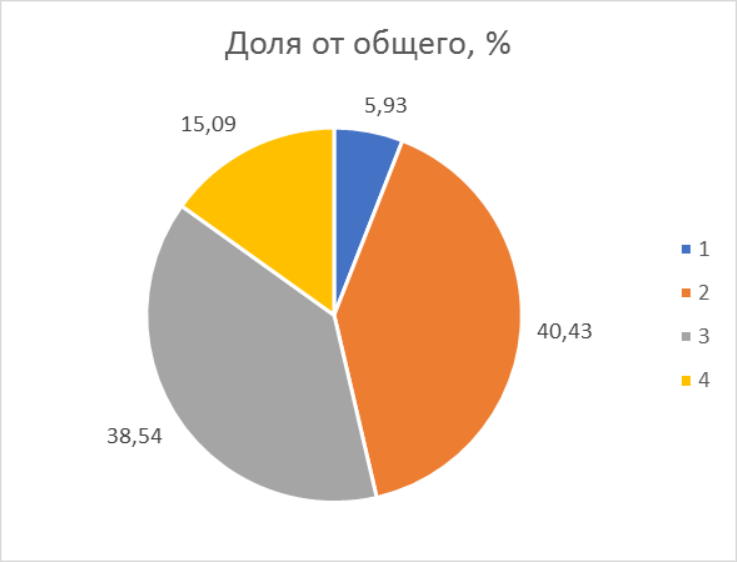


Рисунок 1 – Процентное распределение количества исследований в зависимости от срока гестации

Отличительной характеристикой групп 1, 2, где копчиково-теменной размер (КТР) плодов составил 46–52 мм и 53–65 мм соответственно, стала сложность в измерении размеров НК, когда при соблюдении всех требуемых критериев визуализируемую НК измерить не представилось возможным. В группе 1 не удалось измерить НК в 27,27 % случаев, в группе 2 – в 2,67 % случаев. В группах 3, 4, где КТР плодов составил 66–79 мм и 80–85 мм, данный параметр был измерен во всех случаях исследований, за исключением случаев аплазии носовых костей (рисунок 2). Данное различие связано с меньшими размерами НК в группах 1 и 2, по сравнению с группами 3 и 4, когда для точного измерения параметра требуются оптимальные условия УЗИ, а такие факторы, как избыточное количество подкожно-жировой клетчатки на передней брюшной стенке беременной и рубцовые изменения после проведенных оперативных вмешательств, делают точное измерение параметра невозможным. Так же с увеличением срока беременности и КТР плода наблюдалось уменьшение случаев отсутствия визуализации носовых костей. Если в группе 1 носовые кости не визуализировались в 13,64 % случаев, то в группе 4 данный показатель составил только 1,79 % (рисунок 2).

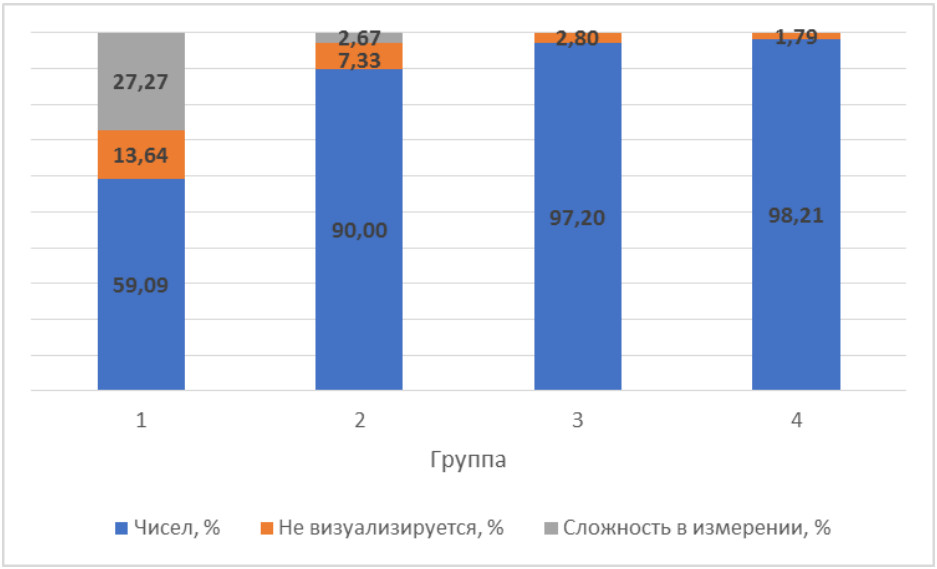


Рисунок 2 – Сравнение групп по количеству измеренных НК, количеству аплазий НК и количеству случаев, когда НК измерить не удалось

В исследовании принимали участие пациенты г. Гродно и Гродненской области. Исследуемая группа оказалась неоднородна по национальному признаку. Наибольшее количество пациентов оказались белорусами, далее следовали поляки, русские и украинцы. Несмотря на этническую близость народов в исследуемой группе, было выдвинуто предположение, что размеры НК могут отличаться у плодов в зависимости от национальности родителей. При исследовании принималась во внимание национальность как матери, так и отца. Как видно из таблицы 2, разница размеров НК у обследованных плодов разных славянских народов отсутствует (рисунок 3).

Таблица 1 – Распределение размеров НК в зависимости от национальности родителей

Национальность мать	Объем	Min	Max	M±SD	Национальность отец	Объем	Min	Max	M±SD
Белоруска	279 (86,65 %)	1,5	3,6	2,16±0,34	Белорус	290 (86,83 %)	0,7	3,6	2,13±0,38
Полька	29 (9,01 %)	1,6	2,6	2,1±0,24	Поляк	24 (7,19 %)	1,2	2,8	2,1±0,37
Русская	9 (2,8 %)	1,6	2,9	2,11±0,42	Русский	14 (4,19 %)	1,3	2,5	2,09±0,34
Украинка	5 (1,55 %)	2	2,8	2,26±0,32	Украинец	6 (1,8 %)	1,4	2,4	1,98±0,4

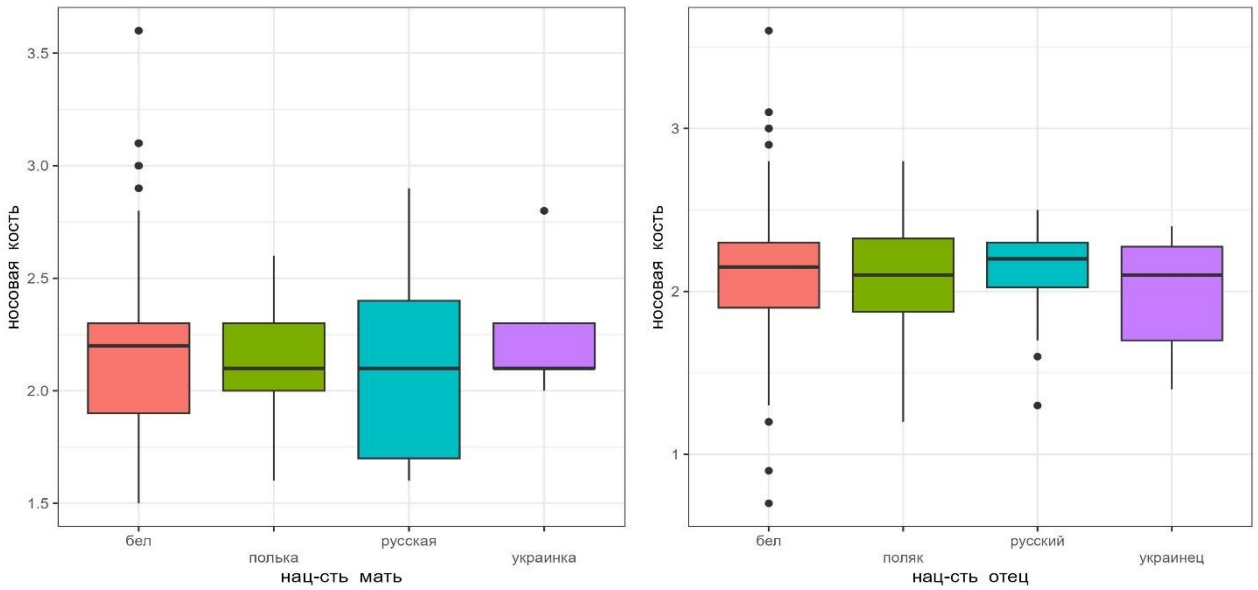


Рисунок 3 – Коробчатые диаграммы, отражающие распределение размеров НК в зависимости от национальности родителей

После статистической обработки полученных данных по каждому исследуемому параметру нам удалось получить средние значения, а также нижнюю и верхнюю границу нормы для данных параметров в каждой из 4 групп обследуемых.

Таблица 2 – Квантили распределения показателей исследуемых параметров для каждого срока гестации

1 группа срок гестации 11/0–11/6			
переменная	5 ‰	50 ‰	95 ‰
НК	1,40	1,80	2,00
ТПТ	0,70	1,00	1,20
Интраорбит. р-р	4,30	5,10	7,80
Экстраорбит. р-р	10,10	11,30	14,30
Глазница	2,50	3,15	5,30
ДБ	4,50	5,95	6,60
ДП	4,10	6,20	8,30

2 группа срок гестации 12/0–12/6			
переменная	5 ‰	50 ‰	95 ‰
НК	1,4	1,9	2,4
ТПТ	0,7	1,0	1,4
Интраорбит. р-р	5,2	6,1	7,3
Экстраорбит. р-р	11,5	12,8	14,8
Глазница	2,85	3,4	4,1
ДБ	5,8	7,1	8,7
ДП	6,1	7,7	9,2

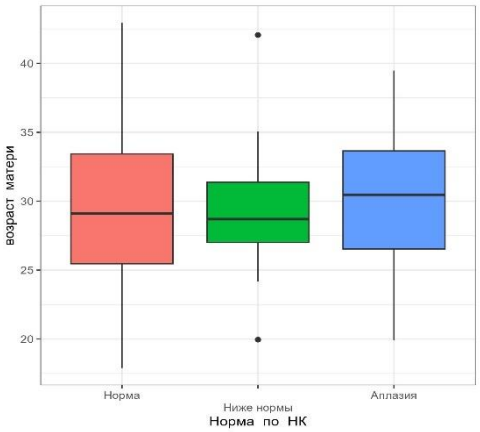
3 группа срок гестации 13/0–13/6			
переменная	5 ‰	50 ‰	95 ‰
НК	1,6	2,5	3,1
ТПТ	1,0	1,4	2,0
Интраорбит. р-р	6,1	7,3	8,5
Экстраорбит. р-р	14,0	15,8	18,1
Глазница	3,6	4,2	5,35
ДБ	9,1	11,4	14,3
ДП	9,7	11,8	15,2

4 группа срок гестации 14/–14/6			
переменная	5 ‰	50 ‰	95 ‰
НК	1,8	2,2	2,6
ТПТ	0,9	1,2	1,8
Интраорбит. р-р	5,7	6,8	8,2
Экстраорбит. р-р	12,9	14,4	16,9
Глазница	3,2	3,85	4,6
ДБ	7,5	9,2	11,2
ДП	8,0	9,7	11,9

Следующим шагом в исследовании стало определение в каждой из групп когорты плодов, у которых размеры НК были <5 ‰ для срока гестации. Число таких исследований составило 15. Это плоды с гипоплазией носовых костей. Далее эта подгруппа будет обозначаться как «Ниже нормы». Подгруппа, в которой размер НК был ≥5 ‰, составила 332 случая. Это плоды, у которых НК соответствовали нормальному размеру. Далее это подгруппа будет обозначаться как «Норма». И подгруппу аплазий составили 27 случаев, когда НК плода не визуализировались. Далее эта подгруппа будет обозначаться как «Аплазия».

В дальнейшей работе было проведено сравнение подгрупп «Норма», «Ниже нормы» и «Аплазия» по ряду характеристик.

Как видно на рисунке 4 и таблице 3 средний возраст матери в трех подгруппах был практически одинаковым и составил 29–30 лет.



Подгруппы	К-во исслед.	min	max	M±SD
Норма	317 (89,04 %)	17,89	42,94	29,41±5,4
Ниже нормы	14 (3,93 %)	19,95	42,06	29,39±5,37
Аплазия	25 (7,02 %)	19,92	39,48	30,41±5,38

Рисунок 4, таблица 3 – Распределение показателей возраста матери в подгруппах

Значимых различий в росте матери и отца в подгруппах также выявлено не было. Во всех подгруппах присутствовали как низкорослые, так и высокорослые родители. В подгруппе «Аплазии» средний рост родителей оказался незначительно превосходящим значения данного показателя в двух других подгруппах. Полученные в ходе исследования данные опровергают предположение о взаимосвязи таких параметров, как размер НК и рост родителей плода (таблица 4).

Таблица 4 – распределение показателей роста родителей в подгруппах

Рост матери	К-во исслед.	min	max	M±SD	Рост отца	К-во исслед.	min	max	M±SD
Норма	322 (89,2 %)	145	183	165,4±6,4	Норма	318 (89,08 %)	160	205	178,6±7
Ниже нормы	14 (3,88 %)	156	176	165,1±5,2	Ниже нормы	14 (3,92 %)	160	192	177,1±9,3
Аплазия	25 (6,93 %)	156	175	166,9±6	Аплазия	25 (7 %)	165	191	180,6±6

Заметные различия были зафиксированы при сравнении подгрупп по такому параметру, как размер NT плода, за пороговое значение которого была принята отметка в 2,0 мм. В подгруппе «Аплазии» данный показатель превышал 2,0 мм в 57,69 % случаев наблюдений. В подгруппе «Ниже нормы» – в 13,33 % случаев, а в подгруппе «Норма» только 9,85 %.

При оценке анамнеза предыдущих беременностей в подгруппах также обнаружились заметные отличия. В подгруппе «Аплазии» процент самопроизвольных абортов оказался самым высоким. Количество женщин с одним самопроизвольным абортом в анамнезе составило 11,54 %, с числом 2 и более – также 11,54 %. Число женщин без отягощенного анамнеза по данному признаку составило 76,92 %, что является самым низким показателем по сравнению с другими подгруппами. В подгруппе «Норма» 2 и более самопроизвольных аборта зафиксировано в 3,01 % случаев, 1 – в 11,75 %. В подгруппе «Ниже нормы» количество женщин с 1 самопроизвольным абортом в анамнезе составило 6,67 %.

При анализе количества прерванных беременностей по причине патологии со стороны плода в подгруппе «Аплазии» данный показатель также был самым высоким и составил 7,69 %, в то время как в подгруппе «Норма» – 1,2 %. В подгруппе «Ниже нормы» прерываний беременности в анамнезе по медико-генетическим показаниям зафиксировано не было.

Исходы, наблюдаемых в ходе исследования беременностей, распределились следующим образом. Самый высокий процент патологии со стороны плода был зафиксирован в подгруппе «Аплазии» и составил 33,34 % от всего количества наблюдений

в данной подгруппе. Самый низкий процент патологии со стороны плода составил 0,9 % в группе «Норма» (рисунок 5).

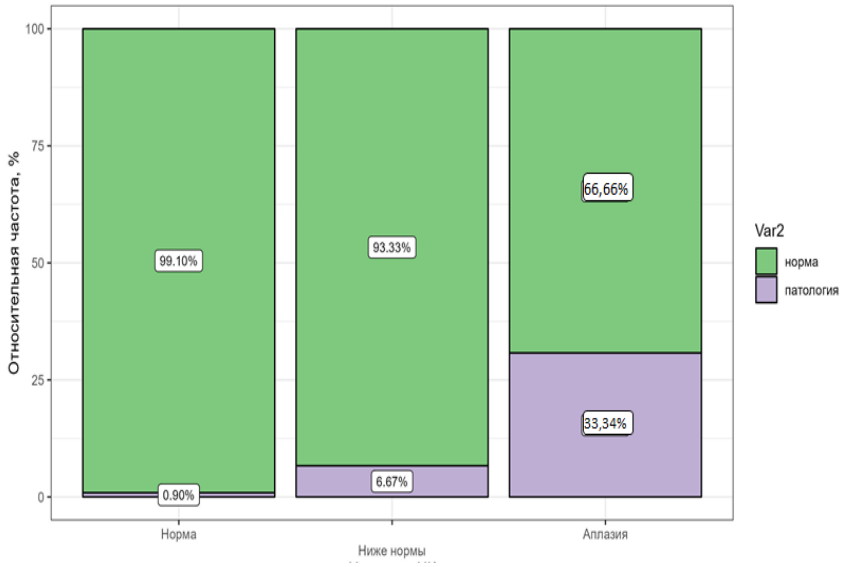


Рисунок 5 – Распределение исходов беременностей в подгруппах наблюдений

В подгруппе «Норма» 329 беременностей закончилось благополучно – ВПР, хромосомных болезней выявлено не было, психомоторное развитие детей после рождения соответствовало возрасту. В трех случаях наблюдений в данной подгруппе зафиксирована патология со стороны плода:

1. Беременность 12 недель 6 дней. КТР 64 мм, NT 1,1 мм, НК 2,4 мм. Микрогения, редукционный порок аплазия 1 пальца, зачатки 3–5 пальцев левой кисти. Морфологическое исследование абортированного плода: на левой руке 1 палец отсутствует, 3–5 в виде зачатков, микрогения, короткая шея.

2. Беременность 12 недель 1 день. КТР 54 мм, NT 1,1 мм, НК 2,0 мм. Артрогрипоз. Микрогения. Фиксированное положение суставов верхних и нижних конечностей. Морфологическое исследование: артрогрипоз, микрогения, клювовидный нос, низкорасположенные уши, деформация костей черепа.

3. Беременность 13 недель 1 день. КТР 68 мм, NT 1,9 мм, НК 2,1 мм. Системная скелетная дисплазия у плода: диастрофическая дисплазия. Микрогения. Трубчатые кости верхних и нижних конечностей укорочены, большие пальцы кистей противопоставлены. Диагноз подтвержден морфологическим исследованием.

В подгруппе «Ниже нормы» 14 беременностей закончились благополучно – ВПР у новорожденных нет, психомоторное развитие соответствует возрасту. В одном случае зарегистрирована хромосомная патология плода: Беременность 13 недель 1 день. КТР 68 мм, NT 2,8 мм, НК 1,3 мм, ТПТ 1,4 мм, ТПТ/НК 1,07. Кариотип плода 47,ХУ+21.

В подгруппе «Аплазии» 18 случаев наблюдений имели благоприятный исход – ВПР у новорожденных диагностировано не было, психомоторное развитие соответствовало возрасту. Примечательным был факт, что в 13 случаях повторных УЗИ, НК начали визуализироваться к сроку беременности 16–17 недель, а к 19–20 неделям размер НК достиг нижней границы нормы. Только в 1 случае повторного наблюдения аплазия НК сохранялась в сроке беременности 19–20 недель.

В 5 случаях наблюдений в подгруппе «Аплазии» была зафиксирована хромосомная патология плода (таблица 5). В 2 случаях хромосомная патология сочеталась с МВПР у плода. В 2 случаях во время проведения УЗ скрининга 1-го триместра беременности аплазия носовых костей была единственным параметром, не соответствующим норме для срока гестации.

Таблица 5 – Хромосомная патология в группе «Аплазии»

N	КТР	NT	Данные УЗИ	Доп. обсл-я	Кариотип
1	76	7,1	Аплазия НК	Группа риска по б/х скринингу. АЦ.	47,ХУ+21
2	80	4,5	Латеральные кисты шеи. Аплазия НК. Лоханки до 2 мм в сроке 14 недель 1 день	Отказ от АЦ. Кариотип новорожденного	47,ХУ+21
3		3,7	МВПР: Орофациальная расщелина, постаксиальная полидактилия, омфалоцеле. Аплазия НК	АЦ	47,ХУ+13
4	68	1,4	1 скр. аплазия НК, б/о. 17н6д МВПР:ВПС: подклапанный ДМЖП. Декстрапозиция Ао.Риск по тетраде Фалло. Вентрикуломегалия. Дисгенезия мозолистого тела	Группа риска по б/х скринингу. АЦ	47,ХУ,gh+21
5	62	1,0	1 скр. аплазия НК, б/о. Гипоплазия НК в 16–17 нед. и 22–23 нед. беременности. В 26 недель нк 8,4 мм – норма	НИПТ высокий риск трисомии21АЦ	В двух единицах культуры 46,ХУ (156), в одной единице 47,ХУ+21(2)/46,ХУ(48) кариотипы родителей 46, ХУ 46,ХХ ребенок не кариотипирован. Фенотипически здоров, психомоторное развитие соответствует возрасту

В 2 случаях наблюдений плодов из группы «Аплазии» были выявлены МВПР, сочетающиеся с высоким риском хромосомной патологии. Инвазивная диагностика не проводилась, беременности были прерваны. В 1 случае выявлен ВПР кишечника, кариотип плода 46,ХУ. В одном случае беременность замерла до проведения инвазивной диагностики в сроке 15–16 недель (таблица 6).

Таблица 6 – Случаи ВПР в группе «Аплазии». Хромосомная патология?

N	КТР,мм	NT,мм	Данные УЗИ	Кариотип
1	60	7,7	МВПР: ВПР КМС: аплазия лев. лучевой кости, левосторонняя косорукость. Аплазия НК ВПС: АВК? Единственный желудочек сердца? Водянка (гигрома, гидроперикард, асцит). Высокий риск трисомии 18	БВХ отказ
2	60	2,7	МВПР: голопрозэнцефалия семилобарная форма, срединная орофациальная расщелина. Гипотеларизм. Аплазия НК. Деформация лица. Омфалоцеле. Постаксиальная полидактилия правой кисти. Мегалоцистис. Риск ВПС. Кисты пуповины. Высокий риск трисомии 13	БВХ отказ

Продолжение таблицы 6

N	КТР, мм	NT, мм	Данные УЗИ	кариотип
3	53	1,3	ВПР: аноректальная атрезия. Pelvic translusency 13х5 мм. Расширение 4 желудочка головного мозга. Аплазия НК	46,ХУ. Не выявлено частых мутаций муковисцидоза
4	61	4,7	Аплазия НК. Беременность замерла в сроке 15–16 нед.	

Учитывая представленный в таблицах спектр диагнозов (МВПР, хромосомные аномалии), можем сделать вывод, что оценка структур лица плода является весомым аргументом в оценке рисков хромосомных болезней плода. В нашем исследовании у всех плодов с трисомиями 21 и 13 хромосом отмечалось изменение размера НК – аплазия либо гипоплазия. Данные нашего исследования по данной теме сопоставимы с данными зарубежных исследователей [1, 2, 3]. В похожем исследовании украинских коллег описан случай сочетания аплазии носовых костей с аноректальной атрезией, что коррелирует с данными нашего исследования. Так же в данной работе при оценке состояния здоровья детей более старшего возраста, у которых в пренатальном периоде отмечалась аплазия НК, зарегистрированы случаи аутизма и отставания умственного развития [4]. Данный факт говорит о том, что при оценке исходов беременностей плодов с аплазией и гипоплазией НК не стоит ограничиваться только периодом новорожденности. Целесообразным было бы проведение оценки здоровья детей в возрасте до 5 лет [5].

Заключение. Основываясь на данных нашего исследования, можем сделать вывод, что параметры оценки профиля плода, используемые во 2 триместре беременности, могут быть успешно измерены начиная с 1-го триместра беременности. Однако в ходе исследования мы пришли к заключению, что размеры НК и ТПТ не являются параметрами, которые должны оцениваться во время скринингового исследования 1-го триместра беременности, поскольку методика сложна в исполнении, требует затраты дополнительного времени и навыка специалиста. Данные параметры могут успешно использоваться в специализированных центрах для оценки рисков патологии плода, в случае наличия других маркеров хромосомной патологии, либо при работе с семьями с отягощенным анамнезом.

В ходе исследования мы пришли к выводу, что обнаружение изолированной аплазии либо гипоплазии НК в 1 триместре беременности при низком комбинированном риске хромосомной патологии плода не является показанием к инвазивной диагностике, однако требует проведения экспертного УЗИ с детальной оценкой органов и структур плода в сроках беременности 16–17 и 18–20 недель.

Сочетание аплазии и гипоплазии НК с другими маркерами и ВПР многократно повышает риски хромосомных и генных синдромов у плода, что требует проведения кариотипирования плода, а в отдельных случаях дополнительного молекулярно-генетического исследования.

Литература

1. Bakker, M. Prenasal thickness, prefrontal space ratio and other facial profile markers in first-trimester fetuses with aneuploidies, cleft palate, and micrognathia / Merel Bakker, Margherita Pace [et al.] // Fetal Diagn Ther. – November 18, 2016 – https://doi.org/10.1159/000449099.

2. Cicero, S. Fetal nasal bone length in chromosomally normal and abnormal fetuses at 11–14 weeks of gestation / S. Cicero, R. Bindra, G. Rembouskos, C. Tripsanas, K.H. Nicolaides // J Matern Fetal Neonatal Med. – 2002; 11:400–402.

3. Orlandi, F. Measurement of nasal bone length at 11–14 weeks of pregnancy and its potential role in Down syndrome risk assessment / F. Orlandi, C.M. Bilardo, M. Campogrande, D. Krantz, T. Hallahan, C. Rossi, E. Viora // Ultrasound Obstet Gynecol. – 2003; 22: 36–39.

4. Веропотвелян, Н.П. Ультразвуковой скининг и катамнез эуплоидных плодов с аплазией/гипоплазией носовых костей / Н.П. Веропотвелян, А.А. Бондаренко // Пренатальная диагностика.– Москва, 2017. – Т. 16 – № 1. – С. 22–31.

5. Буланова, М.М. Ультразвуковые маркеры хромосомных аномалий плода в 11–14 нед беременности их значение в эпоху современных генетических исследований / М.М. Буланова, Д.С. Смирнова, О.Б. Панина // Ультразвуковая и функциональная диагностика – 2023. – № 3. – С.67–95.

ULTRASOUND ASSESSMENT OF FETAL FACIAL STRUCTURES IN THE FIRST TRIMESTER OF PREGNANCY. MARKERS OF CHROMOSOMAL PATHOLOGY AND THEIR ROLE IN THE DIAGNOSIS OF FETAL DISEASES

Glavackaya E.N.

Grodno Regional Clinical Perinatal Center,
Grodno, Republic of Belarus

This study presents data from 377 first-trimester fetal examinations. The primary objective was the evaluation of fetal facial structures. The study established normative ranges for nasal bone (NB) length, prenasal tissue thickness (PTT), and orbital dimensions in first-trimester fetuses. No correlation was found between nasal bone size and maternal age, parental height, or parental ethnicity (Belarusian, Polish, Russian, Ukrainian). The study cohort was divided into three subgroups: fetuses with normal NB size, those with NB hypoplasia, and those with NB aplasia. It was determined that in most cases of isolated nasal bone aplasia (not associated with fetal chromosomal abnormalities), the nasal bones reached normal size by the 20th week of gestation. Analysis of pregnancy outcomes revealed the highest rate of fetal pathology–33.34 %–in the group with NB aplasia. In contrast, this rate was only 0.9 % in the group with normal nasal bones. The spectrum of pathologies identified in fetuses with nasal bone hypoplasia and aplasia is presented.

Keywords: fetus, nasal bone aplasia and hypoplasia, ultrasound prenatal screening, chromosomal pathology, karyotype, congenital malformations, perinatal outcomes.

Поступила 30.09.2025

УДК 616.714.1-007.21: :575.224.22:577.122
https://doi.org/10.63030/2307-4795/2025.18.G.02

СИНДРОМ МИКРОЦЕФАЛИИ-КАПИЛЛЯРНЫХ МАЛЬФОРМАЦИЙ, ОБУСЛОВЛЕННЫЙ ПАТОГЕННЫМ ВАРИАНТОМ ГЕНА STAMBP (КРАТКИЙ ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ И СОБСТВЕННЫЙ СЛУЧАЙ)

Голубева С.В., Зобикова О.Л.

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

Резюме. Синдром микроцефалии-капиллярных мальформаций (Microcephaly-Capillary Malformation Syndrome, MIC-CAP, OMIM 614261) выделен в отдельную нозологическую форму недавно как тяжелое моногенное заболевание с аутосомно-рецессивным типом наследования. Основные клинические проявления синдрома представлены прогрессирующей микроцефалией, глубокой умственной отсталостью, ранней фармакорезистентной эпилепсией и сосудистыми мальформациями на коже вследствие аномального развития капилляров. В некоторых случаях описаны лицевые дисморфии, гипоплазия дистальных фаланг пальцев и врожденные пороки сердца. Этиологической причиной заболевания являются патологические варианты гена STAMBP. Белок, кодируемый геном STAMBP, участвует в регуляции эндосомной сортировки убиквитинированных белков и транспорте их из эндосом в лизосомы. На сегодняшний

день в литературе представлено описание немногим более 20 больных с синдромом MIC-CAP. Во всех описанных случаях диагностированы различные типы патологических вариантов гена STAMBP в гомозиготном или компаунд-гетерозиготном состоянии. В данной работе представлен первый случай синдрома микроцефалии-капиллярных мальформаций в Республике Беларусь.

Ключевые слова: прогрессирующая микроцефалия, капиллярные мальформации, MIC-CAP синдром, ген STAMBP, аутосомно-рецессивный тип наследования.

Введение. Первые сообщения о синдроме микроцефалии-капиллярных мальформаций (MIC-CAP) были опубликованы Carter в 2011 году. Автор описал двоих детей с тяжелой врожденной микроцефалией, манифестирующей на первом году жизни фармакорезистентной эпилепсией и множественными капиллярными ангиомами на коже [1]. В последующих наблюдениях были отмечены дополнительные фенотипические особенности, а именно: септальные пороки или негрубые дефекты клапанов сердца, дисморфии лица, гипоплазия дистальных фаланг, нарушение слуха, пузырно-мочеточниковый рефлюкс [1, 2]. Благодаря интенсивному внедрению в клиническую практику молекулярно-генетических методов исследования стало возможным понимание генеза MIC-CAP синдрома. Заболевание ассоциировано с патогенными вариантами гена STAMBP (локус 2p13) в гомозиготном или компаунд-гетерозиготном состоянии и наследуется по аутосомно-рецессивному типу [3]. Мутации в гене STAMBP приводят к дефициту белка, участвующему в работе и дифференцировке рецепторного аппарата эндоцитов. Исследовательская работа группы ученых McDonell et al. [3] по изучению метаболизма клеток установила, что РНК-опосредованное уменьшение белка STAMBP в лимфоцитах крови приводит к накоплению внутри клеток агрегатов конъюгированных убиквитинов и нарушению активации сигнальных путей передачи RAS-MAPK между клетками [3, 4]. Результатом нарушения сигнального пути RAS-MAPK является развитие новообразований, в том числе сосудистых мальформаций [5, 6]. Еще одно следствие – активация аутоапоптоза и прогрессирующие нейрональные потери [3, 5].

В публикациях B. Isidor [7] и G.M. Mirzaa [8] описаны основные клинические и дополнительные проявления MIC-CAP синдрома у пятерых пациентов. Врожденная микроцефалия наблюдалась у всех пятерых пациентов при рождении с уменьшением окружности головы на 6, 4, 2, 2 и 4 стандартных отклонения. У всех пациентов наблюдалась прогрессирующая микроцефалия при последующих осмотрах с уменьшением окружности головы на 8, 6, 6, 4 и 3 стандартных отклонения. Распространенные капиллярные ангиомы на коже и неврологический дефицит так же наблюдались у всех пациентов, при этом у всех отмечена ранняя неонатальная эпилепсия с резистентностью к фармакотерапии, спастический тетрапарез, дискинетические расстройства, микроцефалия с упрощенным рисунком коры, расширение субарахноидального пространства, грубая задержка развития, малый вес к сроку гестации. Гипоплазия фаланг кистей/стоп и уменьшение размера гиппокампов наблюдались в четырех случаях, миоклонусы и гипомиелинизация – в трех, инфантильные спазмы и аномалия сердца – в двух случаях, ангиома мозжечка и аномалия урогенитального тракта – по одному случаю [7–13].

С момента описания первого случая синдрома MIC-CAP у пациентов с клиническими проявления синдрома молекулярно-генетическими методами были выявлены различные типы патогенных мутаций в гене STAMBP: миссенс, нонсенс, со сдвигом рамки считывания, интронные мутации с альтернативным сплайсингом [14]. Среди выявленных патогенных вариантов гена STAMBP были идентифицированы как уникальные (среди членов одной семьи), так и повторяющиеся мутации. В процессе расширения применения молекулярно-генетических исследований в практической медицине и улучшения клинической диагностики заболевания появляется все большее количество описанных случаев синдрома MIC-CAP с уже известными (повторяющимися) мутациями [15].

Дифференциальный диагноз синдрома MIC-CAP проводят с другими формами врожденной микроцефалии, частичным или генерализованным капиллярным гемангиоматозом, генетическими синдромами с парциальной или генерализованной гипертрофией, локальной гипотрофией, диспропорциональным развитием [16]. Некоторые из данных синдромов ассоциированы с гемимегалэнцефалией, например, синдром

Klippel – Trenaunay (OMIM 149000) [17], макроцефально-капиллярный мальформационный синдром (OMIM 602501) [18], PTEN-ассоциированные расстройства – Bannayan – Riley – Ruvalcaba синдром (OMIM 153480), Cowden синдром (MIM 158350) и синдром Proteus (OMIM 176920) [19]. В литературе высказывается предположение, что MIC-CAP имеет полигенную причину. Результатом мутаций генов являются нарушения васкулогенеза, нейронального роста и их регуляции [14].

С учетом вовлечения в патогенез заболевания сигнальных путей RAS-MAPK синдром MIC-CAP включен в группу RAS-патий.

Цель работы – представить первый в Республике Беларусь случай синдрома. Провести сравнительную характеристику фенотипических проявлений у нашего пациента и других ранее описанных пациентов. Проанализировать логистику лабораторного диагностического поиска.

Материалы и методы. Анамнестические, клинические, генеалогические данные пробанда; результаты общеклинического инструментального и лабораторного обследования; результаты генетического тестирования – цитогенетическое исследование лимфоцитов периферической крови (стандартное кариотипирование G-banding), молекулярно-генетические исследования (MPLA, полное экзомное секвенирование); скрининговые исследования (профиль аминокислот и ацилкарнитинов, активность лизосомальных ферментов); медико-генетическое консультирование [20].

Результаты и обсуждение. Пробанд, мальчик, родился от 1 беременности доношенным с массой 3000,0 г, длиной 49,0 см, окружностью головы 31,0 см (-1,5 SD), оценкой по шкале Апгар 6/5 баллов. Состояние при рождении тяжелое за счет асфиксии в родах, дыхательных расстройств и судорожного синдрома, находился на искусственной вентиляции легких в течение 2 суток, проводилась интенсивная терапия. Ребенок дважды осматривался генетиком в возрасте 4-х и 6-и месяцев. Судорожные состояния повторялись, предпринимались попытки подобрать противосудорожную терапию, скомбинировать, откорректировать дозировки препаратов, однако достичь полного купирования судорог не удалось. Последующее развитие ребенка все также сопровождалось повторяющимися генерализованными судорожными состояниями, формируя грубую задержку психомоторного развития. При осмотре ребенка, оценке клинического статуса, результатов общеклинического обследования пациента было обращено внимание на наличие множественного капиллярного кожного гемангиоматоза в области левого плеча и шеи; микроцефалию с тенденцией к прогрессированию (в 4 месяца окружность головы 36,0 см – 3,5 SD; в 6 месяцев окружность головы 38,0 см – 3,6 SD), а также скошенный лоб, выраженный неврологический дефицит, грубую задержку психомоторного развития, резистентность к противосудорожной терапии. На электроэнцефалограмме зафиксирована пароксизмальная активность. Отклонения со стороны сердца и внутренних органов не были установлены. Клинически важных или диагностически значимых отклонений лабораторных показателей также не было зафиксировано [20].

На первичном осмотре в 4-х месячном возрасте проведено лабораторное генетическое обследование. Методом стандартного кариотипирования установлен кариотип 45,X[12]/46,XY[88]; по результатам селективного скрининга на наследственные болезни обмена диагностически значимых изменений не установлено; молекулярно-генетическим методом MPLA панель «Микроделеции» исключен ряд синдромов микрохромосомного дисбаланса. В 6-месячном возрасте на повторном осмотре предложено и проведено молекулярно-генетическое обследование методом полного экзомного секвенирования, по результатам которого выявлена патогенная миссенс мутация c.188A>G (p.Tyr63Cys) гена STAMBP, ранее описанная у других пациентов с синдромом MIC-CAP, в гомозиготном состоянии. Выставлен диагноз: синдром микроцефалии-капиллярных мальформаций, обусловленный патогенным вариантом c.188A>G (p.Tyr63Cys) гена STAMBP (МКБ-10: Q87.8). Тип наследования аутосомно-рецессивный. Семье проведено медико-генетическое консультирование, уточнен прогноз для сибсов, определена профилактика [20].

После 6-месячного возраста пациент находился вне зоны наблюдения генетиков. Катамнестические данные семьи получены от родителей: ребенок умер в детском возрасте

от тяжелого неврологического дефицита и вторичной полиорганной недостаточности; семья планирует следующее деторождение.

Заключение. Микроцефалия является генетически гетерогенным состоянием. В диагностическом поиске причины заболевания используется широкий спектр генетических лабораторных тестов, затрачивается много временных, материальных, интеллектуальных ресурсов. Этот факт затрудняет постановку диагноза, не всегда приводит к результату, что в свою очередь не позволяет планировать меры профилактики [20].

В представленном нами случае описаны ключевые фенотипические проявления синдрома MIC-CAP. Сравнивая клинические проявления у нашего пациента с ранее описанными случаями, можем констатировать, что такие признаки, как прогрессирующая микроцефалия, множественные капиллярные мальформации и фармакорезистентные судороги, присутствовали во всех описанных случаях, включая наш. В представленном случае период наблюдения за клиническими проявлениями у пациента был непродолжительным и ограничился 6-ю месяцами, в течение которых не было выявлено дополнительных фенотипических особенностей, таких как дисморфии лица, гипоплазия дистальных фаланг, негрубые врожденные дефекты клапанов или перегородок сердца. Другие дополнительные клинические проявления, такие как тугоухость и пузырно-мочеточниковый рефлюкс, оценить не представилось возможным из-за короткого периода наблюдения и ранней гибели пациента.

В отличие от других форм наследственной микроцефалии, синдром MIC-CAP включает очевидный специфический диагностически значимый клинический признак, а именно, капиллярные мальформации или гемагиомы. На основании сочетания микроцефалии и капиллярных мальформаций в фенотипе пациента представляется возможным заподозрить конкретный синдром и выставить диагноз клинически. Этот факт позволяет наиболее эффективно и экономично выстроить оптимальный логистический план генетического тестирования, дает возможность определить приоритетную адресную диагностику и установить причину заболевания в кратчайшие сроки. В свою очередь, диагноз, подтвержденный молекулярно-генетически, является ключевой позицией в медико-генетическом консультировании семьи в отношении прогноза и профилактических мероприятий. Методом выбора в диагностике синдрома MIC-CAP является исследование гена STAMBP [21].

Выявленный у пробанда кариотип 45,X[12]/46,XY[88] мозаичный по половым хромосомам с преобладанием нормального мужского клона не относится к представленному фенотипу, является случайным спонтанным событием, может иметь клиническое значение в период полового созревания [20].

Литература

1. Carter, M. T.A New syndrome with multiple capillary malformations, intractable seizures, and brain and limb anomalies / M.T. Carter // Am. J. Med. Genet. – 2011. –Vol. 155. – P. 301–306.

2. http://omim.org/entry/614261#description

3. McDonell, L.M. Mutations in STAMBP, encoding a deubiquitinating enzyme, cause microcephaly-capillary malformation syndrome / L.M. McDonell // Nature Genet. –2013. – Vol. 45. – P. 556–562.

4. Блохин, Д.Ю. Молекулярные мишени для противоопухолевой терапии: пути передачи сигнала и эпигенетические модуляторы / Д.Ю. Блохин, Е.Ф. Чмутин, П.К. Иванов // Российский биотерапевтический журнал. – 2011. – Т. 10. – № 4. – С. 81–88.

5. McDonell, L.M. Mutations in STAMBP, encoding a deubiquitinating enzyme, cause Microcephaly-Capillary Malformation syndrome / L.M. McDonell // Nat Genet. – 2013. –Vol. 45(5). – P. 556–562.

6. Mendoza, M.C. The Ras-ERK and PI3K-mTOR pathways: cross-talk and compensation / M.C. Mendoza, J. Blenis // Trends Biochem Sci. – 2011. – Vol. 36. – Vol. 6. – P. 320–328.

7. Isidor, B. Multiple capillary skin malformations, epilepsy, microcephaly, mental retardation, hypoplasia of the distal phalanges: Report of a new case and further delineation of a new syndrome / B. Isidor // Am J Med Genet A.– 2011. – Vol. 155. – P.1458 –1460.

8. Mirzaa, G.M. The microcephaly-capillary malformation syndrome/ G.M. Mirzaa [et al.] // Am J Med Genet A. – 2011. – Vol. 155. – P. 2080 – 2087.

9. Jacobs, A.H. The incidence of birthmarks in the neonate / A.H. Jacobs, R.G. Walton // Pediatrics. – 1976. – Vol. 58. – P. 218–222.

10. Eerola, I. Capillary Malformation-Arteriovenous Malformation, a New Clinical and Genetic Disorder Caused by RASA1 Mutations / I. Eerola [et al.] // Am J Hum Genet. – 2003. – Vol. 73. – P. 1240–1249.

11. Ishii, N. Loss of neurons in the hippocampus and cerebral cortex of AMSH-deficient mice / N. Ishii, [et al.] // Mol Cell Biol. – 2001. – Vol. 21. – P. 8626 – 8637.

12. Davies, C.W. Structural and thermodynamic comparison of the catalytic domain of AMSH and AMSH-LP: Nearly identical fold but different stability / C.W. Davies, L.N. Paul, M. Kim, C. Das // J Mol Biol. – 2011. – Vol. 413. – P.416 – 429.

13. Adachi, Y. Congenital microcephaly with a simplified gyral pattern: associated findings and their significance / Y. Adachi [et al.] // JNR Am J Neuroradiol. – 2011. Jun-Jul. – P. 32–36.

14. Nataliya, S. First report of microcephaly-capillary malformations syndrome in Russia / S. Nataliya, V. Demikova // Egyptian Journal of Medical Human Genetics. – 2017. – Available online 1 September 2017. Open access. In Press.

15. McDonell, L.M. Mutations in STAMBP, encoding a deubiquitinating enzyme, cause microcephaly-capillary malformation syndrome / L.M. McDonell, G.M. Mirzaa, D. Alcantara, J. Schwartzentruber, M.T. Carter, L.J. Lee, C.L. Clericuzio, J.M.Jr. Graham, D.J. Morris-Rosendahl, T. Polster, G. Acsadi, S. Townshend [et al.] // Nature Genet. – 2013; 45: 556–562.

16. Oduber, C.E. A proposal for classification of entities combining vascular malformations and deregulated growth / C.E. Oduber [et al.] // Eur J Med Genet. – 2011. – Vol. 26. – P. 262–271.

17. Torregrosa, A. Klippel-Trenaunay syndrome: frequency of cerebral and cerebellar hemihypertrophy on MRI / A. Torregrosa [et al.] // Neuroradiology. – 2000, Jun; 42(6). – P. 420–423.

18. Moore, C.A. Macrocephaly-cutis marmorata telangiectatica congenital: A distinct disorder with developmental delay and connective tissue abnormalities / C.A. Moore [et al.] // Am J Med Genet. – 1997. – Vol. 70. – P. 67–73.

19. Eng, C. PTEN: One gene, many syndromes / C. Eng // Hum Mutat. – 2003. – Vol. 22. – P. 183–198.

20. Голубева, С.В. Редкий случай моногенного синдрома микроцефалии-капиллярных мальформаций (MIC-CAP Syndrome) / С.В. Голубева, О.Л. Зобикова // Современные перинатальные медицинские технологии в решении проблем демографической безопасности : Республиканская научно-практическая конференции с международным участием (постерная сессия). – https://medcenter.by.

MICROCEPHALY-CAPILLARY MALFORMATION SYNDROME CAUSED BY A PATHOGENIC VARIANT OF THE STAMBP GENE: FIRST CASE REPORT IN REPABLIC OF BELARUS

Holubeva S.U., Zobikova O.L.

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

Microcephaly-Capillary Malformation Syndrome (MIC-CAP, OMIM 614261) has recently been identified as a distinct nosological entity, a severe monogenic disorder with an autosomal recessive inheritance pattern. Its main clinical manifestations include progressive microcephaly, profound mental retardation, early drug-resistant epilepsy, and vascular malformations on the skin due to abnormal capillary development. Facial dysmorphisms, distal phalanges hypoplasia, and congenital heart defects have been reported in some cases. Pathological variants of the STAMBP gene are the etiologic cause of the disease. The protein encoded by the STAMBP gene is involved in the regulation of endosomal sorting of ubiquitinated proteins and their transport from endosomes to lysosomes. To date, slightly more than 20 patients with MIC-CAP syndrome have been described in the literature. In all described cases, various types of pathological variants of the STAMBP gene were diagnosed in the homozygous or compound heterozygous state. This paper presents the first case of microcephaly-capillary malformation syndrome in the Republic of Belarus.

Keywords: progressive microcephaly, capillary malformations, MIC-CAP syndrome, STAMBP gene, autosomal recessive inheritance.

Поступила 30.09.2025

УДК 616.1/.8-007-056.7:577.27
https://doi.org/10.63030/2307-4795/2025.18.G.03

ИММУНОЛОГИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ СИНДРОМА CHARGE (НА ПРИМЕРЕ ДВУХ КЛИНИЧЕСКИХ НАБЛЮДЕНИЙ)

Зобикова О.Л.[1], Наумчик И.В.[1], Полякова Е.А.[2], Хурс О.М.[1]

[1] Государственное учреждение «Республиканский научно-практический центр «Мать и дитя», [2] Государственное учреждение «Республиканский научно-практический центр детской онкологии, гематологии и иммунологии», г. Минск, Республика Беларусь

Резюме. Синдром CHARGE – это редкое моногенное заболевание, характеризующееся наличием множественных врожденных пороков развития и обусловленое патогенными вариантами в гене CHD7. Иммунологические нарушения при данной патологии, как правило, связаны с гипоплазией или аплазией тимуса и варьируют в широком спектре клинических проявлений. В статье представлены два клинических наблюдения детей с множественными врожденными пороками развития и сниженным уровнем TREC в образцах крови бланков неонатального скрининга. У обоих пациентов диагноз синдрома CHARGE подтвержден молекулярно-генетическим исследованием. Обсуждаются иммунологические особенности, диагностическая значимость скрининга TREC и необходимость ранней иммунологической оценки при подозрении на синдром CHARGE.

Ключевые слова: CHARGE синдром, ген *CHD7,* иммунодефицит, TREC, KREC.

Введение. Синдром CHARGE (OMIM#214800) представляет собой редкое наследственное моногенное заболевание с аутосомно-доминантным типом наследования. Первые пациенты с комбинацией колобомы и других множественных врожденных пороков были впервые описаны в 1961 году одновременно авторами Angelman H. и Edwards J.H. [1, 2]. В 1981 году Pagon R. с соавторами предложили аббревиатуру CHARGE, которая является акронимом основных клинических проявлений: колобома глаз (Coloboma), пороки сердца (Heart defect), атрезия хоан (Atresia choanae), задержка роста и развития (Retarded growth), аномалии половой системы (Genital hypoplasia) и слухового анализатора (Ear anomalies) [3]. В 2004 году были представлены данные о том, что патогенные варианты нуклеотидных замен в гетерозиготном состоянии в гене CHD7 (OMIM#608892) приводят к формированию синдрома CHARGE [4]. Ген CHD7 кодирует хромодоменную хеликазу – ДНК-связывающий белок 7, относящийся к семейству белков, предполагаемая функция которых связана с регуляцией структуры хроматина и транскрипционной активностью. ДНК-связывающий белок 7 экспрессируется во многих тканях еще на этапе раннего развития эмбриона, включая зрительный анализатор, внутреннее ухо и мозг и др., этим объясняется полиорганное поражение при его дефиците [5]. Четкой корреляции генотип-фенотип, согласно данным литературы, не установлено. Однако варианты нуклеотидных замен, приводящие к преждевременной терминации синтеза белка, описаны с более тяжелым фенотипом, чем варианты с миссенс-заменами [6].

По мере накопления данных было установлено, что, кроме характерных пороков развития, у пациентов с синдромом CHARGE часто наблюдается предрасположенность к инфекционным заболеваниям. Это связывают с дефицитом Т-клеточного звена иммунитета, обусловленного гипоплазией тимуса, что может проявляться спектром нарушений от транзиторной лимфопении до тяжелого комбинированного иммунодефицита [7].

Дополнительные данные, полученные в ходе проспективных и ретроспективных исследований, подтверждают, что иммунодефицит при синдроме CHARGE преимущественно связан с нарушением формирования тимуса, что приводит к снижению продукции функционально зрелых Т-лимфоцитов. Полная аплазия тимуса также описана

у пациентов с синдромом ДиДжоржи, при котором наблюдается выраженная лимфопения, гипогаммаглобулинемия и отсутствие митогенного ответа, требующее проведения иммунной реконструкции. Такие пациенты характеризуются крайне низким уровнем CD3+ Т-клеток, нарушением серологических ответов на вакцинацию и высоким риском летального исхода при отсутствии специализированной терапии [7].

В более мягких формах иммунодефицита, обусловленных частичной гипоплазией тимуса, может наблюдаться снижение количества CD4+ и CD8+ Т-клеток, а также транзиторная лимфопения в раннем постнатальном периоде, нормализующаяся к возрасту 6–12 месяцев. Тем не менее даже при умеренном снижении популяций Т-лимфоцитов у пациентов с синдромом CHARGE часто выявляются патологические серологические ответы на вакцины, особенно против дифтерии, столбняка и гемофильной палочки типа B, несмотря на нормальные уровни иммуноглобулинов. Это указывает на функциональную недостаточность адаптивного иммунного ответа, которая может не проявляться в виде выраженного иммунодефицита, но требует клинического внимания [7, 8].

Сравнительный анализ с синдромом делеции 22q11.2, имеющим схожие клинические проявления, показывает, что частота и выраженность иммунологических нарушений при синдроме CHARGE ниже, однако случаи полного «ДиДжоржи фенотипа» также описаны. В литературе представлены данные о необходимости проведения трансплантации тимуса у пациентов с CHARGE и полной аплазией тимуса, что подтверждает возможность успешной иммунной реконструкции при своевременной диагностике. В связи с этим наличие стойкой лимфопении и гипокальциемии у новорожденных с синдромом CHARGE должно рассматриваться как показание к расширенному иммунологическому обследованию, включая определение TREC, фенотипирование лимфоцитов и оценку серологических ответов на вакцинацию.

Таким образом, иммунологические аспекты синдрома CHARGE представляют собой важное направление клинической оценки, особенно в раннем детском возрасте. Своевременное выявление нарушений Т-клеточного звена и оценка функциональной активности иммунной системы позволяют определить показания к профилактике инфекций, иммунотерапии.

Цель работы – представить клинические наблюдения двух новорожденных с множественными врожденными пороками развития, у которых при исследовании образцов крови из бланков для неонатального скрининга на первичные иммунодефициты было выявлено снижение уровня TREC (T-cell receptor excision circles; кольцевые эксцизионные фрагменты Т-клеточного рецептора) при нормальных значениях KREC (Kappa-deleting recombination excision circles; кольцевые эксцизионные фрагменты рекомбинации с делецией каппа-цепи).

Материалы и методы. Фенотип пациентов оценивали по результатам клинического осмотра, данным инструментальных и лабораторных методов исследований. Показатели физического развития детей оценивались с использованием программы WHO Anthro. Цитогенетическое исследование проведено в образцах крови (лимфоциты) согласно стандартным протоколам (G-banding). Молекулярно-генетическое исследование пробандам выполнено в рамках полного экзомного секвенирования, установление сегрегации выявленных вариантов в семьях проведено методом секвенирования по Сенгеру. Количественный анализ TREC и KREC выполнены методом ПЦР в режиме реального времени.

Результаты и обсуждение. Консультация генетика проведена новорожденным в раннем неонатальном периоде, в связи с установленными при рождении множественными врожденными пороками развития (МВПР). Семейный анамнез в обоих семьях не отягощен, родители и старший сибс в семье 1 здоровы.

Пробанд 1 (мальчик). Беременность и роды протекали без осложнений Ребенок родился в сроке гестации 40^{+2} недель с показателями физического развития: массой – 4040,0 г (+1,33 SDS), длиной тела – 54,0 см (+2,17 SDS), окружностью головы (ОГ) – 36,0 см (+1,21 SDS), оценкой по шкале Апгар – 8/8. В неонатальном периоде у пациента выявлены МВПР, включая колобому сетчатки левого глаза, аберрантное расположение правой подключичной артерии, гипоплазию тимуса, дисплазию ушных раковин,

врожденный стридор и признаки бульбарной дисфункции. Иммунологическое исследование показало, что абсолютное количество лимфоцитов было низким (1400 клеток/мкл). При цитогенетическом исследовании получен нормальный мужской кариотип (46,XY). По результатам молекулярно-генетического анализа установлен спорадический гетерозиготный вариант нуклеотидной замены c.3020T>A (p.Leu1007His) в гене CHD7. При исследовании образцов крови из бланков для неонатального скрининга было выявлено снижение уровня TREC (0,0x10^6 лейкоцитов) при нормальных значениях KREC (41,8x10^6 лейкоцитов).

Пробанд 2 – девочка от первой беременности, протекавшей на фоне многоводия в третьем триместре беременности, родилась в сроке гестации 38 недель. При рождении масса тела ребенка составила 2680,0 (-1,28 SDS) г, длина тела - 48,0 (-0,62 SDS) см, ОГ - 33,0 (-0,74 SDS) см; оценка по шкале Апгар – 6/9. В раннем неонатальном периоде были выявлены МВПР: аномалии строения полукружных каналов слева, колобома сетчатки и диска зрительного нерва левого глаза, птоз верхнего века слева, диспластичные ушные раковины, гипоплазия тимуса, врожденный порок сердца (дефект межпредсердной перегородки). Первичное иммунологическое исследование определило низкие значения абсолютного количества лимфоцитов (1080 клеток/мкл; 60 % В-клеток, 39 % NK-клеток и 0,5 % Т-клеток). Цитогенетическое исследование определило нормальный женский кариотип (46, XX). По результатам молекулярно-генетического анализа установлен вариант нуклеотидной замены c.754dup (p.Ser252PhefsTer35) в гене CHD7 в гетерозиготном состоянии (de novo). Ребенок умер в возрасте 7 месяцев от осложнений тяжелой двусторонней пневмонии. В образцах крови из бланков для неонатального скрининга определялось снижение уровня TREC (0,0 копии x10^6 лейкоцитов) при нормальных значениях KREC (34,5 копий x10^6 лейкоцитов).

В обоих клинических случаях у пациентов с синдромом CHARGE определялось наличие иммунологических нарушений, проявляющихся снижением продукции Т-клеток на фоне референсных значений показателей В-клеток, что подтверждается результатами исследований TREC/KREC. Эти данные согласуются с литературными источниками, указывающими на гипоплазию или аплазию тимуса как основную причину Т-клеточного иммунодефицита при CHARGE-синдроме [7]. Наблюдение пробанда 2, у которого была выявлена frameshift-мутация в гене CHD7, сопровождалось тяжелым Т-клеточным иммунологическим дефицитом и завершилось летальным исходом в возрасте 7 месяцев от осложненной двусторонней пневмонии. Это может свидетельствовать о потенциальной связи между типом мутации, в данном случае с преждевременной терминацией синтеза белка, и выраженностью иммунологического дефицита. Подобная закономерность была отмечена и в исследовании Wong с соавторами, где у большинства пациентов с синдромом CHARGE, имеющих truncation-мутации в CHD7, наблюдалось снижение TREC и уменьшение числа Т-клеток, несмотря на сохранную продукцию иммуноглобулинов и нормальную дифференцировку В-клеток [7]. Также было показано, что до 50 % детей с CHARGE-синдромом имели сниженное количество Т-лимфоцитов, у 83 % были недостаточные титры антител к вакцинам раннего детского возраста, несмотря на нормальные уровни IgG, IgA и IgM. Это подчеркивает функциональную несостоятельность адаптивного иммунного ответа даже при сохранной гуморальной составляющей. У пробанда 2 в настоящем наблюдении также отмечалось резкое снижение доли Т-клеток (0,5 %) при нормальных показателях В- и NK-клеток, что коррелирует с данными литературы и подтверждает клиническую значимость TREC-анализа как маркера тимической недостаточности [7, 8].

Заключение. Представленные клинические наблюдения демонстрируют, что синдром CHARGE может сопровождаться патологией Т-клеточного звена иммунной системы. Она обусловлена гипоплазией тимуса, что проявлялось снижением уровней TREC при нормальных значениях KREC. Особое внимание заслуживает случай с frameshift-мутацией в гене CHD7, ассоциированной с выраженным Т-клеточным иммунодефицитом и летальным исходом от инфекционного осложнения в возрасте 7 месяцев. Это может указывать на потенциальную связь между типом мутации и тяжестью иммунологического фенотипа.

Установление сниженного уровня TREC при нормальных значениях KREC – это важный диагностический критерий, позволяющий заподозрить Т-клеточный иммунодефицит на раннем этапе. Полученные нами результаты демонстрируют клиническую значимость исследования TREC/KREC в рамках неонатального скрининга не только в отношении диагностики первичных иммунодефицитов, но и для синдромальных заболеваний, сопровождающихся недостаточностью иммунной системы. Эти данные могут служить основанием для углубленного иммунологического обследования пациентов, своевременного начала профилактических мероприятий с целью предотвращения инфекционных заболеваний и своевременного назначения заместительной терапии.

Литература

1. Angelman, H. Syndrome of coloboma with multiple congenital abnormalities in infancy / H. Angelman // J. Br. Med. – 1961. – Vol. 1 – P.1212–1214.
2. Edwards, J.H. Coloboma with multiple congenital anomalies / J.H. Edwards, H. Finlay, R.B. Young // J. Br. Med. – 1961. – Vol. 2. – P. 586–587.
3. Pagon, R.A. Coloboma, congenital heart disease, and choanal atresia with multiple anomalies: CHARGE association / R.A. Pagon, J.M. Graham, J. Zonana // J. Pediatr. – 1981. – Vol. 99. – P. 223–227.
4. Vissers, L.E. Mutations in a new member of the chromodomain gene family cause CHARGE syndrome / L.E. Vissers, C.M. van Ravenswaaij, R. Admiraal // Nat. Genet. – 2004. – Vol. 36. – P. 955–957.
5. Van Nostrand, J. Inappropriate p53 activation during development induces features of CHARGE syndrome / J. Van Nostrand, C. Brady, H. Jung // Nature. – 2014. – Vol.5 14. – P. 228–232.
6. Bergman, J. A novel classification system to predict the pathogenic effects of CHD7 missense variants in CHARGE syndrome / J. Bergman [et al.] // J. Hum. Mutat. – 2012. – Vol. 33. – P. 1251–1260.
7. Wong, M.T. CHARGE syndrome: a review of the immunological aspects / M.T. Wong, E.H. Schölvinck [et al.] // Eur. J. Hum. Genet. – 2015. – Vol. 23. – № 11б. – P. 1451–1459.
8. Gul, Y. Evaluation of immunological abnormalities in patients with rare syndromes / Y. Gul [et al.] // Cent. Eur. J. Immunol. – 2022. – Vol. 47. – № 4. – P. 299–307.

IMMUNOLOGICAL ASPECTS OF CHARGE SYNDROME: TWO CLINICAL CASE REPORTS

Zobikova O.L.[1], Naumchik I.V.[1], Polyakova E.A.[2], Khurs O.M.[1]

[1] State instituon «Republican Scientific and Practical Center «Mother and Child»,
[2] Belarusian Researc Center for Pediatric Oncology, Hematology and Immunology,
Minsk, Republic of Belarus

CHARGE syndrome is a rare monogenic disorder characterized by multiple congenital anomalies and caused by pathogenic variants in the *CHD7* gene. Immunological abnormalities in this condition are typically associated with thymic hypoplasia or aplasia and present across a wide spectrum of clinical manifestations. This article presents two clinical cases of neonates with multiple congenital malformations and decreased TREC levels detected through newborn screening for primary immunodeficiencies. In both patients, the diagnosis of CHARGE syndrome was confirmed by molecular genetic testing. The immunological features, the diagnostic value of TREC screening, and the importance of early immunological evaluation in suspected cases of CHARGE syndrome are discussed.

Keywords: CHARGE syndrome, CHD7 gene, immunodeficiency, TREC, KREC.

Поступила 30.09.2025

УДК 618.346-008.811.1-02:618.53]:618.3-036.1
https://doi.org/10.63030/2307-4795/2025.18.G.04

КЛИНИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА БЕРЕМЕННЫХ ПРИ МНОГОВОДИИ, ОБУСЛОВЛЕННОМ ВРОЖДЕННЫМИ И НАСЛЕДСТВЕННЫМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ ПЛОДА

Карбанович В.О.[1], Прибушеня О.В.[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, Республика Беларусь

Резюме. Проведен анализ ретроспективных данных за период 2010–2022 гг. по информации, полученной из баз данных ГУ РНПЦ «Мать и дитя». Многоводие указано в 2380 (5,2 %) картах одноплодных родов. В 32,0 % случаев многоводие было идиопатическим, врожденные пороки развития (ВПР) и наследственные синдромы плода – 26,9 %, сахарный диабет (СД) и гестационный сахарный диабет (ГСД) – 23,5 %, фетальная макросомия – 14,2 %, внутриутробное инфицирование плода (ВУИ) – 3,4 %. Структура пренатально установленных ВПР и наследственных синдромов плода представлена преимущественно врожденными пороками сердца (ВПС) – 22,8 %, ВПР желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) – 18,7 %, множественными врожденными пороками развития (МВПР) – 16,3 %. Среди наследственных и врожденных заболеваний, диагностированных детям из группы исследования постнатально, наиболее часто встречались неклассифицированный комплекс множественных врожденных пороков развития (НК МВПР) – 26,8 %, ВПС – 16,3 %, ВПР ЖКТ и хромосомные болезни (ХБ) – по 10,6 %. В группе осложнений беременности преобладали анемия – 68,3 % наблюдений, половые инфекции – 64,2 %, патологические состояния плода – 55,3 %, а также угроза прерывания текущей беременности – 47,2 %.

Ключевые слова: беременность, пренатальная диагностика, врожденные пороки развития, наследственные заболевания, многоводие.

Введение. К актуальным проблемам акушерства относится многоводие, которое осложняет до 8,4 % беременностей и отражает дисбаланс гомеостаза в метаболизме околоплодных вод (ОВ) [1, 2]. Этиология многоводия разнообразна и включает идиопатические причины, удельный вес которых составляет до 70 %, плодовые причины – 8–45 %, СД и ГСД – 5–26 % и ряд других [3, 4]. Риск ВПР и наследственных синдромов возрастает пропорционально нарастанию тяжести многоводия. Кроме того, вероятность выявления генетической патологии у ребенка от беременности с идиопатическим многоводием возрастает с 9 % в неонатальном периоде до 28 % при достижении им возраста 1 года [4]. Беременность с многоводием характеризуется такими осложнениями, как угроза прерывания беременности, плацентарная недостаточность, преждевременная отслойка плаценты [1, 2].

Цель работы – определить анамнестические характеристики и особенности течения беременности при многоводии, обусловленном врожденными и наследственными заболеваниями плода, у женщин в Республике Беларусь.

Материалы и методы исследования. Проведен анализ ретроспективных данных за период 2010–2022 гг. по информации, полученной из баз данных ГУ РНПЦ «Мать и дитя». Всего за указанный период было 47673 родов, из них одноплодных родов – 45728 (95,9 %). Проанализированы данные карт одноплодных родов, многоводие указано в 2380 (5,2 %) картах. В 761 случае (32,0 %) многоводие представлено идиопатической формой, ВПР и наследственные синдромы плода – 640 (26,9 %), СД и ГСД – 559 (23,5 %), фетальная макросомия – 338 (14,2 %), ВУИ – 82 (3,4 %).

Выполнена выкопировка данных, полученных из историй родов (форма №096/у), обменных карт (форма №113/у–07), историй развития новорожденного (форма № 097/у), генетических карт пациентов с подтвержденным ВПР или наследственным синдромом у плода в сочетании с многоводием за период 2019–2022 гг, всего 123 человека [5].

Ультразвуковое исследование (УЗИ) выполнялось на аппарате Voluson E8 с использованием трансабдоминального конвексного датчика 5 МГЦ. Анализ кариотипа проводился с помощью стандартной методики GTG-banding.

Статистическая обработка данных выполнена с помощью пакета прикладных программ «StatSoft Statistica 10 (Rus)» и программы «jamovi 2.5». Описательные статистики численных показателей представлены медианой, 1-м и 3-м квартилями (приводятся в виде «Me(Q1;Q3)»). Сравнение численных показателей между 3 группами выполнялось при помощи непараметрического статистического критерия Н-Краскела – Уоллиса. Категориальные данные представлены в виде абсолютных частот категорий в группах и их долей (приводятся в виде «N (P, %)»). Сравнение категориальных распределений между группами выполнялось при помощи критерия однородности χ^2-Пирсона или точного критерия Фишера. Апостериорные попарные сравнения распределений между группами выполнялись при помощи точного критерия Фишера с внесением поправок Холма – Бонферрони на p значения. Пороговое значение уровня статистической значимости было принято равным 0,05.

Результаты исследования и обсуждение. Региональное распределение пациентов в ретроспективной группе представлено жителями всех регионов Республики Беларусь, в том числе беременные г. Минска составили 29 (23,6 %), Минской области – 28 (22,8 %).

Для более детального изучения природы наследственных и врожденных заболеваний плода как этиологического фактора, обусловливающего развитие многоводия, выполнен сравнительный анализ пренатального ультразвукового (УЗ) диагноза плода и заключительного диагноза, установленного ребенку в постнатальном периоде (рисунки 1 и 2).

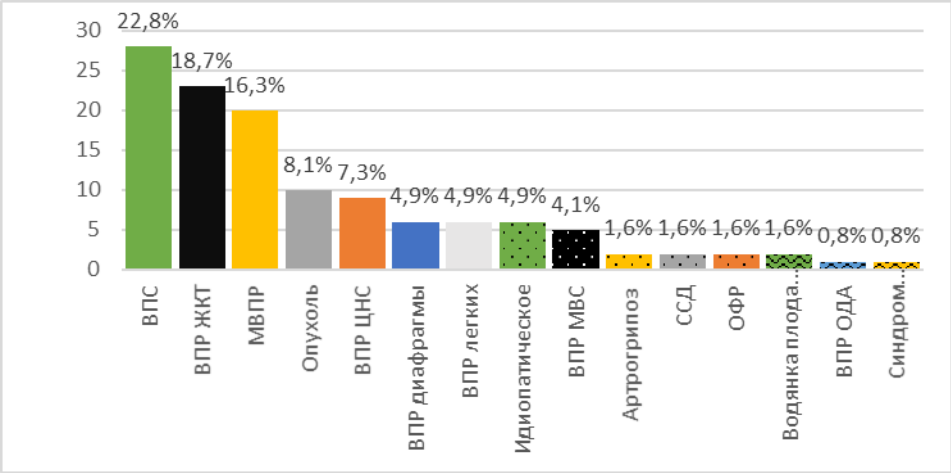


Рисунок 1 – Структура врожденных и наследственных заболеваний плода, установленных пренатально по УЗИ

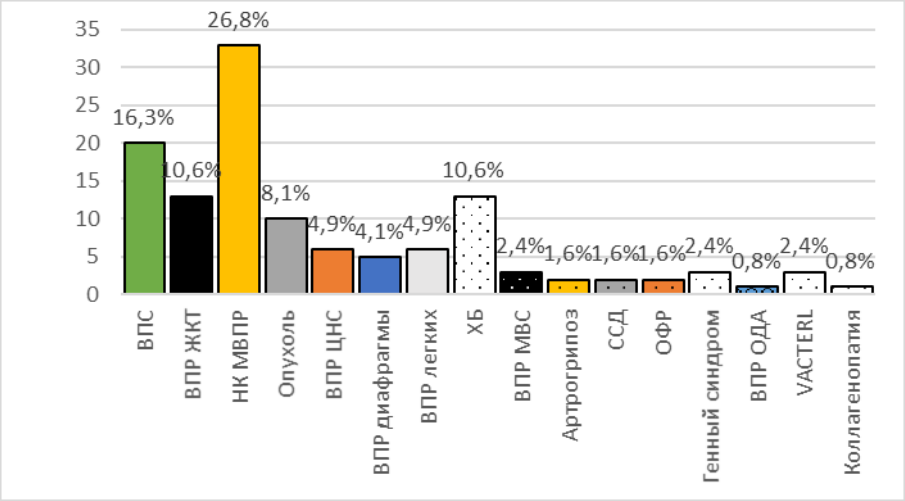


Рисунок 2 – Структура врожденных и наследственных заболеваний плода, установленных постнатально

Структура пренатально установленных ВПР и наследственных синдромов плода представлена преимущественно ВПС – 28 (22,8 %), ВПР ЖКТ – 23 (18,7 %), МВПР – 20 (16,3 %). Среди наследственных и врожденных заболеваний, диагностированных детям из группы исследования постнатально, наиболее часто встречались НК МВПР – 33 (26,8 %), ВПС – 20 (16,3 %), ВПР ЖКТ и ХБ по 13 (10,6 %).

В исследуемой группе 17 детям с пренатальными изолированными ВПР установлен заключительный диагноз «НК МВПР»; 6 детям с изолированными ВПР и 5 с МВПР диагностированы ХБ, включающие синдром Дауна (6), синдром Ди Джорджи (2), по одному случаю синдромов Патау, Эдвардса и Кляйнфельтера; у 3 детей МВПР интерпретированы как VACTERL ассоциация; в 2 наблюдениях с пренатально манифестировавшей неиммунной водянкой диагностированы НК МВПР и синдром Дауна. В 6 (4,9 %) случаях с идиопатическим многоводием диагностированы НК МВПР (2), синдром Дауна (1) и генные синдромы, представленные синдромом Нунан (2) и миотонической дистрофией 1 типа (1). Таким образом, в группе с пренатальными изолированными ВПР (91 случай) 23 (25,3 %) детям диагностирован МВПР в постнатальном периоде. Степень совпадения пренатальных и постнатальных диагнозов составила 63,4 % (78/123).

Хронические соматические заболевания в исследуемой группе беременных включали преимущественно болезни глаза и его придаточного аппарата – 54 (43,9 %), патологию щитовидной железы – 30 (24,4 %), кариес зубов – 27 (22,0 %), болезни системы кровообращения – 24 (19,5 %), хронические экстрагенитальные инфекционные болезни – 21 (17,1 %) (таблица 1).

Таблица 1 – Хронические соматические заболевания, абс. число (%)

Показатель	Группа многоводия (n=123)
Болезни глаза и его придаточного аппарата, из них: – миопия	54 (43,9 %), 56 случаев 46/56 (82,1 %)
Болезни щитовидной железы, из них: – нетоксический зоб, – субклинический гипотиреоз, – аутоиммунный тиреоидит, – другие формы гипотиреоза	30 (24,4 %), 32 случая 12/32 (37,5 %) 7/32 (21,9 %) 6/32 (18,8 %) 6/32 (18,8 %)
Кариес зубов	27 (22,0 %)

Продолжение таблицы 1

Показатель	Группа многоводия (n=123)
Болезни системы кровообращения, из них: – малые аномалии сердца	24 (19,5 %), 27 случаев 21/27 (77,8 %)
Хронические экстрагенитальные инфекционные болезни, из них: – хронический тонзиллит, – хронический тубулоинтерстициальный нефрит	21 (17,1 %), 22 случая 16/22 (72,7 %) 6/22 (27,3 %)
Болезни органов пищеварения	14 (11,4 %)
Варикозная болезнь	8 (6,5 %)
Мочекаменная болезнь	5 (4,1 %)
Наследственные тромбофилии	2 (1,6 %)

Гинекологическая патология в группе беременных представлена преимущественно болезнями шейки матки – 23 (18,7 %) и миомой матки –15 (12,2 %) (таблица 2).

Таблица 2 – Гинекологические заболевания, абс. число (%)

Показатель	Группа многоводия (n=123)
Болезни шейки матки, из них: – цервицит, – эрозия и эктропион, – старые разрывы шейки матки, – дисплазия	23 (18,7 %), 29 случаев 15 (51,7 %) 7 (24,1 %) 6 (20,7 %) 1 (3,4 %)
Миома матки	15 (12,2 %)
Хронический сальпингит и оофорит	6 (4,9 %)
Полип женских половых органов	4 (3,3 %)
Женское бесплодие	3 (2,4 %)
Двурогая матка	2 (1,6 %)
Киста яичника	1 (0,8 %)

Среди осложнений беременности преобладали анемия – 84 (68,3 %), половые инфекции – 79 (64,2 %), патологические состояния плода – 68 (55,3 %), включающие внутриутробную гипоксию плода, задержку роста плода (ЗРП), антенатальную гибель плода, водянку плода и резус-иммунизацию, а также угроза прерывания текущей беременности – 58 (47,2 %) (таблица 3).

Таблица 3 – Осложнения беременности, абс. число (%)

Показатель	Группа многоводия (n=123)
Анемия	84 (68,3 %)
Половые инфекции	79 (64,2 %)
Патологические состояния плода, из них: – внутриутробная гипоксия плода, – ЗРП, – водянка плода, – внутриутробная гибель плода, – резус-иммунизация	68 (55,3 %), 96 случаев 60/96 (62,5 %) 17/96 (17,7 %) 9/96 (9,4 %) 8/96 (8,3 %) 2/96 (2,1 %)

Продолжение таблицы 3

Показатель	Группа многоводия (n=123)
Угроза прерывания беременности, из них: – угрожающий выкидыш, – угрожающие преждевременные роды, – истмико-цервикальная недостаточность	58 (47,2 %), 81 случай 40/81 (49,4 %) 28/81 (34,6 %) 13/81 (16,1 %)
Острые экстрагенитальные инфекционные болезни, из них: – инфекции мочевых путей, – ОРИ, – герпес, – ветряная оспа	41 (33,3 %), 48 случаев 24/48 (50,0 %) 17/48 (35,4 %) 6/48 (12,5 %) 1/48 (2,1 %)
Отеки, протеинурия и гипертензивные расстройства, из них: – отеки и протеинурия, – гестационная гипертензия, – преэклампсия присоединившаяся к хронической артериальной гипертензии, – хроническая артериальная гипертензия, – преэклампсия	28 (22,8 %), 32 случая 18/32 (56,3 %) 7/32 (21,9 %) 4/32 (12,5 %) 2/32 (6,3 %) 1/32 (3,1 %)
ПРПО	14 (11,4 %)
Аномалии таза	8 (6,5 %)
Рвота беременных	8 (6,5 %)

Диагноз «многоводие» в 113 случаях установлен пренатально при выполнении УЗИ плода, в 10 случаях избыток ОВ выявлен клиническим методом путем прямого учета объема ОВ при выполнении амниотомии. Тяжесть многоводия определялась согласно современным рекомендациям отечественных и зарубежных исследователей [4, 6, 7].

Для более детальной оценки влияния основных характеристик многоводия на течение беременности, родов и состояние новорожденных, выделены 3 группы:

группа 1 – беременные с легким многоводием – 51 (41,5 %) женщина;

группа 2 – беременные с умеренным многоводием – 27 (22,0 %) женщин;

группа 3 – беременные с выраженным многоводием – 45 (36,5 %) женщин.

Возраст беременных в исследуемых группах был сопоставим и составил 32 (27;36), 32 (26;36) и 31(25;35) лет соответственно. Анализ акушерского анамнеза не выявил статистически значимых отличий по паритету беременностей, родов, а также потерям беременностей между тремя группами.

При анализе результатов комбинированного пренатального скрининга I триместра беременности установлено, что медиана ассоциированного с беременностью плазменного белка А (PAPP-A) в группе исследования составила 0,8 (0,6;1,4) МоМ, что характеризует имплантацию как неудовлетворительную и повышает риск неблагоприятных исходов беременности. Результаты зарубежных и отечественных исследований указывают на значимость низкого уровня PAPP-A в I триместре беременности при прогнозировании поздних акушерских осложнений, включающих мертворождение, преэклампсию и гестационную артериальную гипертензию [8, 9]. В свою очередь между 3 группами многоводия анализ УЗ и биохимических маркеров комбинированного пренатального скрининга I триместра не выявил статистически значимых различий.

При анализе течения беременности установлен статистически значимый тренд к росту частоты угрозы прерывания беременности (p=0,0154), а также патологических состояний плода (p=0,0008) с нарастанием тяжести многоводия.

Таблица 4 – Осложнения беременности, абс. число (%)

Показатель	Группа 1 (легкое многоводие, n=51)	Группа 2 (умеренное многоводие, n=27)	Группа 3 (выраженное многоводие, n=45)	p
Патологические состояния плода, из них:	20 (39,2 %), 26 случаев	15 (55,6 %), 22 случая	33 (73,3 %), 48 случаев	p=0,0036 ППС: легкое – выраженное: 0,0049 тренд: p=0,0008
– внутриутробная гипоксия плода	17 (33,3 %)	15 (55,6 %)	28 (62,2 %)	0,0143
– ЗРП	5 (9,8 %)	4 (14,8 %)	8 (17,8 %)	0,5612
– водянка плода	1 (2,0 %)	2 (7,4 %)	6 (13,3 %)	0,0936 тренд: p=0,03277
– резус-иммунизация	1 (2,0 %)	1 (3,7 %)	0 (0 %)	0,6941
– антенатальная гибель плода	2 (3,9 %)	0 (0 %)	6 (13,3 %)	0,0609
Анемия	35 (68,6 %)	17 (63,0 %)	32 (71,1 %)	0,7703
Угроза прерывания текущей беременности	18 (35,3 %)	13 (48,2 %)	27 (60,0 %)	0,0531 тренд: p=0,0154
Половые инфекции	30 (58,8 %)	17 (63,0 %)	32 (71,1 %)	0,4504
Хронические экстрагенитальные инфекционные болезни	7 (13,7 %)	4 (14,8 %)	10 (22,2 %)	0,5285
Отеки, протеинурия и гипертензивные расстройства	11 (21,6 %)	7 (25,9 %)	10 (22,2 %)	0,9037
ГСД	3 (5,9 %)	1 (3,7 %)	3 (6,7 %)	1,0000
Преждевременная отслойка плаценты	0 (0 %)	0 (0 %)	3 (6,7 %)	0,0555

Примечание: ППС – результаты попарных сравнений (приведены только пары со статистически значимыми различиями ($p<0,05$), в скобках указаны p-значения для соответствующих пар).

Согласно данным Chen D. et al. (2025), многоводие является независимым фактором риска отслойки плаценты [10]. В нашем исследовании отслойка плаценты описана в 3 (6,7 %) наблюдениях только при выраженном многоводии, что может объясняться усугублением кровообращения в системе «мать – плацента – плод» и развитием маточно-плацентарной сосудистой дисфункции и плацентарной ишемии вследствие повышения внутриматочного давления при нарастании многоводия. Нами установлено, что отслойка плаценты встречалась статистически значимо чаще в группе выраженного многоводия, по сравнению с популяцией Республики Беларусь 2023 г. (p=0,0051) (таблица 5).

Таблица 5 – Отслойка плаценты, абс. число (%)

Показатель	Группа 3 (выраженное многоводие, n=45)	Популяция РБ, 2023 (n=64089)*	p
Отслойка плаценты	3 (6,7 %)	493 (0,8 %)	0,0051

Примечание: * По оперативным данным.

На основании проведенного нами исследования разработан персонализированный алгоритм, включающий диагностику и направленный на установление причины развития многоводия (рисунок 3).

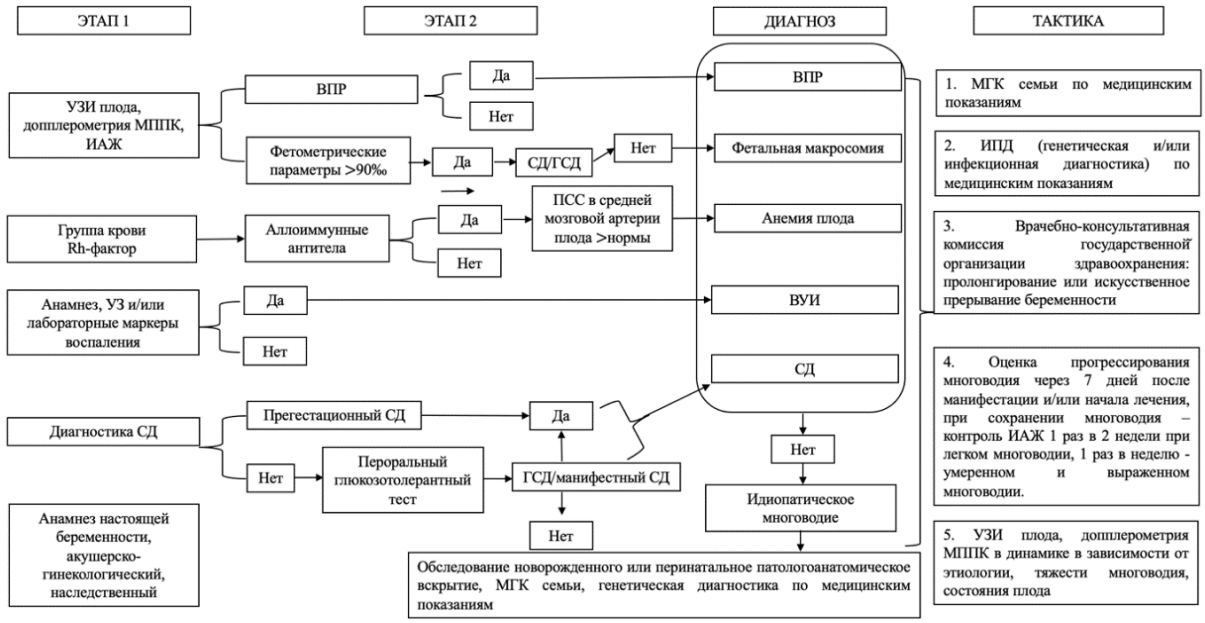


Рисунок 3 – Алгоритм диагностики многоводия

Технология применения данного алгоритма заключается в следующем. Диагноз «многоводие» устанавливается при выполнении УЗИ плода беременным, на основании полуколичественной оценки объема ОВ с помощью эхографических методик, а именно расчета вертикального размера свободного кармана околоплодных вод (СКОВ), а также индекса амниотической жидкости (ИАЖ). Степень тяжести многоводия определяется согласно рекомендациям, представленным в таблице 6 [4].

Таблица 6 – Степень тяжести многоводия, мм, по данным Dashe J. et al. (2018) [4]

Многоводие	Легкое	Умеренное	Выраженное
ИАЖ	≥240–299	300–349	≥350
СКОВ	80–119	120–159	≥160

Далее выполняется сбор семейного и индивидуального анамнеза, перечень инструментальных и лабораторных исследований с целью установления причины патологического объема ОВ. Медико-генетическое консультирование (МГК) семьи проводится по медицинским показаниям, согласно постановлению № 26 от 28 марта 2007 г. Министерства здравоохранения Республики Беларусь. По медицинским показаниям проводится инвазивная пренатальная диагностика (ИПД) с целью выполнения цитогенетических, молекулярно-генетических и молекулярно-цитогенетических

исследований по медицинским показаниям. При отсутствии выявленной на пренатальном этапе причины выраженного многоводия выполняется осмотр новорожденного или перинатальное патологоанатомическое вскрытие.

Заключение

1. В структуре пренатально установленных ВПР и наследственных синдромов плода преобладали ВПС с частотой 22,8 %, ВПР ЖКТ – 18,7 %, МВПР – 16,3 %. В 25,3 % случаях детям с пренатально установленным изолированным ВПР в постнатальном периоде диагностирован МВПР, что ухудшает прогноз для здоровья плода.

2. Наиболее частыми осложнениями при беременности с многоводием, обусловленным наследственными и врожденными заболеваниями плода, выступают анемия, удельный вес которой составляет 68,3 %, половые инфекции – 64,2 %, патологические состояния плода – 55,3 % и угроза прерывания беременности – 47,2 %.

3. Концентрация PAPP-A у беременных с многоводием 0,8 (0,6;1,4) MoM характеризует имплантацию в I триместре беременности как неудовлетворительную и повышает риск неблагоприятных исходов беременности.

4. Отслойка плаценты встречалась статистически значимо чаще в группе выраженного многоводия по сравнению с популяцией Республики Беларусь 2023 г. (p=0,0051). Таким образом, выраженное многоводие является фактором риска отслойки плаценты во время беременности.

5. Нарастание тяжести многоводия является фактором риска развития угрозы прерывания беременности (p=0,0154), а также патологических состояний плода (p=0,0008).

6. Алгоритм, представленный в статье, позволяет применить персонализированный подход для установления причины многоводия, а также осуществить дальнейшую маршрутизацию пациентов по медицинским показаниям.

Литература

1. Муминова, Г.Ш. Акушерские и перинатальные исходы у беременных с многоводием / Г.Ш. Муминова, Д.А. Аюпова, З.А. Муминова // Журн. теорет. и клин. медицины. – 2021. – № 3. – С. 105–108.

2. Hwang, D.S. Polyhydramnios [Electronic resource] / D.S. Hwang, H. Mahdy // StatPearls. – Treasure Island: StatPearls Publishing, 2023. – Mode of access: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK562140. – Date of access: 11.09.2023.

3. Sandlin, A.T. Clinical relevance of sonographically estimated amniotic fluid volume: polyhydramnios / A.T. Sandlin, S.P. Chauhan, E.F. Magann // J. of Ultrasound Med. – 2013. – Vol. 32. – № 5. – P. 851–863.

4. Dashe, J.S. SMFM Consult Series #46: Evaluation and management of polyhydramnios / J.S. Dashe, E.K. Pressman, J.U. Hibbard; Society for Maternal-Fetal Medicine (SMFM) // Am. J. of Obstet. and Gynecol. – 2018. – Vol. 219. – № 4. – P. B2–B8.

5. Карбанович, В.О. Врожденные и наследственные заболевания плода при многоводии / В.О. Карбанович, О.В. Прибушеня // Репродуктив. здоровье. Вост. Европа. – 2024. – Т. 14. – № 3. – С. 327–337.

6. Сидоренко, В.Н. Современный взгляд на этиопатогенез маловодия и многоводия и пути их решения при многоводии инфекционной природы / В.Н. Сидоренко, В.Ю. Бугров, С.К. Клецкий, И.В. Сахаров // Медицинские новости. – 2018. – № 4. – С. 53–57.

7. Мудров, В.А. Особенности определения объема околоплодных вод на современном этапе / В.А. Мудров, М.Н. Мочалова, А.А. Мудров // Журн. акушерства и жен. болезней. – 2018. – Т. 67. – № 5. – С. 74–84.

8. Лемешевская, Т.В. Прогнозирование мертворождения по результатам комбинированного скрининга I триместра беременности / Т.В. Лемешевская, О.В. Прибушеня // Пренатальная диагностика. – 2016. – Т. 15. – № 3. – С. 213–218.

9. Лемешевская, Т.В. Преэклампсия: возможности прогнозирования в первом триместре беременности / Т.В. Лемешевская // Здравоохранение. – 2017. – № 7. – С. 48–56.

10. Independent risk factors for placental abruption: a systematic review and meta-analysis / Dexin Chen, Xuelin Gao, Tingyue Yang [et al.] // BMC Pregnancy and Childbirth. – 2025. – Vol. 25. – № 1. – Art. 351. – https://doi.org/10.1186/s12884-025-07482-7.

CLINICAL CHARACTERISTICS OF PREGNANT WOMEN WITH POLYHYDRAMNIOS CAUSED BY FETAL CONGENITAL AND HEREDITARY DISEASES

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

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

Analysis of retrospective data for the period 2010–2022 was conducted using information obtained from the databases of the State Institution «Republican Scientific and Practical Center «Mother and Child». We analyzed data from singleton pregnancies; polyhydramnios was revealed in 2,380 (5,2 %) cases. Etiologies of polyhydramnios included idiopathic cases (32,0 %), congenital malformations and hereditary fetal diseases (26,9 %), diabetes mellitus (23,5 %), fetal macrosomia (14,2 %), and congenital infections (3,4 %). The structure of prenatally established fetal malformations was presented by congenital heart diseases (22,8 % cases), gastrointestinal (18,7 %), and multiple congenital malformations (16,3 %). Congenital and hereditary diseases diagnosed in children postnatally included unclassified complex of multiple congenital malformations (26,8 %), congenital heart diseases (16,3 %), gastrointestinal malformations and chromosomal aberrations (each 10,6 %). Pregnancies with polyhydramnios were complicated by anemia (68,3 % cases), vulvovaginitis including cases of sexually transmitted infections (64,2 %), fetal pathological conditions (55,3 %), as well as threatened miscarriage (47,2 %).

Keywords: pregnancy, prenatal diagnostics, congenital malformations, hereditary diseases, polyhydramnios.

Поступила 30.09.2025

УДК 618.346-008.811.1-02:618.53]:618.4-089-036.8
https://doi.org/10.63030/2307-4795/2025.18.G.05

ИСХОДЫ БЕРЕМЕННОСТИ ПРИ МНОГОВОДИИ, ОБУСЛОВЛЕННОМ ВРОЖДЕННЫМИ И НАСЛЕДСТВЕННЫМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ ПЛОДА

Карбанович В.О.[1], Прибушеня О.В.[2], Белуга М.В.[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, Республика Беларусь

Резюме. Проведен анализ ретроспективных данных за период 2010–2022 гг. по информации, полученной из баз данных ГУ РНПЦ «Мать и дитя». Проанализированы данные карт одноплодных родов, многоводие указано в 2380 (5,2 %) картах. Проведен ассоциативный анализ основных характеристик многоводия, таких как срок беременности на момент манифестации, характер течения, степень тяжести многоводия, а также анализ проведенного лечения. Антибактериальная (АБ) терапия многоводия проведена 81 (65,9 %) беременной, эффект от антибактериальной терапии достигнут в 8 (9,9 %) наблюдениях. Пациентам с выраженным прогрессирующим многоводием выполнялось амниодренирование (АДр), всего 19 (42,2 %) человек. Проведена оценка эффективности применения данного метода лечения в качестве инструмента пролонгирования беременности. Из 123 беременностей 115 завершились живорождением, зарегистрировано

8 случаев антенатальной гибели плода. Большинство новорожденных были переведены на 2-й этап выхаживания – 108 (93,9 %), из них 78 (72,2 %) проходили обследование и лечение в отделении анестезиологии и реанимации, 55 (50,9 %) детей переведены для хирургического лечения врожденных пороков развития (ВПР) в ГУ РНПЦ детской хирургии.

Ключевые слова: беременность, врожденные пороки развития, наследственные заболевания, многоводие, амниодренирование, амниоредукция.

Введение. К актуальным проблемам акушерства относится многоводие, которое осложняет до 8,4 % беременностей и отражает дисбаланс гомеостаза в метаболизме околоплодных вод (ОВ) [1, 2]. Этиология многоводия разнообразна и включает идиопатические причины, удельный вес которых составляет до 70 %, плодовые причины – 8–45 %, сахарный диабет (СД) и гестационный сахарный диабет (ГСД) – 5–26 % и ряд других [3, 4]. На сегодняшний день остается актуальным изучение клинической характеристики многоводия и его влияния на течение беременности, родов и перинатальные исходы. У беременных с многоводием описана клинически значимая одышка, отеки нижних конечностей, которые могут вызывать значительный дискомфорт [2]. Многоводие ассоциировано с такими осложнениями, как преждевременный разрыв плодных оболочек (ПРПО), преждевременные роды (ПР), выпадение петель пуповины, преждевременная отслойка плаценты, кесарево сечение (КС) и послеродовое кровотечение [1, 2]. Идиопатическое многоводие в 3 раза увеличивает риск оценки по шкале Апгар на 5-й минуте ниже 7, а также сопряжено с повышенным риском внутриутробной гибели плода. Выраженное прогрессирующее многоводие является независимым фактором риска перинатальной смертности (ПС) [2].

Цель работы – проанализировать клиническую характеристику многоводия, а также акушерские и перинатальные исходы при многоводии, обусловленном врожденными и наследственными заболеваниями плода, у женщин в Республике Беларусь.

Материалы и методы исследования. Проведен анализ ретроспективных данных за период 2010–2022 гг. по информации, полученной из баз данных ГУ РНПЦ «Мать и дитя». Всего за указанный период было 47673 родов, из них одноплодных родов – 45728 (95,9 %). Проанализированы данные карт одноплодных родов, многоводие указано в 2380 (5,2 %) картах. В 761 случае (32,0 %) многоводие представлено идиопатической формой, ВПР и наследственные синдромы плода – 640 (26,9 %), СД и ГСД – 559 (23,5 %), фетальная макросомия – 338 (14,2 %), внутриутробное инфицирование плода (ВУИ) – 82 (3,4 %).

Выполнена выкопировка данных, полученных из историй родов (форма №096/у), обменных карт (форма №113/у–07), историй развития новорожденного (форма № 097/у), генетических карт пациентов с подтвержденным ВПР или наследственным синдромом у плода в сочетании с многоводием за период 2019–2022 гг, всего 123 человека [5]. Ультразвуковое исследование (УЗИ) выполнялось на аппарате на аппарате Voluson E8 с использованием трансабдоминального конвексного датчика 5 МГЦ.

Для оценки влияния основных характеристик многоводия (n=123) на течение беременности, родов и состояние новорожденных, нами были выделены 3 группы:

группа 1 – беременные с легким многоводием – 51 (41,5 %) женщина,

группа 2 – беременные с умеренным многоводием – 27 (22,0 %) женщин,

группа 3 – беременные с выраженным многоводием – 45 (36,5 %) женщин.

Анализ кариотипа проводился с помощью стандартной методики GTG-banding.

Статистическая обработка данных выполнена с помощью пакета прикладных программ «StatSoft Statistica 10 (Rus)» и программы «jamovi 2.5». Описательные статистики численных показателей представлены медианой, 1-м и 3-м квартилями (приводятся в виде «Me(Q1;Q3)»). Сравнение численных показателей между 3 группами выполнялось при помощи непараметрического статистического критерия Н-Краскела – Уоллиса. Категориальные данные представлены в виде абсолютных частот категорий в группах и их долей (приводятся в виде N, p, %). Сравнение категориальных распределений между группами выполнялось при помощи критерия однородности χ^2-Пирсона или точного критерия Фишера. Апостериорные попарные сравнения распределений между группами

выполнялись при помощи точного критерия Фишера с внесением поправок Холма – Бонферрони на p значения. Пороговое значение уровня статистической значимости было принято равным 0,05.

Результаты исследования и обсуждение. Диагноз «многоводие» в 113 случаях установлен пренатально при проведении УЗИ плода по общепринятым методикам, тяжесть многоводия определялась согласно рекомендациям Society for Maternal-Fetal Medicine Dashe, J. S. et al. (2018) (таблица 1) [4].

Таблица 1 – Степень тяжести многоводия, мм

Многоводие	Легкое	Умеренное	Выраженное
ИАЖ	≥240–299	300–349	≥350
СКОВ	80–119	120–159	≥160

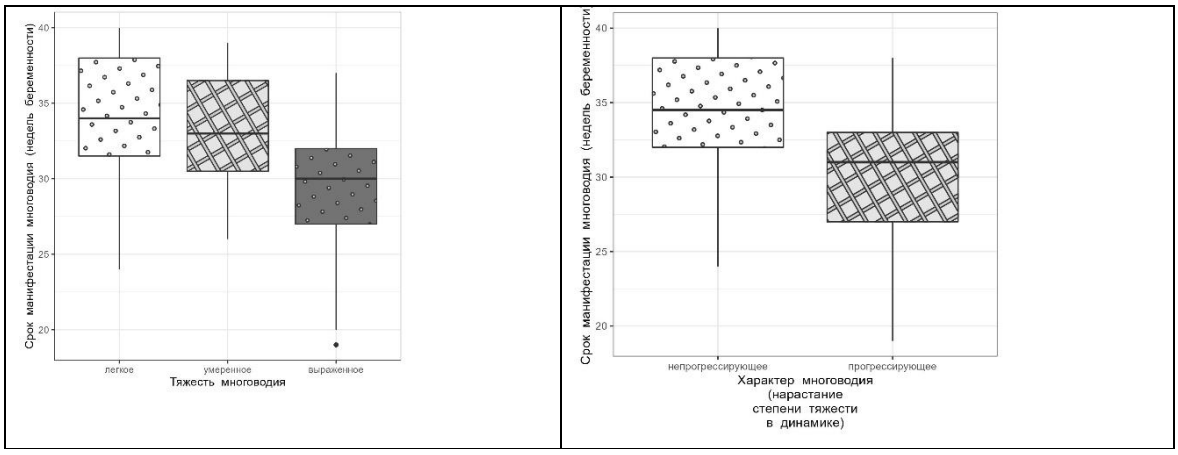
Примечание: ИАЖ – индекс амниотической жидкости, СКОВ – свободный карман околоплодных вод.

В 10 случаях многоводие выявлено клиническим методом путем прямого учета объема ОВ при выполнении амниотомии [6]. При определении тяжести многоводия у данных пациентов применялась классификация, представленная в таблице 2.

Таблица 2 – Степень тяжести многоводия, мл, по данным Сидоренко В.Н. и соавт. (2018) [7]

Многоводие	Легкое	Умеренное	Выраженное
Объем ОВ	1500–3000	3100–5000	>5000

Проведен ассоциативный анализ основных характеристик многоводия, таких как срок беременности на момент манифестации, характер течения, степень тяжести многоводия, а также анализ проведенного лечения. Под прогрессирующим многоводием мы понимали многоводие, степень тяжести которого нарастала в динамике беременности. Установлен статистически значимый тренд между тяжестью и сроком беременности на момент манифестации многоводия ($p<0,00001$): в группе 1 многоводие манифестировало в 34 (31; 38) недели, в группе 2 – в 33 (30; 37), в группе 3 – в 30 (27; 32). Продемонстрирована связь между сроком манифестации и характером течения многоводия: манифестация прогрессирующего многоводия приходилась на срок беременности 31 (27; 33) неделя, непрогрессирующего – 34 (32; 38), $p<0,0001$ (рисунок 1). Следует отметить, что из-за большого числа категорий показателей и ограниченного объема выборки попарное сравнение частот категорий между группами с внесением необходимых поправок на p-значения не позволяет выявить наличие других статистически значимых различий.



а б

Рисунок 1 – Характеристика многоводия

Примечание: а – связь срока манифестации и тяжести многоводия; б – связь срока манифестации и характера течения многоводия.

Характерной чертой выраженного многоводия являлся его прогрессирующий характер течения, умеренное многоводие прогрессировало в 74,1 % наблюдений, легкое редко нарастало в динамике (3,9 %) (таблица 3).

Таблица 3 – Характеристика многоводия, Me (Q1; Q3) или абс. число (%)

Показатель	Группа 1 (легкое многоводие, n=51)	Группа 2 (умеренное многоводие, n=27)	Группа 3 (выраженное многоводие, n=45)	p
Срок манифестации многоводия, недель беременности	34 (31;38)	33 (30;37)	30 (27;32)	0,0000 ППС: легкое – выраженное (0,0000), умеренное – выраженное (0,0010)
Характер многоводия				0,0005 ППС: легкое – умеренное: (0,0000), легкое – выраженное: (0,0000), умеренное – выраженное: (0,0006)
– непрогрессирующее	49 (96,1 %)	7 (25,9 %)	0 (0 %)	
– прогрессирующее	2 (3,9 %)	20 (74,1 %)	45 (100 %)	
Нарушение кровообращения в маточно-плацентарно-плодовом комплексе по УЗИ	16 (31,4 %)	9 (33,3 %)	20 (44,4 %)	0,3832

Примечание: ППС – результаты попарных сравнений (приведены только пары со статистически значимыми различиями (p<0,05), в скобках указаны p-значения для соответствующих пар).

АБ терапия многоводия проведена 81 (65,9 %) беременной, эффект от АБ терапии достигнут в 8 (9,9 %) наблюдениях, из них 6 – с первой попытки. Установлен тренд к росту кратности назначения АБ терапии с нарастанием тяжести многоводия (p=0,0004). В группе 1 эффект от лечения АБ достигнут в 3 наблюдениях (14,3 %), во всех случаях с первой попытки, в группе 2 – в 4 (21,1 %), из них 2 – с первой попытки, в группе 3 – в 1 (2,4 %) с первой попытки, что в целом демонстрирует наличие различий между группами, но попарные сравнения из-за поправок Холма – Бонферрони их выявить не могут (таблица 4).

Таблица 4 – АБ терапия многоводия, абс. число (%)

Показатель	Группа 1 (легкое многоводие, n=51)	Группа 2 (умеренное многоводие, n=27)	Группа 3 (выраженное многоводие, n=45)	p
АБ терапия многоводия	21 (41,2 %)	19 (70,4 %)	41 (91,1 %)	0,0000 ППС: легкое – умеренное (0,0360), легкое – выраженное (0,0000), умеренное – выраженное: (0,0462)
АБ терапия от 2 раз	2 (9,5 %)	9 (47,4 %)	24 (58,5 %)	0,0010 ППС: легкое – умеренное: (0,0246), легкое – выраженное: (0,0008)
Эффективность АБ терапии	3 (14,3 %)	4 (21,1 %)	1 (2,4 %)	0,0335

Примечание: ППС – результаты попарных сравнений (приведены только пары со статистически значимыми различиями (p<0,05), в скобках указаны p-значения для соответствующих пар).

Пациентам с выраженным прогрессирующим многоводием выполнялось АДр, всего 19 (42,2 %) человек. Первая процедура проводилась в сроке беременности 33,1 (32,6;35,6) недель, в 9 (47,3 %) наблюдениях выполнена серия процедур, беременности пролонгированы на 3,9 (1; 5) недель, осложнения не зафиксированы ни в одном из случаев (таблица 5). Результаты нашего исследования сопоставимы с данными систематического обзора и метаанализа Zargarzadeh N. et al. (2025), включающим 7 исследований, посвященных применению АДр для лечения многоводия при одноплодной беременности (всего 390 пациентов). Срок выполнения первой процедуры составил 31,8 недель беременности (95 % ДИ: 31,05–32,65, I^2=71 %), средний объем эвакуированных за одну процедуру ОВ – 1767,4 мл (95 % ДИ: 1328,93–2205,83, I^2=94 %). Средний срок родоразрешения составил 35,96 недель (95 % ДИ: 35,51–36,41, I^2=49 %). Было продемонстрировано, что акушерские осложнения, включая преждевременную отслойку плаценты, хориоамнионит, ПРПО и роды в течение 48 часов после выполнения АДр, наблюдаются редко, что подтверждает относительную безопасность данной процедуры [8].

Таблица 5 – Характеристика амниодренирования, Me (Q1; Q3) или абс. число (%)

Показатель	Всего пациентов (n=19)
Количество процедур	
1	10 (52,6 %)
2	8 (42,1 %)
3	1 (5,3 %)
Срок выполнения первой процедуры, недель беременности	33,1 (32,6; 35,6)
Объем аспирированных ОВ, мл	3500 (1600; 4400)
Промежуток времени от даты первой процедуры до даты родов, недель	3,9 (1; 5)

Для оценки эффективности применения АДр в качестве инструмента пролонгирования беременности в группе выраженного многоводия выделены 2 группы:

группа 3А – беременные, которым выполнялось АДр – 19 человек;

группа 3В – беременные, которым не выполнялось АДр – 26 человек.

Нами установлено, что ПР в группе 3А происходили в сроке 36,3 (35,1; 36,6) недель беременности, что статистически значимо позже, чем в группе 3В – 31 (29,7; 32,7), p=0,003 (таблица 6).

Таблица 6 – Роды в группе амниодренирования, Me (Q1; Q3)

Показатель	Амниодренирование		p
	3А (n=19)	3В (n=26)	
Срок родов, недель беременности	37,4 (36,6; 37,9)	37,6 (33,1; 38,6)	0,654
Преждевременные роды, недель беременности	36,3 (35,1; 36,6)	31 (29,7; 32,7)	0,003
Срочные роды, недель беременности	37,6 (37,4; 38,1)	38,4 (37,6; 38,9)	0,196

При анализе особенностей родоразрешения установлен тренд к более раннему родоразрешению с нарастанием тяжести многоводия (p=0,0025). Родоиндукция выполнена 25 беременным – 5 (9,8 %) в группе 1, 6 (22,2 %) – в группе 2 и 14 (31,1 %) – в группе 3, из них в 23 наблюдениях произошли роды через естественные родовые пути. Беременности

завершились срочными родами в 97 (78,9 %) случаях, 26 (21,1 %) родов произошли преждевременно, операция КС выполнена в 68 (55,3 %) случаях (таблица 7).

Таблица 7 – Срок и метод родоразрешения, Me (Q1; Q3) или абс. число (%)

Показатель	Группа 1 (легкое многоводие, n=51)	Группа 2 (умеренное многоводие, n=27)	Группа 3 (выраженное многоводие, n=45)	p
Срок родоразрешения, недель беременности	38,7 (37,6; 39,4)	38,3 (37,3; 39,4)	37,6 (36,3; 38,4)	0,0025 ППС: легкое – выраженное (0,0024), умеренное – выраженное (0,0499)
Срочные роды	45 (88,2 %)	22 (81,5 %)	30 (66,7 %)	p=0,0331 ППС: легкое – выраженное: 0,0410
Преждевременные роды	6 (11,8 %)	5 (18,5 %)	15 (33,3 %)	
Родоиндукция	5 (9,8 %)	6 (22,2 %)	14 (31,1 %)	p=0,0337 ППС: легкое – выраженное: 0,0326
Роды через естественные родовые пути	24 (47,1 %)	12 (44,4 %)	19 (42,2 %)	0,9196
КС, в том числе:	27 (52,9 %)	15 (55,6 %)	26 (57,8 %)	
плановое	18 (66,7 %)	13 (86,7 %)	17 (65,4 %)	0,3388
экстренное	9 (33,3 %)	2 (13,3 %)	9 (34,6 %)	

Примечание: ППС – результаты попарных сравнений (приведены только пары со статистически значимыми различиями (p<0,05), в скобках указаны p-значения для соответствующих пар).

В структуре показаний к операции КС преобладали рубец матки – 47,1 %, прогрессирующее многоводие – 25,0 %, ВПР и наследственные синдромы плода – 23,5 %, а также внутриутробная гипоксия плода – 19,1 %.

Анализ родов через естественные родовые пути показал, что слабость родовой деятельности развивалась в 3 (15,8 %) наблюдениях с выраженным многоводием и в 1 (4,2 %) – с легким. Послеродовые осложнения отмечены при выраженном многоводии – 5 (26,3 %), при легком и умеренном – 4 (20,8 %) и 2 (16,7 %) соответственно и включали преимущественно послеродовое кровотечение и задержку плаценты и плодных оболочек без кровотечения. Тем не менее нами не выявлено статистически значимых отличий между тремя группами по акушерским осложнениям при родоразрешении через естественные родовые пути (таблица 8).

Таблица 8 – Характеристика родов через естественные родовые пути, абс. число (%)

Показатель	Группа 1 (легкое многоводие, n=24)	Группа 2 (умеренное многоводие, n=12)	Группа 3 (выраженное многоводие, n=19)	p
ПРПО	4 (16,7 %)	2 (16,7 %)	2 (10,5 %)	0,7919
Слабость родовой деятельности	1 (4,2 %)	0 (0 %)	3 (15,8 %)	0,2594
Роды и родоразрешение, осложнившиеся стрессом плода (дистресс)	0 (0 %)	0 (0 %)	1 (5,3 %)	0,5660
Патология пуповины	0 (0 %)	1 (8,3 %)	2 (10,5 %)	0,3081
Акушерские травмы, из них:	10 (41,7 %)	8 (66,7 %)	13 (68,4 %)	0,1534
– угрожающий разрыв или разрыв промежности	9 (37,5 %)	8 (66,7 %)	12 (63,2 %)	0,1331
– разрыв шейки матки	1 (4,2 %)	0 (0 %)	0 (0 %)	1
– разрыв влагалища	0 (0 %)	1 (8,3 %)	1 (5,3 %)	0,3131
Послеродовые осложнения, из них:	5 (20,8 %)	2 (16,7 %)	5 (26,3 %)	0,8389
– послеродовое кровотечение	1 (4,2 %)	0 (0 %)	2 (10,5 %)	0,5915
– задержка плаценты и плодных оболочек без кровотечения	2 (8,3 %)	1 (8,3 %)	3 (15,8 %)	0,8567
– гематометра	0 (0 %)	1 (8,3 %)	0 (0 %)	0,2182
– расхождение швов промежности	1 (4,2 %)	0 (0 %)	0 (0 %)	1
– лохиометра	1 (4,2 %)	0 (0 %)	0 (0 %)	1

Из 123 беременностей 115 завершились живорождением, зарегистрировано 8 случаев антенатальной гибели плода. Не установлено статистически значимых отличий между тремя группами по перинатальным исходам (таблица 9).

Таблица 9 – Характеристика новорожденных, Me (Q1; Q3) или абс. число (%)

Показатель	Группа 1 (легкое многоводие, n=49)	Группа 2 (умеренное многоводие, n=27)	Группа 3 (выраженное многоводие, n=39)	p
Пол новорожденного				
ж	24 (49,0 %)	12 (44,4 %)	20 (51,3 %)	0,8601
м	25 (51,0 %)	15 (55,6 %)	19 (48,7 %)	
Масса тела				
– норма	36 (73,5 %)	20 (74,1 %)	27 (69,2 %)	0,6920
– крупный новорожденный	10 (20,4 %)	5 (18,5 %)	6 (15,4 %)	
– маловесный	3 (6,1 %)	2 (7,4 %)	6 (15,4 %)	
Масса тела, г	3240 (2910;3640)	3220 (2930;3500)	2930 (2520;3350)	0,0379 ППС: легкое – выраженное (0,0403)
Длина тела, см	52 (50; 53)	51 (50; 53)	50 (48; 52)	0,0415
Апгар на 1-й минуте жизни, баллы				
7–9	37 (75,5 %)	19 (70,4 %)	27 (69,2 %)	0,8319
<7 (асфиксия)	12 (24,5 %)	8 (29,6 %)	12 (30,8 %)	
Апгар на 5-й минуте жизни, баллы:				
7–9	41 (83,7 %)	25 (92,6 %)	30 (76,9 %)	0,2618
<7 (асфиксия)	8 (16,3 %)	2 (7,4 %)	9 (23,1 %)	
Перевод на ИВЛ	17 (34,7 %)	13 (48,2 %)	19 (48,7 %)	0,3347 тренд на 3 категории: p=0,1750
Смерть в неонатальном периоде, сутки				
1–6	3 (6,1 %)	2 (7,4 %)	5 (12,8 %)	0,3973
≥7	1 (2,0 %)	3 (11,1 %)	1 (2,6 %)	
Всего	4 (8,2 %)	5 (18,5 %)	6 (15,4 %)	0,3552

Примечание: ППС – результаты попарных сравнений (приведены только пары со статистически значимыми различиями (p<0,05), в скобках указаны p-значения для соответствующих пар).

Тем не менее новорожденным от беременности с умеренным и выраженным многоводием в 13 (48,1 %) и 19 (51,4 %) наблюдениях, соответственно, выполнялась искусственная вентиляция легких (ИВЛ) на этапе родильного зала, при легком многоводии – 17 (34,7 %). Рождение маловесных детей отмечено в группе с выраженным многоводием в 6 (15,4 %) случаях, с легким и умеренным – 3 (6,1 %) и 2 (7,4 %) соответственно. Большинство новорожденных были переведены на 2-й этап выхаживания – 108 (93,9 %), из них 78 (72,2 %) проходили обследование и лечение в отделении анестезиологии и реанимации, 55 (50,9 %) детей переведены для хирургического лечения ВПР в ГУ РНПЦ детской хирургии. Установлены тренды к росту частоты пребывания новорожденных в отделении анестезиологии и реанимации, а также к росту потребности в хирургическом лечении ВПР с нарастанием тяжести многоводия, что на наш взгляд может объясняться

наличием связи между тяжестью ВПР и тяжестью многоводия, p=0,0346 и p=0,0027 соответственно (таблица 10).

Таблица 10 – Маршрутизация новорожденных в неонатальном периоде, абс. число (%)

Показатель	Группа 1 (легкое многоводие, n=49)	Группа 2 (умеренное многоводие, n=27)	Группа 3 (выраженное многоводие, n=39)	p
Выписка домой	5 (10,2 %)	2 (7,4 %)	0 (0 %)	0,1018
Перевод новорожденных на 2 этап выхаживания, из них				
	n=44	n=25	n=39	
Инфекционное отделение	12 (27,3 %)	7 (28,0 %)	10 (25,6 %)	0,9754
Педиатрическое отделение для новорожденных	8 (18,2 %)	4 (16,0 %)	1 (2,6 %)	0,0525
Педиатрическое отделение для детей с перинатальным поражением нервной системы, врожденной и наследственной патологией	0 (0 %)	3 (12,0 %)	0 (0 %)	0,0110
Отделение реанимации	28 (63,6 %)	17 (68,0 %)	33 (84,6 %)	0,0896 тренд: p=0,0346
ГУ РНПЦ детской хирургии	17 (40,5 %)	10 (45,5 %)	28 (71,8 %)	p=0,0130 ППС: легкое – выраженное: 0,0271 тренд: p=0,0027

Примечание: ППС – результаты попарных сравнений (приведены только пары со статистически значимыми различиями (p<0,05), в скобках указаны p-значения для соответствующих пар).

В структуре заболеваний новорожденных преобладали синдром респираторного расстройства и другие респираторные состояния – 18 (15,7 %), инфекция специфичная для перинатального периода неуточненная – 31 (27,0 %), врожденная пневмония – 10 (8,7 %), причем они встречаются в группе исследования статистически значимо чаще, чем в популяции Республики Беларусь 2023 г., p<0,05 (таблица 11).

Таблица 11 – Заболеваемость новорожденных, абс. число (%)

Показатель	Группа исследования (живорожденные из группы исследования, n=115)	Группа сравнения (новорожденные в РБ 2023 год, n=64755)*	p
Инфекция специфичная для перинатального периода, неуточненная	31 (27,0 %)	1933 (3 %)	0
Врожденная пневмония	10 (8,7 %)	2008 (3,1 %)	0,0032
Сепсис	1 (0,9 %)	43 (0,1 %)	0,0751

Продолжение таблицы 11

Показатель	Группа исследования (живорожденные из группы исследования, n=115)	Группа сравнения (новорожденные в РБ 2023 год, n=64755)*	p
Изоиммунизация по АВО-системе	2 (1,7 %)	461 (0,7 %)	0,1984
Травма родовая	5 (4,3 %)	1351 (2,1 %)	0,094

Приложение: * По оперативным данным.

При сравнительном анализе заболеваемости новорожденных по группам многоводия нами не выявлено статистически значимых различий между заболеваниями в неонатальном периоде в группах легкого, умеренного и выраженного многоводия. Показатель ПС в группе исследования составил 146,3±62,5‰, что превышает данный показатель в Республике Беларусь (2023 г.) почти в 40 раз (3,7±0,5‰). Chamberlain et al. (1984) изучали ПС при беременности высокого акушерского риска и показали, что общий показатель ПС в группе с многоводием и с нормальным объемом ОВ был 32,9‰ и 4,65‰ соответственно [9]. С учетом того, что ретроспективную группу в нашем исследовании составили беременные с многоводием, обусловленным ВПР и наследственными синдромами плода, и популяционная частота ВПР при многоводии, согласно литературным данным, составляет 8–45 % [2, 3, 10], наши результаты можно считать сопоставимыми с вышеуказанными данными.

Заключение

1. Выраженное многоводие характеризуется более ранней манифестацией и прогрессирующим характером течения, по сравнению с легким и умеренным ($p<0,05$).
2. АБ терапия многоводия, обусловленного наследственными и врожденными заболеваниями плода, имеет низкую эффективность независимо от кратности ее проведения.
3. Амниодренирование следует считать эффективным и безопасным методом лечения выраженного прогрессирующего многоводия, в том числе эффективным инструментом пролонгирования беременности ($p=0,003$).
4. Нарастание тяжести многоводия характеризуется трендом к более раннему родоразрешению, что может объясняться программированным подходом к ведению родов высокого риска, а также развившимися осложнениями, ассоциированными с многоводием, такими как преждевременная отслойка плаценты, ПРПО, антенатальная гибель плода ($p=0,0025$).
5. Большинство новорожденных из группы исследования (93,9 %) проходили обследование и лечение на 2-м этапе выхаживания, из них 50,9 % детей переведены для хирургического лечения ВПР в ГУ РНПЦ детской хирургии. Установлены тренды к росту частоты пребывания новорожденных в отделении анестезиологии и реанимации, а также к росту потребности в хирургическом лечении ВПР с нарастанием тяжести многоводия ($p=0,0346$ и $p=0,0027$ соответственно).
6. Структура заболеваемости новорожденных в нашей группе исследования представлена преимущественно синдромом респираторного расстройства и другими респираторными состояниями, удельный вес которых составил 15,7 %, инфекция специфичная для перинатального периода неуточненная – 27,0 %, врожденная пневмония – 8,7 %, причем указанные заболевания встречались в нашей группе новорожденных статистически значимо чаще, чем в популяции Республики Беларусь 2023 г. ($p<0,05$). Показатель ПС в группе исследования составил 146,3±62,5‰, что превышает данный показатель в Республике Беларусь за 2023 г. почти в 40 раз (3,7±0,5‰).

Литература

1. Муминова, Г.Ш. Акушерские и перинатальные исходы у беременных с многоводием / Г.Ш. Муминова, Д.А. Аюпова, З.А. Муминова // Журн. теорет. и клин. медицины. – 2021. – № 3. – С. 105–108.

2. Hwang, D.S. Polyhydramnios [Electronic resource] / D.S. Hwang, H. Mahdy // StatPearls. – Treasure Island: StatPearls Publishing, 2023. – Mode of access: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK562140. – Date of access: 11.09.2023.

3. Sandlin, A. Clinical relevance of sonographically estimated amniotic fluid volume: polyhydramnios / A.T. Sandlin, S.P. Chauhan, E.F. Magann // J. of Ultrasound Med. – 2013. – Vol. 32. – № 5. – P. 851–863.

4. Dashe, J.S. SMFM Consult Series #46: Evaluation and management of polyhydramnios / J.S. Dashe, E.K. Pressman, J.U. Hibbard; Society for Maternal-Fetal Medicine (SMFM) // Am. J. of Obstet. and Gynecol. – 2018. – Vol. 219. – № 4. – P. B2–B8.

5. Карбанович, В.О. Врожденные и наследственные заболевания плода при многоводии / В.О. Карбанович, О.В. Прибушеня // Репродуктив. здоровье. Вост. Европа. – 2024. – Т. 14. – № 3. – С. 327–337.

6. Мудров, В.А. Особенности определения объема околоплодных вод на современном этапе / В.А. Мудров, М.Н. Мочалова, А.А. Мудров // Журн. акушерства и жен. болезней. – 2018. – Т. 67. – № 5. – С. 74–84.

7. Сидоренко, В.Н. Современный взгляд на этиопатогенез маловодия и многоводия и пути их решения при многоводии инфекционной природы / В.Н. Сидоренко, В.Ю. Бугров, С.К. Клецкий, И.В. Сахаров // Медицинские новости. – 2018. – № 4. – С. 53–57.

8. Zargarzadeh, N. Amnioreduction safety in singleton pregnancies; systematic review and meta-analysis / N. Zargarzadeh, M. Haddadi, M. Abiad [et al.] // Journal of Perinatal Medicine. – 2025. – Vol. 53. – № 6. – P. 749–755. – https://doi.org/10.1016/s0029-7844(02)02013-6.

9. Chamberlain P.F. Ultrasound evaluation of amniotic fluid volume. II. The relationship of increased amniotic fluid volume to perinatal outcome / P.F. Chamberlain, F.A. Manning, I. Morrison, C.R. Harman, I.R. Lange // Am J Obstet Gynecol. – 1984. – Vol. 150. – Iss. 3. – P. 250–254.

10. Dashe, J.S. Hydramnios: anomaly prevalence and sonographic detection / J.S. Dashe, D.D. McIntire, R.M. Ramus [et al.] // Obstetrics and Gynecology. – 2002. – Vol. 100. – № 1. – P. 134–139. – https://doi.org/10.1016/s0029-7844(02)02013-6.

PREGNANCY OUTCOMES IN POLYHYDRAMNIOS CAUSED BY FETAL CONGENITAL AND HEREDITARY DISEASES

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

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

Analysis of retrospective data for the period 2010–2022 was conducted using information obtained from the databases of the State Institution «Republican Scientific and Practical Center «Mother and Child». We analyzed data from singleton pregnancies; polyhydramnios was revealed in 2,380 (5,2 %) cases. We've analyzed the main characteristics of polyhydramnios, such as gestational age at manifestation, course and severity of polyhydramnios, and the results of performed treatment. Antibiotics were administered to 81 (65,9 %) pregnant women, the effect of antibiotic therapy was achieved in 8 (9,9 %) cases. Amnioreduction was performed in 19 (42,2 %) patients with severe progressing polyhydramnios. The efficacy of amnioreduction as a tool for prolonging pregnancy was assessed. Of the 123 pregnancies, 115 resulted in live births, and 8 cases of intrauterine fetal demise were registered. Most newborns 108 (93,9 %) were transferred to the second stage of care, 78 (72,2 %) were treated in the anesthesiology and intensive care unit, 55 (50,9 %) newborns were transferred for surgical treatment of congenital malformations at the State Institution «Republican Scientific and Practical Center of Pediatric surgery».

Keywords: pregnancy, congenital malformations, hereditary diseases, polyhydramnios, amniodrainage, amnioreduction.

Поступила 30.09.2025

УДК 57.08:005.6
https://doi.org/10.63030/2307-4795/2025.18.G.06

ОРГАНИЗАЦИОННЫЕ И ПРАВОВЫЕ ОСНОВЫ ФОРМИРОВАНИЯ БИОРЕСУРСНЫХ КОЛЛЕКЦИЙ БИОЛОГИЧЕСКИХ ОБРАЗЦОВ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

Котова С.А., Субоч К.В., Прибушеня О.В.

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

Резюме. В обзоре рассмотрены ключевые аспекты формирования биоресурсных коллекций, необходимых для качественных медицинских исследований. Особое внимание уделено требованиям к содержанию сопровождающей информации о биологических образцах, а также вопросу соблюдения этико-правовых норм, включая защиту персональных и генетических данных. Рассмотрены международные документы, определяющие принципы сбора, обработки и хранения биологических образцов. Подчеркивается важность информированного согласия и функционирования независимых комитетов по этике.

Ключевые слова: биоресурсные коллекции, генетические данные, информированное согласие, этическое и правовое регулирование.

Введение. Одними из основных условий проведения исследований и разработок в области медицинской диагностики является формирование коллекции биологических образцов пациентов, отобранных по конкретным характеристикам. От того, насколько грамотно организованы работы по формированию коллекций биологических материалов, зависит успешность и качество выполненных на их основе разработок. Критерии и принципы включения/исключения пациентов в исследование определяются прежде всего целями и задачами планируемой разработки. Важно, чтобы при формировании таких специализированных коллекций было обеспечено их соответствие международным стандартам. Это позволит в дальнейшем проводить научные исследования в рамках международных проектов и уверенно планировать будущие изыскания, а также дает возможность их успешно интегрировать в централизованную биоресурсную коллекцию (биобанк) организации здравоохранения, объединяющую в себе разные типы образцов по различным заболеваниям. Именно на базе таких локальных коллекций, собранных в ходе научно-исследовательских работ, в мире постепенно развивался процесс организации биобанков [1].

Критерии для биологических образцов, включаемых в коллекции, должны определять: подбор образцов для исследования по конкретным характеристикам, количество и качество образцов, тип образцов, форматы пробоподготовки, ассоциированные с образцами данные, процедуру забора материала, организацию его хранения, представленность этиологических форм изучаемого заболевания, требования к параметрам и характеристикам образцов в зависимости от предназначения и целевого исследования. В конечном итоге правильно сформированная коллекция способна обеспечить достоверность и надежность данных об образцах, контроль их качества и аннотирования. Также должны быть выработаны критерии для сопроводительной информации о биологических образцах и разработана регламентирующая документация, определяющая условия депонирования, хранения и выдачи образцов, пополнения, обновления и ведения коллекции (паспорт коллекции, положение и регламент доступа к коллекции, стандартная операционная процедура по хранению и поддержанию коллекции), определены имущественные права на коллекцию. Для повышения интереса к коллекции со стороны заинтересованных участников должна быть разработана и применяться тщательная система описания образцов, включающая данные о пациентах, биологический материал которых включен в коллекционный фонд биоматериалов.

Цель работы – изучить организационные и правовые вопросы формирования коллекций биоматериалов.

Материалы и методы исследования. Анализ литературы, касающейся этапов сбора образцов биологического материала и вопросов формирования и правового регулирования в области биоресурсных коллекций.

Результаты и обсуждение. Предварительный этап организации сбора образцов биологического материала включает разработку протокола анамнестического анкетного исследования, формы информированного согласия, выработку критериев для включения пациентов в исследование и требований к отбору биологических образцов. Существуют разные типы биобанков: клинические, популяционные и смешанные. Клинические биобанки, или так называемые болезнь-ориентированные биобанки, включают коллекции биологического материала из клинических исследований «случай – контроль» [2]. Создание качественного и репрезентативного биобанка основано на строгом соблюдении принципов отбора образцов в популяциях, протоколов выделения ДНК, контроля ее качества, хранения и учета биологических образцов. С этой целью в настоящее время разработаны и утверждены стандарты в отношении забора и хранения биологических образцов [3]. На современном этапе развития биоколлекции нацелены на количество, качество, детальную характеристику образцов и непосредственное вовлечение заинтересованных участников. Для регулирования их работы созданы организации – Международное общество биологических репозиториев (ISBER) [4], Европейское и ближневосточное общество по биоконсервации и биобанкам (ESBB) [5, 6] и другие. В США правительственные и профессиональные учреждения и организации, такие как Американская ассоциация тканевых банков (AATB), Американская ассоциация банков крови, Международный Красный Крест предоставляют некоторые рекомендации для стандартных рабочих процедур [7].

Из всех отмеченных принципов создания биоколлекций детальное описание происхождения образцов является самым важным, поскольку от полноты этих сведений зависит успех решаемых научных, медицинских и иных задач. Требования к содержанию сопровождающей информации о биологических образцах определяются прежде всего назначением биоколлекций. Так, например, сопроводительная информация биологических образцов биобанка Томского НИМЦ (НИИ медицинской генетики Томского НИМЦ) содержит следующие данные: 1) демографические данные об индивиде (Ф.И.О., пол, национальность, национальность родителей, место рождения, место жительства, семейный статус и т. д.): 2) семейные данные (сведения о родителях, сведения о потомках); 3) фенотипическое описание индивида (здоровый (больной); клинико-анамнестические данные; результаты лабораторных и инструментальных исследований); 4) информацию относительно этических вопросов, связанных с возможностью использования биологических образцов в научных исследованиях (информированные согласия индивидов на исследование с использованием их биологического материала); 5) методические особенности работы с биологическими образцами (метод выделения образца ДНК, концентрация, качество, объем образца и т. д.); 6) описание результатов генетического исследования (результаты генотипирования, секвенирования и т .д.). В биобанке Томского НИМЦ наряду с образцами ДНК индивидов с различными патологиями, хранится также ДНК здоровых индивидов популяций Восточной, Западной Сибири и Средней Азии [8].

Важным аспектом при создании биоколлекций являются этические и правовые вопросы получения биологических образцов и защиты персональных данных пациентов – доноров биобанка. Проблемой этического и правового регулирования генетического тестирования занимается Независимая экспертная группа Европейской комиссии ЕС, а также ЮНЕСКО. Принятые этими организациями документы играют важную роль в определении норм и правил генетических исследований. Генеральной конференцией ЮНЕСКО на 32-й сессии 16 октября 2003 года была принята Международная декларация о генетических данных человека (далее – Декларация), в которой сформулированы принципы, которыми следует руководствоваться государствам при разработке своего законодательства и политики в вопросах сбора, обработки, использовании и хранения генетических данных человека. В Декларации заложены основы для разработки

заинтересованными организациями руководящих принципов, касающихся надлежащей практики в области сбора и хранения биологических образцов, обработки персональных данных [9, 10].

В Декларации приняты следующие отдельные определения: генетические данные человека – «информация о наследуемых характеристиках отдельных лиц, полученная путем анализа нуклеиновых кислот или путем иного научного анализа»; согласие – «любое свободно данное, конкретное, информированное и ясно выраженное согласие отдельного лица на сбор, обработку, использование и хранение его генетических данных»; биологические образцы – «любой образец биологического материала (например крови, кожи и костных клеток или плазмы крови), в котором присутствуют нуклеиновые кислоты и который отражает генетическую конституцию, характерную для того или иного человека»; генетическое исследование популяций – «исследование, цель которого состоит в том, чтобы понять природу и степень генетических различий между популяциями или людьми из одной группы и/или между людьми из различных групп».

Основополагающие принципы в области формирования биоресурсных коллекций изложены в ст. 5 и ст. 6 Декларации. В соответствии со ст. 5 Декларации генетические данные человека и протеомные данные человека могут собираться, обрабатываться, использоваться и храниться только в следующих целях:

1) диагностики и оказания медико-санитарной помощи, включая проведение обследований и прогностическое тестирование;

2) проведения медицинских, включая эпидемиологические, и других научных исследований, в особенности генетических исследований популяций, а также антропологических и археологических исследований, далее именуемых «медицинские и научные исследования»;

3) судебной медицины и судопроизводства по гражданским, уголовным и иным делам или в любых других целях, не противоречащих Всеобщей декларации о геноме человека и правах человека и международному праву в области прав человека.

В ст. 6 Декларации изложены требования к процедуре сбора, обработки и хранения генетических данных. Они состоят в необходимости их осуществления на основе прозрачных и приемлемых с этической точки зрения процедур; обязательном предоставлении лицу, от которого предполагается их получить ясной, сбалансированной, адекватной и соответствующей информации без какого-либо побуждения в виде финансовых или других личных выгод; процедуре получения генетических данных должно предшествовать свободное, информированное и ясно выраженное согласие пациента. Предоставляемая информация, наряду с предоставлением других необходимых сведений, должна содержать указание целей получения биологических образцов, использования и хранения генетических данных человека. В ней соответствующему лицу должно также сообщаться, что оно может отозвать свое согласие без какого-либо принуждения и что это не повлечет за собой для такого лица неблагоприятных последствий или наказаний. Документально согласие оформляется в виде Информированного согласия.

Информированное согласие (ИС) – процесс добровольного подтверждения пациентом его согласия участвовать в том или ином исследовании после того, как он был ознакомлен со всеми его аспектами. ИС документируется с помощью подписанной и датированной формы. Форма ИС в клинической практике должна включать объяснение пациентам следующих основных элементов: целей тестирования; точности теста (возможности ложноположительных/ложноотрицательных результатов); характера информации, которая им будет предоставлена, и в какой момент исследований они получат эту информацию; возможности получения информации о себе или членах семьи; вероятности того, что информация о них может стать известной другим членам их семьи; возможности того, что информация, которую они узнают или которая станет известной в результате исследования, может негативно сказаться на их дальнейшей жизни; гарантий сохранения конфиденциальности (могут или не могут быть предоставлены); применимости тестирования для пациента и его семьи.

С целью соблюдения этических и правовых вопросов сбора, обработки и хранения генетических данных, их соответствия нормам Международной декларации на

национальном, региональном, местном или учрежденческом уровнях формируются независимые, многодисциплинарные и действующие на принципах плюрализма комитеты или комиссии по этике. Их задачами являются: проведение независимой экспертизы документов исследований; независимая оценка безопасности и соблюдения прав человека на стадиях планирования и проведения исследования; оценка соответствия программы клинического исследования стандартам надлежащей клинической и научной практики, а также квалификации исследователей и техническому оснащению организации здравоохранения, проводящей данное исследование; оценка соблюдения международных и национальных этических норм при проведении клинических исследований; участие в разработке документов.

Заключение. Правильная организация и соблюдение международных требований к процедуре формирования биологических коллекций обеспечивает: 1) защиту прав и интересов доноров благодаря соблюдению этико-правовых норм (наличие добровольного информированного согласия и одобрения этического комитета); 2) высокое качество предоставляемого материала за счет контроля процессов получения, перемещения, характеристики образцов, систематизации и соблюдения условий хранения; 3) полноту информации об образцах коллекций (за счет подробного анкетирования и систематизации собранных результатов обследования пациентов). Все это делает биологические коллекции ценным ресурсом для фундаментальных и прикладных исследований в медицинской генетике и других областях.

Работа выполнена при финансовой поддержке Белорусского Республиканского Фонда Фундаментальных Исследований (договор №М25КИ-040 от 06.02.2025).

Литература

1. Кособокова, Е.Н. Биоресурсные коллекции: алгоритмы формирования и функционирования, фундаментальная и прикладная значимость (на примере НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина) / Е.Н. Кособокова, Н.А. Калинина, М.А. Барышникова [и др.] // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2023;22(11):3654. – https://doi.org/10.15829/1728-8800-2023-3654

2. . Asslaber, M. Biobanks: transnational, European and global networks / M. Asslaber, K. Zatloukal // Brief. Funct. GenomicsProteomic. – 2007. – V. 6 (3). – P. 193–201.

3. Biorepository standards and protocols for collecting, processing, and storing human tissues. // Methods Mol. Biol. – 2008. – V. 441. – P. 193–220.

4. International Society for Biological and Environmental Repositories [Электронный ресурс]: ISBER: [сайт]. – Режим доступа: https://www.isber.org/page/BPR.

5. European, Middle Eastern & African Society for Biopreservation and Biobanking [Электронный ресурс]: ESBB: [сайт]. – Режим доступа: https://esbb.org/.

6. Lawlor, R.T. European, Middle Eastern, and African Society for Biopreservation and Biobanking (ESBB). 2012 Conference Session on Biobanking in Emerging Countries / R.T. Lawlor [et al.] // Biopreservation and Biobanking. – 2021. – V. 11. – № 3. – P. 176–181. – https://doi.org/10.1089/bio.2013.0017.

7. Миронов, А.С. Банки тканей. Мировой опыт. История развития и современные подходы / А.С. Миронов, Н.В. Боровкова, М.С. Макаров, И.Н. Пономарев, Ю.В. Андреев // Трансплантология. – 2021. – № 13(1). – С. 49–62. – https://doi.org/10.23873/2074-0506-2021-13-1-49-62.

8. Буйкин, С.В. Базы данных коллекций биологического материала: организация сопроводительной информации / С.В. Буйкин [и др.] // Бюллетень сибирской медицины. – 2012. – № 1. – Р. 111–120.

9. European Committee. Independent expert group. 25 recommendations in ethics, legal and social consequence of genetic testing. – Luxembourg: Department of official publications of EC. – 2004. – 26 p.

10. Международная декларация о генетических данных человека. Организация Объединенных Наций по вопросам образования, науки и культуры Отдел этики науки и технологии. – 2005. – UNESCO. –16 с.

ORGANIZATIONAL AND LEGAL FRAMEWORK FOR CREATING BIORESOURCE COLLECTIONS OF BIOLOGICAL SAMPLES (LITERATURE REVIEW)

Kotova S.A., Suboch K.V., Pribushenya O.V.

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

This review examines key aspects of creating collections of patient biological samples necessary for high-quality medical research. Particular attention is paid to the requirements for the content of accompanying information about biological samples, as well as compliance with ethical and legal standards, including the protection of personal and genetic data. International documents defining the principles of collecting, processing and storing biological samples are reviewed. The importance of informed consent and the functioning of independent ethics committees is emphasized.

Keywords: bioresource collections, genetic data, informed consent, ethical and legal regulation.

Поступила 30.09.2025

УДК 616.34-007-053.31(476)
https://doi.org/10.63030/2307-4795/2025.18.G.07

АНАЛИЗ ПОПУЛЯЦИОННОЙ ЧАСТОТЫ ВРОЖДЕННЫХ ПОРОКОВ РАЗВИТИЯ ЖКТ У НОВОРОЖДЕННЫХ В РЕСПУБЛИКЕ БЕЛАРУСЬ

Лазаревич А.А.[1], Бовтюк Н.Я.[2]

[1] Государственное учреждение «Республиканский научно-практический центр «Мать и дитя», [2] Белорусский государственный медицинский университет, г. Минск, Республика Беларусь

Резюме. Популяционная частота врожденных пороков развития желудочно-кишечного тракта (ВПР ЖКТ) в Республике Беларусь (РБ) составила 10,7 на 10 000 новорожденных. При исследовании исходов беременностей зарегистрирован рост доли прерванных случаев пороков развития (ПР) ЖКТ с 28,8 % в 2014 г. до 52,1 % в 2023 г. Данный факт позволяет утверждать о значительном улучшении качества пренатальной диагностики и уменьшении срока гестации на момент выявления ПР ЖКТ (до 22 недель) у плода в РБ. Наиболее частыми ВПР ЖКТ среди живорожденных явились ПР толстого кишечника и ануса (36,2 %), что может свидетельствовать о сложности пренатальной диагностики этой группы пороков до 22 недель гестации. В основном аноректальные пороки диагностируются постнатально, несмотря на то что 27,4 % из них входят в состав множественных ВПР (МВПР). ПР пищевода/желудка регистрировались в 30,8 % случаев, ПР двенадцатиперстной кишки и тонкого кишечника – в 24,2 % случаев. Средний вес новорожденных составил 2890 гр. 30,8 % детей имели вес ниже 2500 гр., в том числе экстремально низкую и очень низкую массу тела имели 6 % живорожденных, из них умерло 23 %, из которых 87,5 % имели МВПР и хромосомную патологию. Низкая масса тела наблюдалась у 25 % детей, из них умерло 10,8 %. 69 % умерших пробандов с низкой массой тела имели МВПР, в том числе 25 % – хромосомную патологию.

Ключевые слова: врожденные пороки желудочно-кишечного тракта, популяционная частота.

Введение. Одними из часто встречающихся и наиболее сложными для диагностики ВПР являются ВПР ЖКТ. К ним относятся стенозы, атрезии, удвоения пищевода, тонкого и толстого кишечника, аноректальные пороки, аномальное положение органов ЖКТ, различные виды ВПР поджелудочной железы и др. Каждая нозологическая форма порока ЖКТ может быть изолированной, однако в 30–50 % случаев она сочетаться с другими врожденными аномалиями [1]. Популяционная частота и структура ВПР ЖКТ в целом и по отдельным нозологическим формам достоверно неизвестна. ВПР ЖКТ нередко являются проявлением хромосомных болезней (ХБ) и генных синдромов, поэтому структура ВПР ЖКТ, диагностируемая пренатально у плодов в 1 и 2 триместрах беременности, значительно отличается от нозологических форм, диагностируемых постнатально у новорожденных. В то же время не ясно, имеется ли корреляция между отдельными видами пороков ЖКТ и определенными наследственными синдромами [1, 2]. Этиологическая гетерогенность пороков ЖКТ осложняет диагностику, консультирование, лечение, требуя во многих случаях знания клинических проявлений значительного числа наследственных синдромов и ассоциаций, компонентом которых могут быть исследуемые пороки.

Материалы и методы. Популяционная частота ВПР ЖКТ определялась по базе данных Белорусского регистра врожденных ВПР, который функционирует с 1979 года и охватывает всю территорию республики.

Количество родов и новорожденных за исследуемый период уточнялись по данным Министерства статистики и анализа Республики Беларусь (РБ).

Спектр ПР ЖКТ, выявляемых у живорожденных, мертворожденных и абортированных плодов в 1 и 2 триместрах беременности оценивался по историям родов, генетическим картам пробандов с ПР ЖКТ, протоколам вскрытия мертворожденных, умерших и абортированных по медицинским показаниям плодов с верифицированными диагнозами ПР ЖКТ [1].

Для статистического анализа полученных данных использовались следующие методы: для проверки характера полученных данных использовали критерий нормальности Колмогорова – Смирнова. Количественные данные представлены в виде среднего ±стандартное отклонение или процентильном диапазоне. Для сравнения количественных данных использовали критерий Стьюдента, Манна – Уитни. Достоверная статистическая значимость считалась при $p \leq 0,05$.

Результаты и обсуждение. За 10 летний период (2014–2023) в РБ было зарегистрировано 1063 случая ПР ЖКТ. Популяционная частота ПР ЖКТ в РБ составила 10,7 на 10 000 новорожденных [1]. Динамика ПЧ за исследуемые годы в РБ представлена на рисунке 1.



Рисунок 1 – Динамика популяционной частоты (на 10 000 новорожденных) ПР ЖКТ в Республике Беларусь в период с 2014 по 2023 годы

Согласно графику, в республике в последние несколько лет отмечается незначительная тенденция к росту частоты ПР ЖКТ.

При сравнении популяционных частот ПР ЖКТ в РБ со станами Европы (по данным Европейской сети популяционных регистров врожденных аномалий EUROCAT), представленных на рисунке 2, установлено, что в европейском регионе ПР ЖКТ встречаются чаще, что может быть связано с различиями учета по возрастным категориям.

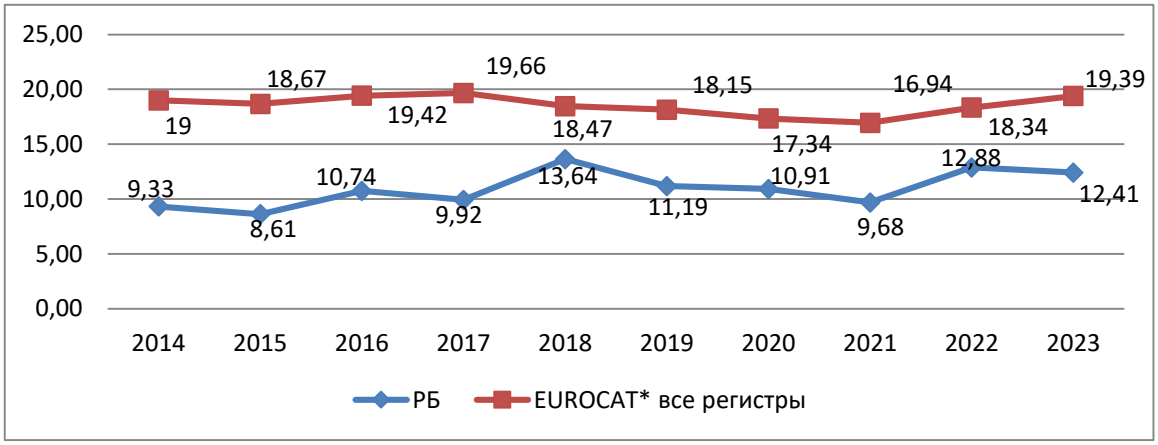


Рисунок 2 – Сравнение популяционной частоты (на 10 000 новорожденных) ПР ЖКТ в Республике Беларусь и странах Европы в период с 2014 по 2023 годы

При исследовании исходов беременностей, показанном на рисунке 3, зарегистрирован рост доли прерванных случаев ПР ЖКТ с 28,8 % в 2014 г. до 52,1 % в 2023 г. Что позволяет утверждать о значительном улучшении качества пренатальной диагностики и уменьшении срока гестации на момент выявления ПР ЖКТ (до 22 недель) у плода в РБ [1].



Рисунок 3 – Процентное распределение ПР ЖКТ по исходам беременностей в Республике Беларусь за период с 2014 по 2024 годы

Спектр нозологических групп ПР ЖКТ в РБ представлен на рисунке 4.

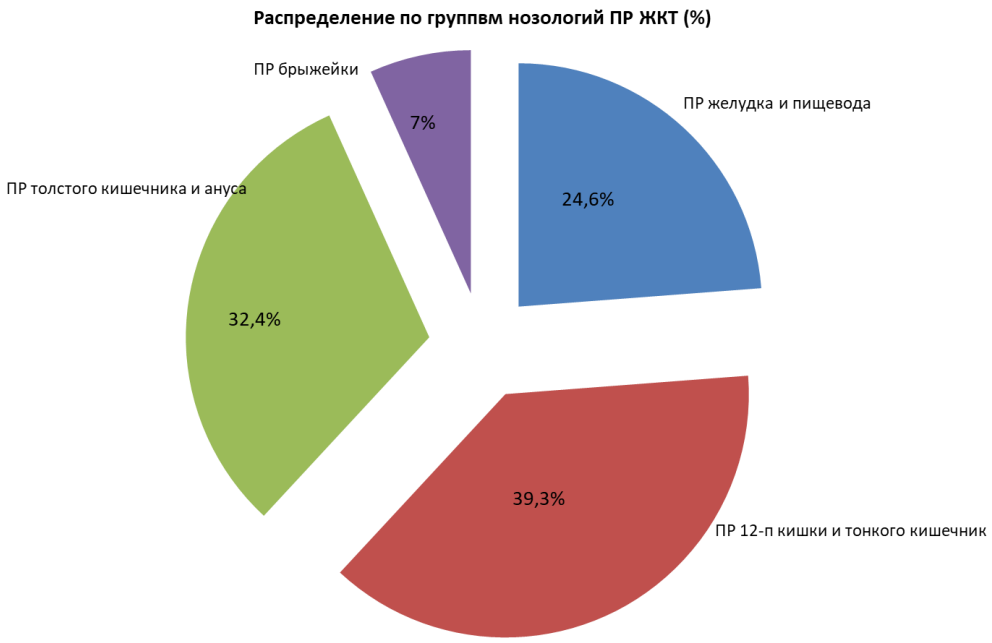


Рисунок 4 – Процентное распределение по нозологическим группам ПР ЖКТ в Республике Беларусь за период с 2014 по 2024 годы

В общей группе (все исходы) наиболее частыми в РБ являются ПР двенадцатиперстной кишки и тонкого кишечника (39,3 %), ПР толстого кишечника и ануса (32,4 %), пороки пищевода и желудка (24,6 %) [1].

В общей группе средний возраст матерей составил 29,9±5,47 лет (N=1030), отцов – 32,4±6,67 лет (N=929), что не отличается от популяционных данных (средний возраст женщин при рождении ребенка в РБ за 2014–2024 гг. составляет 29,5 лет).

В группе изолированных ПР ЖКТ средний возраст матерей составил 28,97±4,77 лет (N=444), возраст отцов – 31,4±6,74 лет (N=390).

В группе МВПР средний возраст матерей составил 30,7±5,58 лет (N=420), отцов – 33,01±6,45 лет (N=540). Матери и отцы в этой группе достоверно старше по сравнению с группой изолированных пороков (U-м=65436,0; U-о=58500,0 $p<0,001$), что может свидетельствовать о значительном вкладе хромосомной и генной патологии с аутосомно-доминантным типом наследования в структуру МВПР ЖКТ.

При расчете соотношения полов пробандов с ПР ЖКТ установлено, что в общей группе наблюдается превышение количества пробандов мужского пола над женским. Пробанды мужского пола составляют 54,7 % выборки (N=563), женского – 45,3 % (N=466). Соотношение полов (м:ж) составило 1,21:1. Это соответствует индексу маскулинности 1208, что выше естественного соотношения при рождении (1050–1070 мальчиков на 1000 девочек). Данный факт может указывать на вклад генной патологии, сцепленной с полом, в структуру ПР ЖКТ.

Анализ спектра и частот нозологий ПР ЖКТ проведен на основе уточненных диагнозов отдельно среди живорожденных.

Частота ПР ЖКТ среди живорожденных в Республике Беларусь составила 6,1 на 10 000 новорожденных. Динамика частот ПР ЖКТ среди живорожденных за исследуемые годы в РБ представлена на рисунке 5.



Рисунок 5 – Динамика частот (на 10 000 новорожденных) ПР ЖКТ среди живорожденных в Республике Беларусь в период с 2014 по 2023 годы

Несмотря на общую тенденцию снижения рождаемости в РБ в последние несколько лет, отмечается рост ПР ЖКТ у живорожденных, что требует внимания специалистов здравоохранения к сложившейся ситуации.

В таблице 1 приведены группы нозологий ПР ЖКТ, установленные у живорожденных, представлена доля в общей структуре, соотношение полов.

Таблица 1 – Нозологические формы ПР ЖКТ, установленные у живорожденных

Нозологическая группа ПР ЖКТ	Всего N (%)	Изолированные N (%)	В составе МВПР N (%)	Соотношение полов (м:ж)
ПР пищевода/желудка	190 (30,8 %)	114 (60 %)	76 (40 %)	1,2:1
ПР 12 п кишки и тонкого кишечника	149 (24,2 %)	110 (73,8 %)	39 (26,2 %)	1:1
ПР толстого кишечника и ануса	223 (36,2 %)	162 (72,6 %)	61 (27,4 %)	1,25:1
ПР брыжейки	14 (2,3 %)	5 (35,7 %)	9 (64,3 %)	1,8:1
ПР поджелудочной железы	11 (1,8 %)	3 (27,3 %)	8 (72,7 %)	1:2,7
Прочие (аплазия, удвоение кишечника, неуточненные)	29 (4,7 %)	17 (58,6 %)	12 (41,4 %)	1,6:1
Итого	616 (100 %)	411 (66,7 %)	205 (33,3 %)	1,16:1

Как видно из таблицы 1 и на рисунке 6, наиболее частыми ПР ЖКТ среди живорожденных явились ПР толстого кишечника и ануса (36,2 %), что может свидетельствовать о сложности пренатальной диагностики этой группы пороков до 22 недель гестации. В основном аноректальные пороки диагностируются постнатально, несмотря на то что 27,4 % из них входили в состав МВПР.

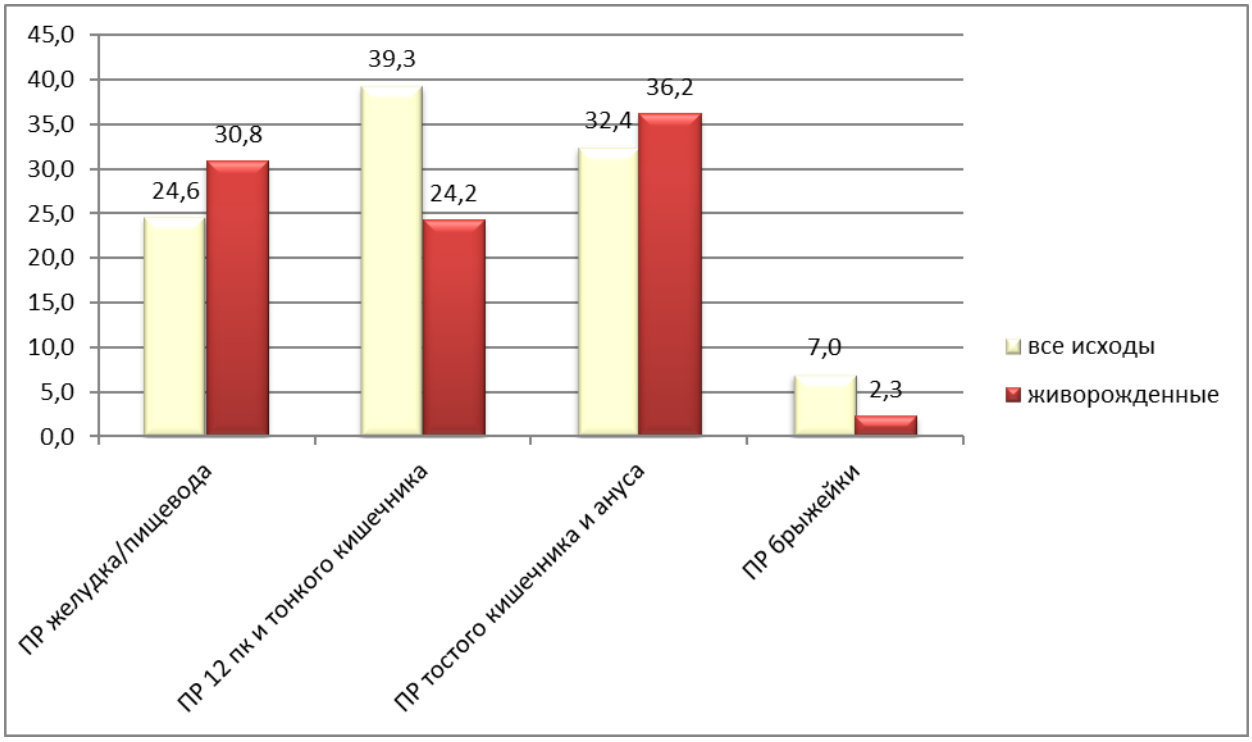


Рисунок 5 – Сравнение нозологических групп ВПР ЖКТ, диагностируемых постнатально у живорожденных с ПР ЖКТ, установленных среди всех исходов

Аноректальные пороки в состав МВПР наиболее часто сочетались с врожденными пороками сердца (36,6 %), почек (31 %), конечностей (19 %), расщелинами губы и неба (10,3 %), пороками половых органов (8,6 %) случаев.

В большинстве случаев диагноз устанавливается в родильном доме в течение первых суток после рождения, однако в случаях аноректальных пороков со свищом на промежность диагноз может устанавливаться в первые 1–3 года, что свидетельствует об отсутствии настороженности в диагностике аноректальных пороков со стороны неонатологов. Наиболее частое количество диагностических ошибок отмечено у детей с ректопромежностным свищом [4].

У большинства новорожденных (90 %) выполнялась трехэтапная коррекция (аноректопластика с наложением превентивной колостомы), у 10 % – одноэтапная заднесагиттальная проктопластика.

В группе новорожденных с ПР ЖКТ вес при рождении был известен у 594 пробандов. Средний вес новорожденных составил 2890 гр. Это индикатор того, что в выборке присутствует значительное количество детей с низкой массой тела.

Так, 30,8 % детей (183/594) в выборке имели вес ниже 2500 гр., из них: экстремально низкая (до 1000 гр.) и очень низкая масса тела (1000–1500 гр.) отмечена у 6 % детей (35/594). Из них умерло 23 % (8/35). Данные о сроке гестации и диагнозе умерших пробандов с экстремально низкой и очень низкой массой тела представлены в таблице 2. Как видно из таблицы 2, 87,5 % (7/8) умерших пробандов с экстремально и очень низкой массой тела имели МВПР, в том числе хромосомную патологию.

Таблица 2 – Данные о сроке гестации и диагнозе умерших пробандов с экстремально низкой и очень низкой массой тела

Пол пробанда	Срок гестации на момент родов, недель	Масса при рождении, гр	Диагноз
Мужской	33	1490	МВПР: ВПС, ОАП, гипоплазия аорты, коарктация дуги аорты, незавершенный поворот кишечника
Женский	27	650	Атрезия пищевода

Продолжение таблицы 2

Пол пробанда	Срок гестации на момент родов, недель	Масса при рождении, гр	Диагноз
Женский	34	1300	МВПР: агенезия мозолистого тела, атрезия ануса, аплазия почки, добавочное поясничное ребро
Мужской	30	1210	МВПР: ВПС: двустворчатый клапан аорты, незавершенный поворот кишечника, атрезия желчных протоков, прочие аномалии развития почек
Женский	27	950	МВПР: незавершенный поворот кишечника, общая брыжейка, кольцевидная поджелудочная железа
Мужской	29	1140	Гастросхиз, атрезия тощей кишки
Мужской	35	1260	ХБ: синдром Эдвардса: ВПС: ДМЖП, ДМПП, ГЛОС, атрезия пищевода 3 тип
Женский	32	1400	ХБ: синдром Дауна, ВПС: ДМПП, атрезия 12-п кишки 1 тип мембранозная форма

Примечание: АВК – атриовентрикулярная коммуникация, ВПС – врожденный порок сердца, ГЛОС – гипоплазия левых отделов сердца, ДМП(Ж)П – дефект межпредсердной (межжелудочковой) перегородки, МВПР – множественные врожденные пороки развития, ОАП – открытый артериальный проток, ХБ – хромосомная болезнь.

Низкая масса тела (1500–2500 гр.) наблюдалась у 25 % детей (148/594), из них умерло 10,8 % (16/148). Данные о сроке гестации и диагнозе пробандов с низкой массой тела представлены в таблице 3, где отмечено, что 69 % (11/16) умерших пробандов с низкой массой тела имели МВПР, в том числе 25 % (4/16) – хромосомную патологию.

Таблица 3 – Данные о сроке гестации и диагнозе умерших пробандов с низкой массой тела

Пол пробанда	Срок гестации на момент родов, недель	Масса при рождении, гр	Диагноз
Женский	35	1840	МВПР: ДМЖП, ДМПП, атрезия пищевода, атрезия ануса, гидронефроз
Мужской	34	2400	Атрезия прямой кишки
Женский	31	1500	МВПР: гидроцефалия, атрезия носовых ходов, ДМЖП, кольцевая поджелудочная железа, дивертикул Меккеля, контрактуры 3-5 пальцев кистей
Женский	38	2450	МВПР: акроцефалия, атрезия носовых ходов, ДМЖП, атрезия тонкого кишечника, дивертикул Меккеля, омфалоцеле, синдактилия кистей, стоп неуточненная
Женский	34	1700	МВПР: атрезия пищевода, незавершенный поворот кишечника, врожденная грыжа пищеводного отверстия диафрагмы
Женский	38	1780	ХБ: синдром Эдвардса: аплазия червя мозжечка, ВПС: АВК полная форма, атрезия пищевода, подковообразная почка, дополнительный мочеточник
Мужской	34	2490	Атрезия пищевода
Мужской	31	2430	Множественные атрезии тощей/подвздошной кишки
Женский	38	2150	Атрезия/стеноз 12-перстной кишки
Мужской	33	2320	Незавершенный поворот кишечника

Продолжение таблицы 3

Пол пробанда	Срок гестации на момент родов, недель	Масса при рождении, гр	Диагноз
Мужской	34	1976	МВПР: ВПС: ДМПП, гипоплазия аорты, атрезия пищевода, эктопия поджелудочной железы, добавочная почка
Женский	37	1750	ХБ: синдром Эдвардса: ВПС: ДМЖП по типу АВК, атрезия пищевода 3 тип, добавочные почки, дополнительный мочеточник, врожденная диафрагмальная грыжа, лучевая косорукость
Женский	38	1570	ХБ: синдром Эдвардса: аплазия червя мозжечка, мозолистого тела, спинномозговая грыжа крестцово-копчикового отдела, ВПС: ДМЖП по типу АВК, двустворчатый клапан аорты, атрезия пищевода 3 тип, поликистоз почек
Мужской	33	2100	МВПР: атрезия пищевода, кистозная дисплазия правой почки
Мужской	35	2260	МВПР: расщелина неба, ВПС: ДМПП, ДМЖП, атрезия пищевода тип 3 (трахеопищеводный свищ), стволовая гипоспадия
Мужской	32	1660	ХБ: синдром Дауна, ВПС: ДМЖП, атрезия 12-п кишки

Учитывая предоставленный в таблицах спектр диагнозов (МВПР, хромосомные аномалии), низкий вес многих новорожденных является ожидаемым. Недоношенность, задержка внутриутробного развития – частый признак тяжелых врожденных синдромов и пороков, что и отражается в данных. Наиболее частыми сочетанными пороками явились врожденные пороки сердца и почек, что нужно учитывать при проведении пре- и постнатальной диагностики.

Таким образом, представленная выборка характеризуется смещением в сторону низких значений распределения веса, что полностью согласуется с тяжестью и характером патологий. 30,8 % детей с ПР ЖКТ имеют вес ниже 2500 гр., в том числе экстремально низкая и очень низкая масса тела отмечается у 6 % детей, что требует особых условий выхаживания и связано с высокими рисками осложнений. Это группа детей с высоким перинатальным риском, требующая особого внимания и специализированной медицинской помощи.

Заключение. Несмотря на достигнутые успехи в пренатальной диагностике ПР ЖКТ, пороки толстого кишечника и ануса остаются наиболее сложными для выявления. Большинство из них диагностируются уже после рождения. МВПР и хромосомная патология являются ведущим фактором, повышающим риск летального исхода, особенно в группе детей с низкой массой тела. Это указывает на необходимость дальнейшего совершенствования методов диагностики и оказания комплексной помощи таким детям.

Литература

1. Лазаревич, А.А. Анализ популяционной частоты различных нозологических форм врожденных пороков развития (ВПР) желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) у новорожденных в Республике Беларусь за последние 10 лет / А.А. Лазаревич. – https://medcenter.by/wp-content/uploads/2025/10/26.-lazarevich_1.pdf

2. Souleymane Camara. Congenital malformations of the gastrointestinal tract in neonates at aristide le dantec university hospital in Dakar: Concerning 126 cases / Souleymane Camara, Mbaye Fall, P.A. Mbaye, S.F. Wese, F.B. Lo, Ndour Oumar // bAfr J Paediatr Surg. – 2022. – 19(3):133–136. – https://doi.org/10.4103/ajps.AJPS_37_21.

3. Beatriz, E. Bermudez. Gastrointestinal disorders in Down syndrome. / Beatriz E.B.V. Bermudez, Camila M. de Oliveira, Mônica N. de Lima Cat, Neiva I.R. Magdalena, Adriane Celli // Am J Med Genet A. – 2019. – 179(8):1426–1431. – https://doi.org/10.1002/ajmg.a.61258.

4. Кандратьева, О.В. Опыт хирургического лечения детей с аноректальными пороками развития / О.В. Кандратьева, В.И. Аверин, А.В. Заполянский, О.Ю. Коростелев // 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, 2024. – Вып. 17. – С. 262–269.

ANALYSIS OF THE POPULATION FREQUENCY OF CONGENITAL GASTROINTESTINAL MALFORMATIONS IN NEWBORNS IN THE REPUBLIC OF BELARUS

Lazarevich A.A.[1], Bovtyuk N.Ya.[2]

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

The population frequency of congenital malformations of the gastrointestinal tract in the Republic of Belarus was 10,7 per 10,000 newborns. A study of pregnancy outcomes recorded an increase in the proportion of terminated cases of congenital malformations of the gastrointestinal tract from 28.8 % in 2014 to 52,1 % in 2023. This fact indicates a significant improvement in the quality of prenatal diagnosis and a reduction in the gestational age at the time of detection of congenital malformations of the gastrointestinal tract (before 22 weeks) in the fetus in the Republic of Belarus.

The most frequent congenital malformations of the gastrointestinal tract among live births were malformations of the large intestine and anus (36.2 %), which may indicate the difficulty of prenatal diagnosis of this group of malformations before 22 weeks of gestation. Primarily, anorectal malformations are diagnosed postnatally, despite the fact that 27,4 % of them are part of multiple congenital malformations.

Malformations of the esophagus/stomach were recorded in 30,8 % of cases, malformations of the duodenum and small intestine – in 24.2 % of cases. The average weight of newborns was 2890 grams. 30,8 % of children had a weight below 2500 grams, including extremely low and very low birth weight in 6 % of live births, of which 23 % died, and 87,5 % of those had multiple congenital malformations and chromosomal pathology.

Low birth weight was observed in 25 % of children, of which 10,8 % died. 69 % of deceased probands with low birth weight had multiple congenital malformations, including 25 % with chromosomal pathology.

Keywords: congenital malformations of the gastrointestinal tract, The population frequency.

Поступила 30.09.2025

УДК 616.714.1-007.2:616.72-007.274+616.35-007.271
https://doi.org/10.63030/2307-4795/2025.18.G.08

СИНДРОМ АКРОЦЕФАЛОСИНДАКТИЛИИ У ПЛОДА II ТРИМЕСТРА С АГЕНЕЗИЕЙ МОЗОЛИСТОГО ТЕЛА, ДИАФРАГМАЛЬНОЙ ГРЫЖЕЙ И АТРЕЗИЕЙ АНУСА

Новикова И.В., Ковалев С.И., Гусина А.А., Пашук С.Н., Крицкая Т.М.

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

Резюме. Приведен случай синдрома акроцефалосиндактилии у плода, абортированного во II триместре беременности. При скрининговом ультразвуковом исследовании в 20 недель 2 дня выявлены гидроцефалия, диафрагмальная грыжа, снижение двигательной активности плода и маловодие. Диагноз установлен при постабортном патологоанатомическом исследовании. Высокопроизводительным секвенированием у плода выявлено сочетание мутаций нескольких генов: варианты нуклеотидных последовательностей c.2128G>A (p.Val710Met, rs1196438732, NM_022970.3) в 16 экзоне

гена FGFR2, c.779C>T (p.Pro260Leu, rs751038752, NM_001163213.1) в 7 экзоне гена FGFR3, а также c.136del (p.Ala46ProfsTer31, rs776155094, NM_024426.4) в 1 экзоне гена WT1 в гетерозиготном состоянии.

Ключевые слова: синдром акроцефалосиндактилии, пренатальная ультразвуковая диагностика, мутации гена FGFR.

Введение. Акроцефалосиндактилии – группа синдромов множественных пороков развития, основными компонентами которых являются акроцефалия (коническая форма черепа), возникающая вследствие преждевременного краниосиностоза и синдактилия [1, 2]. Традиционно выделяют 4 типа акроцефалосиндактилии (в настоящее время акроцефалосиндактилия, тип IV исключен): акроцефалосиндактилия, тип I: синдром Апера; акроцефалосиндактилия, тип II: синдром Крузона (Оксицефалия-акроцефалия; Оксицефалия Вирхова); акроцефалосиндактилия, тип III: синдром Сетрэ – Хотцена и акроцефалосиндактилия, тип V: синдром Пфайффера [2].

Большинство этих состояний вызывают мутации, наиболее частыми из которых являются мутации в генах рецепторов факторов роста фибробластов (FGFR1, FGFR2, FGFR3), а также TWIST, MSX2, ALX3, ALX1, BMP, RUNX2, EFNB1 и других генов. Мутации в генах FGFR1, FGFR2 и FGFR3, ассоциированные с развитием акроцефалосиндактилии, локализуются, как правило, в так называемых «горячих точках»: кодонах 252 FGFR1 (синдром Пфайффера), 252 и 253 FGFR2 (синдром Апера), 250 FGFR3 (синдром Мюнке), 290 FGFR2 (синдром Крузона). Мутации в этих генах в настоящее время обнаруживаются в трех четвертях всех генетически диагностированных случаев. За последние 15 лет внедрение в практику секвенирования следующего поколения позволило выявить генетические основы еще большего числа синдромальных и несиндромальных краниосиностозов и лучше охарактеризовать связанные с ними клинические фенотипы [3].

Диагноз обычно устанавливается после рождения. Пренатальная ультразвуковая диагностика основана на выявлении брахицефалии, выбухания лобных костей, уплощенного профиля, гипертелоризма и синдактилии кистей и стоп. Из-за сложности диагностики ключевых признаков краниосиностозы, пороки конечностей и внутренних органов в своем большинстве выявляются во II или III триместре беременности [4].

Приводим собственное наблюдение акроцефалосиндактилии с агенезией мозолистого тела, диафрагмальной грыжей и анальной атрезией у плода, абортированного по медико-генетическим причинам во II триместре беременности.

Материал и методы исследования. Объектом для исследования послужил плод, абортированный после пренатальной ультразвуковой диагностики во II триместре беременности. Ультразвуковое исследование (УЗИ) проведено в отделении пренатальной диагностики РНПЦ «Мать и дитя» на сканере Voluson 730 Expert (GE, США) с использованием трансвагинальных и трансабдоминальных датчиков.

Пренатальный диагноз верифицирован при патологоанатомическом исследовании. Аутопсия осуществлялась по стандартной методике, описанной Г.И. Шором, с использованием полной эвисцерации.

Для молекулярно-генетического исследования из мышечной ткани плода методом солевой экстракции был выделен образец ДНК. Высокопроизводительное секвенирование «клинического экзома» проведено на генетическом анализаторе DNBSEQ-G99-MGI-Tech с использованием панели Clinical Exome Seguencing (CES) Expanded Panel, MGI в соответствии с инструкцией производителя. Интерпретация полученных результатов производилась с помощью облачного сервиса Franklin.genoox.com.

Результаты исследования и обсуждение. Беременная Т., 38 лет, мужу 40 лет. Супруги здоровы, в кровном родстве не состоят, их работа не связана с вредными воздействиями. Две первые беременности закончились срочными родами здоровыми детьми. Настоящая беременность – третья. При первом скрининговом исследовании в 11 недель 6 дней гестации (КТР – 51,9 мм) пороков выявлено не было, ТВП 1,0 мм. По результатам биохимического скрининга установлен высокий риск хромосомных аномалий: для трисомии 21 – 1:207, трисомии 18 – 1:106, трисомии 13 – 1:148. От инвазивной процедуры беременная воздержалась.

При скрининговом УЗИ в 20 недель 2 дня (бипариетальный диаметр – 47,4 мм; окружность головы – 180,6 мм; окружность живота – 120 мм; длина бедра – 27,2 мм) обнаружено резкое расширение желудочковой системы головного мозга плода и области задней черепной ямки (рисунок 1А). Также установлено выраженное смещение органов средостения и сердца вправо: в грудной клетке визуализировался желудок плода и край печени (рисунок 1Б). Двигательная активность плода была резко снижена, отмечалось выраженное маловодие, гиперэхогенный кишечник. Пренатальный диагноз: беременность 20 недель 2 дня, гидроцефалия, диафрагмальная грыжа с выраженным смещением сердца и органов средостения вправо, гепатомегалия, гиперэхогенный кишечник, выраженное маловодие.

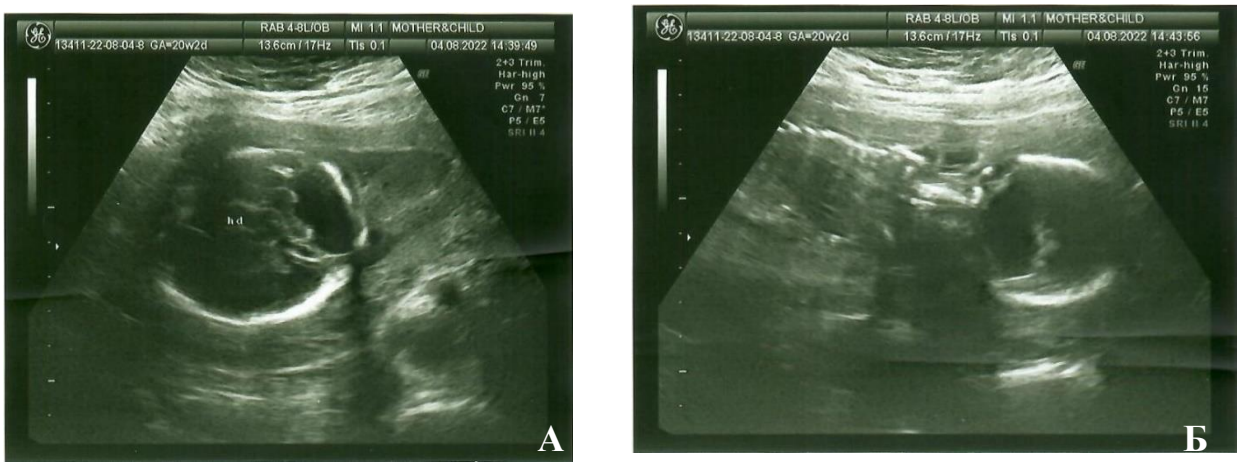


Рисунок 1 – Беременность 20 недель 2 дня: А – резкое расширение желудочковой системы головного мозга плода и области задней черепной ямки; Б – желудок плода и край печени в грудной клетке

После медико-генетического консультирования семья приняла решение прервать беременность. При наружном осмотре у абортированного плода мужского пола (масса – 280 г, длина стопы – 30 мм) отмечен асимметричный «башенный» череп, гипоплазия средней части лица, низкопосаженные, ротированные кзади, маленькие ушные раковины (рисунок 2, А), кожная синдактилия II–V пальцев кистей и брахидактилия и синдактилия III–V пальцев стоп (рисунок 2, В, Г).



Рисунок 2 –Асимметричный «башенный» череп, гипоплазия средней части лица (стрелкой обозначен большой родничок) (А); низкопосаженные, ротированные кзади, маленькие ушные раковины (Б); частичная кожная синдактилия II–V кистей и брахидактилия и синдактилия III–V стоп (В, Г)

Анус на промежности отсутствовал (рисунок 3А). При диссекции прямая кишка была расширена до 6 мм (диаметр других петель кишечника – 2 мм). Также подтверждено наличие левосторонней диафрагмальной грыжи со смещением органов средостения вправо (рисунок 3Б), гипоплазией легких, была билатеральная верхняя полая вена с гипоплазией дуги аорты в области перешейка.

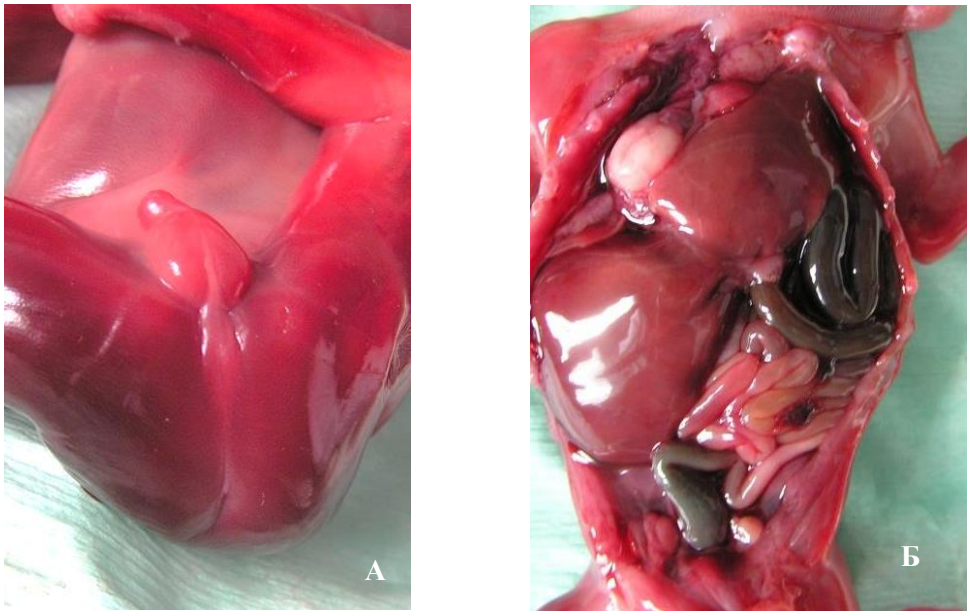


Рисунок 3 – Атрезия ануса (А) и левосторонняя диафрагмальная грыжа (Б)

При исследовании головного мозга установлены внутренняя гидроцефалия, агенезия мозолистого тела и порок Денди – Уокера (рисунок 4).

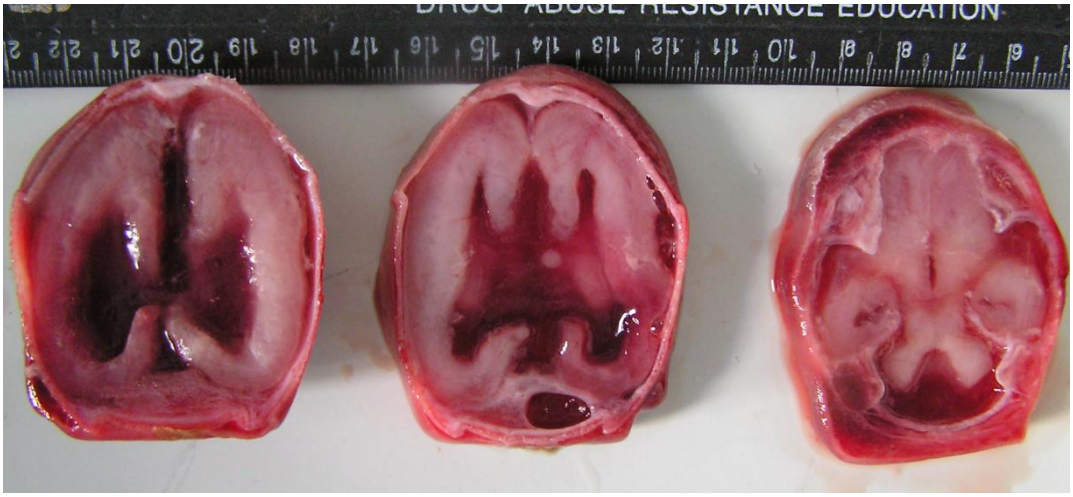


Рисунок 4 – Внутренняя гидроцефалия, агенезия мозолистого тела и порок Денди – Уокера

ДНК-анализом методом КФ-ПЦР определен мужской пол плода, количественного изменения числа хромосом 13, 18, 21, X и Y не выявлено.

С помощью высокопроизводительного секвенирования у плода было выявлено сочетание мутаций нескольких генов: варианты нуклеотидных последовательностей c.779C>T (p.Pro260Leu) в 7 экзоне гена *FGFR3,* c.2128G>A (p.Val710Met) в 16 экзоне гена FGFR2, подтвержденные секвенированием по Сэнгеру (рисунки 5 и 6), а также c.136del (p.Ala46ProfsTer31) в 1 экзоне гена WT1 в гетерозиготном состоянии.

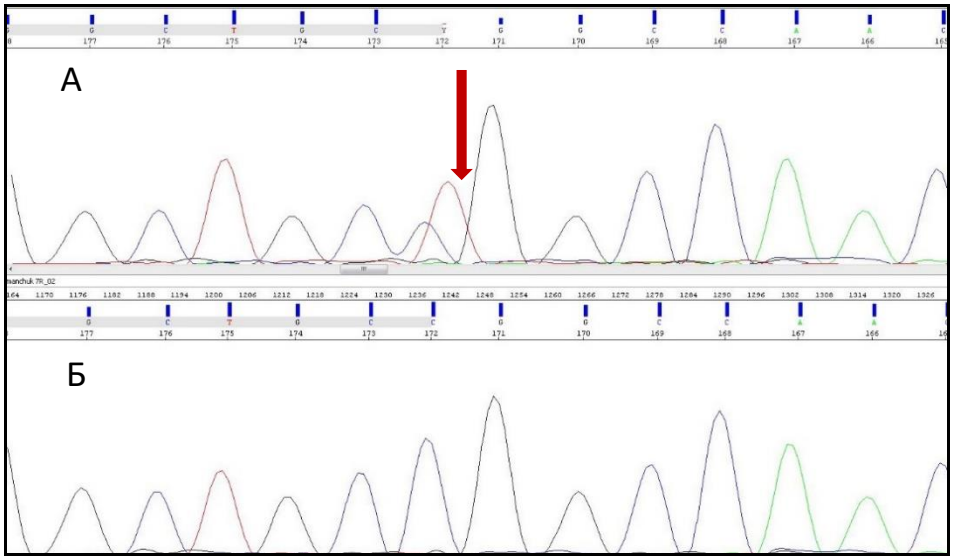


Рисунок 5 - Мутация c.779C>T (p.Pro260Leu) в 7 экзоне гена FGFR3 в гетерозиготном состоянии (А). Нормальная последовательность 7 экзона гена FGFR3 (Б)

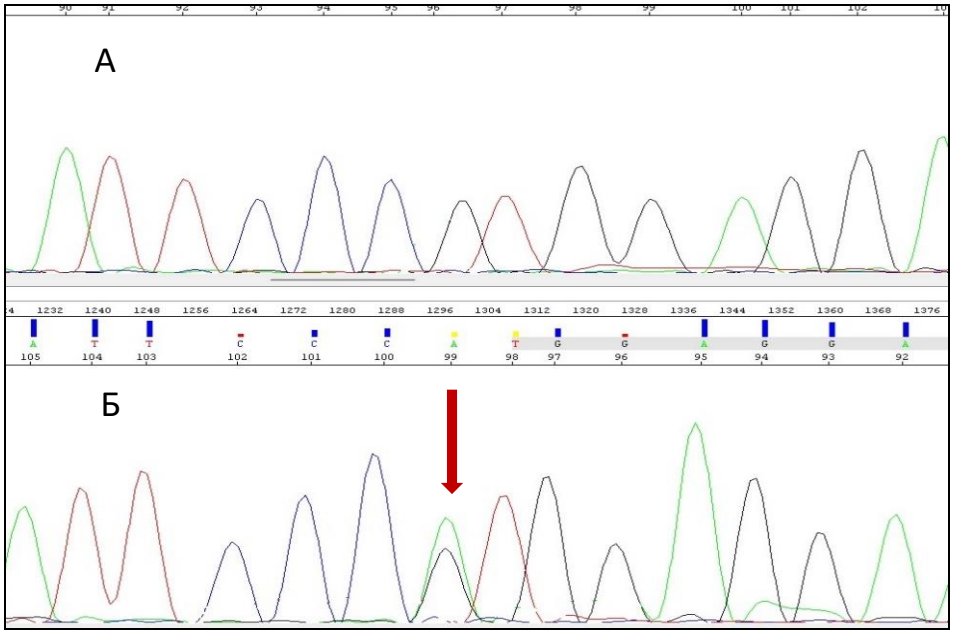


Рисунок 6 - Мутация c.2128G>A (p.Val710Met) в 16 экзоне гена FGFR2 (Б). Нормальная последовательность 16 экзона гена FGFR2 (А)

Слияние швов костей свода черепа начинается и может быть визуализировано в 14–16 недель беременности как эхонегативная линейная структура. Однако пренатальная диагностика в большинстве случаев обычно случается в поздние сроки беременности и производится экспертами. Во время второго скринингового сканирования при рутинном исследовании идентифицировано только несколько случаев, в большинстве случаев деформация черепа в виде «листа клевера» [4].

Форма черепа определяется преждевременным закрытием швов костей свода черепа, состояние может вовлекать небольшой сегмент или основную часть одного или многих швов, часто асимметрично и приводить к значительной деформации черепа и лица. Краниосиностозы классифицируют как: скафоцефалия при преждевременном сращении сагиттального шва; брахицефалия, когда вовлечены венечные швы; тригоноцефалия, когда вовлечен метопический шов; плагиоцефалия, когда вовлечен лямбдовидный шов;

оксицефалия/туррицефалия, когда вовлечены множественные швы, такие как сагиттальный, венечный и лямбдовидный, что иногда приводит к форме в виде «клеверного листа». При синдроме Апера у плодов наблюдается преждевременное закрытие одного, как в нашем случае, приводящее к асимметрии, или двух венечных швов.

В настоящее время пренатальная диагностика основана на детекции сопутствующих аномалий и молекулярном анализе ДНК плода, которая возможна только при некоторых синдромальных формах в семейных случаях.

Краниосиностоз является документально подтвержденным признаком около двух сотен синдромов, из которых наиболее известными являются синдромы Крузона, Пфайффера и Апера. Клинические фенотипы и генетические основы синдромальных краниосиностозов очень хорошо известны. Эти синдромы имеют общие характеристики, такие как гипоплазия средней части лица, гипертелоризм, экзофтальм, гипопластическая верхняя челюсть и относительный прогнатизм нижней челюсти.

В группе акроцефалосиндактилий наиболее распространенными являются синдромы Апера и Пфайффера. Несмотря на сходство во многих отношениях, каждый синдром отличается, в частности, степенью поражения конечностей.

Синдром Апера (акроцефалосиндактилия, тип I) определяется, как синдром, включающий порок развития черепа, характеризующийся акроцефалией брахисфеноцефального типа и синдактилией кистей и стоп с полным дистальным сращением с тенденцией к сращению костных структур [5]. Синдром Пфайффера (акроцефалосиндактилия, тип VI) – это аутосомно-доминантный синдром краниосиностоза с характерными аномалиями кистей и стоп – широкими дистальными фалангами больших пальцев кистей и стоп и синдактилией мягких тканей различной степени от перепонок до сращения пальцев кистей и стоп [6, 7]. Синдром Крузона (акроцефалосиндактилия, тип II) не включает известных экстракраниальных особенностей и в основном характеризуется брахицефалией, гипертелоризмом и гипоплазией средней части лица. Синдром Сетрэ – Хотцена (акроцефалосиндактилия, тип III) – форма, характеризующаяся вариабельным краниосиностозом, дисморфией лица и минимальной синдактилией кистей и стоп, отмечается сращение мягких тканей II–III пальцев кистей и стоп [8].

Из всех синдромов акроцефалосиндактилии синдром Апера отличается самым тяжелым поражением конечностей и частым наличием пороков других органов. Кроме скелетных аномалий, у плодов при синдроме Апера описаны пороки центральной нервной системы, врожденные пороки сердца, стеноз хоан, аномалии трахеи, диафрагмальная грыжа и омфалоцеле [5]. На кистях всегда отмечается синдактилия 3 центральных пальцев, часто со слиянием костей. При наименее тяжелой синдактилии – тип 1– согласно модифицированной классификации J. Upton [9] большой и часть V-го пальца отделены от массы синдактилии, при типе 2 – вовлечен V-й палец и при типе 3 – вовлечены все пальцы, включая большой. При вовлечении всех пальцев кисть сравнивают с «ковшом», при свободных первых пальцах – с «рукой акушера». На стопах различают синдактилию, тип 1 – при синдактилии трех латеральных пальцев, тип 2 – при синдактилии II–V со свободным большим пальцем или тип 3 – непрерывная синдактилия I–V пальцев. Тяжесть поражения верхних конечностей обычно тяжелее, чем нижних. В нашем случае на кистях и стопах была синдактилия 1 типа без вовлечения костных структур.

Из пороков внутренних органов при синдроме Апера наиболее часты аномалии головного мозга: непрогрессирующая вентрикуломегалия (60 %), гидроцефалия (6–13 %), аномалии мозолистого тела (23 %), отсутствие прозрачной перегородки (17 %), порок Киари I (17 %) и арахноидальная киста задней черепной ямки (7 %) [5]. В нашем случае также были внутренняя гидроцефалия и агенезия мозолистого тела в сочетании с мальформацией Денди – Уокера.

Иногда агенезией мозолистого тела сопровождается синдром Пфайффера, в котором выделено три клинических подтипа, имеющих важное диагностическое и прогностическое значение. Синдром Пфайффера, тип 1, «классический», включает в себя краниосиностоз, дефицит средней зоны лица, широкие большие пальцы кистей и стоп, брахидактилию и вариабельную синдактилию. При типе 2 – череп типа «листа клевера» с кистями и стопами Пфайффера 1 типа, а также анкилоз локтей. Тип 3 похож на тип 2, но без черепа

в форме «листа клевера». При типе 3 встречаются различные висцеральные пороки развития, с чем связана ранняя смерть. Дополнительные аномалии, которые могут наблюдаться при синдроме Пфайффера, включают расщелину неба, атрезию хоан, трахеомаляцию и неперфорированный анус [6, 7].

Из пороков висцеральных органов в нашем случае были изредка описываемые при краниосиностозах диафрагмальная грыжа и анальная атрезия [10].

В описанном нами ранее молекулярно подтвержденном случае синдрома Апера с мутацией c.755C>G (p.Ser252Trp) в гене FGFR2 именно диафрагмальная грыжа была первым ультразвуковым признаком [11]. Ассоциация с диафрагмальной грыжей при синдроме Апера описана в литературе еще в нескольких молекулярно подтвержденных случаях. В первом случае [12] левосторонняя диафрагмальная грыжа была выявлена при УЗИ в 22 недель гестации у плода, который также имел краниофациальные дисморфии и синдактилию кистей и стоп. Младенец умер сразу же после рождения в сроке гестации 33 недель от дыхательной недостаточности. Диагноз синдрома Апера был подтвержден наличием мутации в гене FGFR2. Во втором случае [13] у плода женского пола с левосторонней диафрагмальной грыжей, обнаруженной при УЗИ в 20 недель 6 дней гестации с дисморфичными чертами, характерными для краниосиностоза, диагноз синдрома Апера также был подтвержден молекулярным анализом гена FGFR2, установившим гетерозиготную мутацию c.755C>G (p.Ser252Trp). В третьем случае [14] синдром Апера был диагностирован у новорожденного младенца (2,3 кг) с краниофациальными аномалиями и синдактилией кистей и стоп. При рентгенографии установлена левосторонняя диафрагмальная грыжа с кишечником, занимающим почти всю левую половину грудной клетки, сдвигая сердце и средостение вправо. Ребенок умер спустя 6 часов после рождения. При аутопсии были выявлены краниосиностоз венечного шва с образованием мостиков, ведущих к развитию turribrachycephaly. У него был выбухающий лоб, экзофтальм, гипоплазия средней части лица и запавшая спинка носа, крупный нос, расщелина неба и гипоплазия верхней челюсти. Была тяжелая степень синдактилии на всех 4 конечностях с образованием перепонок между соседними пальцами. Большие пальцы обеих кистей были короткие и находились в положение лучевой девиации. Клинические черты соответствовали диагнозу синдрома Апера, который был подтвержден наличием точечной мутации c.758C>G (p.Pro253Arg) в гене FGFR2.

В четвертом случае кроме диафрагмальной грыжи в 22 недели были умеренная вентрикуломегалия и аномальная форма полости прозрачной перегородки, в то время как в 31–32 недели выявлялись широкий лоб, гипоплазия средней части лица, гипертелоризм, экзофтальм и ковшеобразные кисти [15]. В наблюдении R. Kaur и соавт. [16] с гетерозиготной мутацией c.758C>G (p.Pro253Arg) диафрагмальная грыжа была единственным ультразвуковым признаком, установленным при пренатальной сонографии в 18 недель.

Еще в одном наблюдении диафрагмальная грыжа была описана у пациента с синдромом Крузона [17].

Окончательный механизм связи диафрагмальной грыжи с синдромом Апера не доказан, хотя выдвинута гипотеза, что ген FGF, в частности, мезенхимальный FGF-10 и его эпителиальный рецептор FGFR2 задействованы в эмбриогенезе конечностей и диафрагмы [18].

Установлено, что более 98 % случаев синдрома Апера вызваны de novo мутациями c.755C>G (p.Ser252Trp, rs79184941) и c.758C>G (p.Pro253Arg, rs77543610) гена FGFR2 [19]. Продолжается открытие новых патогенных вариантов генов [20].

В нашем случае по результатам высокопроизводительного секвенирования обнаружена новая миссенс-мутация c.2128G>A (p.Val710Met) в 17 экзоне гена FGFR2.

Вариант c.2128G>A (Val710Met, rs1196438732, NM_022970.3) в 16 экзоне гена FGFR2 в гетерозиготном состоянии, подтвержденный секвенированием по Сэнгеру, не зарегистрирован в контрольной выборке gnomAD exomes, gnomAD genomes. Этот вариант не упоминается в доступных научных публикациях. Алгоритмы предсказания патогенности расценивают этот вариант как патогенный (FATHMM-MKL, LRT, PrimateAl), неопределенный (DANN, DEOGEN2, EIGEN, EIGEN-PC, FATHMM, FATHMM-XF,

MutationTaster, MutPred, LIST-S2, PROVEAN, SIFT, SIFT4G) или доброкачественный (M-CAP, MVP, Mutation assessor). По совокупности клинических признаков мы расценили этот вариант как имеющий отношение к фенотипу заболевания.

Также не упоминается в научных публикациях и выявленный в нашем случае вариант нуклеотидной последовательности c.136del в 1 экзоне гена WT1(chr11:32456756) в гетерозиготном состоянии. Показано, что ген WT1 играет решающую роль в развитии диафрагмы, и мутации в нем могут привести к врожденной диафрагмальной грыже [21]. Вариант c.136del (p.Ala46ProfsTer31, rs776155094, NM_024426.4) в 1 экзоне гена WT1 в гетерозиготном состоянии, приводящий к сдвигу рамки считывания, не зарегистрирован в контрольной выборке gnomAD exomes, gnomAD genomes. По совокупности сведений выявленный вариант нуклеотидной последовательности следует расценивать как вероятно патогенный. Патогенные варианты в гене WT1 в гетерозиготном состоянии ассоциируются с развитием целого спектра синдромов, включая синдромы Denys – Drash (OMIM194080), Meacham (OMIM 608978) и Frasier (OMIM 136680), которые могут включать диафрагмальную грыжу [18].

С вариантами гена FGFR2, вероятно, связана и наблюдаемая в нашем случае анальная атрезия. Молекулярно-генетическими исследованиями на мышах при аноректальных пороках в гене FGFR2 были обнаружены три новые гетерозиготные замены нуклеотидов [22]. Эктопический и неперфорированный анус в литературе описаны при многих синдромальных краниосиностозах: Апера [1, 23, 24], Пфайффера [25–26], Крузона, Бира – Стивенсона.

Выявленный в нашем случае вариант c.779C>T (p.Pro260Leu, rs751038752, NM_001163213.1) в 7 экзоне гена FGFR3, также подтвержденный секвенированием по Сэнгеру, зарегистрирован в контрольной выборке gnomAD exomes с частотой 0,0000251, в gnomAD genomes не зарегистрирован. Этот вариант упоминается в научной публикации в связи с развитием синдрома Мюнке, который характеризуется одно- или двусторонним корональным краниосиностозом [3]. От синдрома Сетрэ – Хотцена с асимметрией черепа отличается отсутствием синдактилии. Алгоритмы предсказания патогенности расценивают этот вариант как патогенный (DEOGEN2, FATHMM-XF, LIST-82, LRT, M-CAP, MVP, PrimateA1, PROVEAN, SIFT, SIFT4G) или неопределенный (DANN, EIGEN, EIGEN-PC, FATHHMM, FATHMM- MKL, Mutation assessor, MutationTaster, MutPred).

Показано, что одна и та же мутация может быть причиной различных синдромов краниосиностозов, что предполагает влияние на формирование различных фенотипов других факторов, поэтому нельзя исключить участие в формирование комплекса пороков в нашем случае новых ранее не описанных вариантов нескольких генов.

Заключение. Таким образом, комплекс краниофациальных аномалий, пороков конечностей и сопутствующих тяжелых висцеральных пороков в нашем случае соответствовал синдрому Апера. Приведенное наблюдение будет способствовать накоплению сведений об ультразвуковых, морфологических проявлениях и возможных мутациях при этой патологии.

Литература

1. Лазюк, Г.И. Наследственные синдромы множественных врожденных пороков / Г.И. Лазюк, И.В. Лурье, Е.Д. Черствой. – М.: Медицина, 1983 г. – 208 с., ил.

2. Acrocephalosyndactyly Syndromes / B. Bissonnette, I. Luginbuehl, T. Engelhardt [et al.] // Syndromes: Rapid Recognition and Perioperative Implications, 2e. – McGraw-Hill Education; 2019. – Режим доступа: https://accesspediatrics.mhmedical.com/content.aspx?bookid=2674&sectionid=220519979 – Дата доступа: 13.06. 2025.

3. Roscioli, T. Genotype and clinical care correlations in craniosynostosis: Findings from a cohort of 630 Australian and New Zealand patients / T. Roscioli [et al.] // Am J Med Genet Part C Semin Med Genet. – 2013. – Vol. 163. – P. 259–270.

4. Rubio, E.I. Ultrasound and MR imaging findings in prenatal diagnosis of craniosynostosis syndromes / E.I. Rubio, A. Blask, D.I. Bulas // Pediatr. Radiol. – 2016. – Vol. 46. – № 5. – P. 709–718. – https://doi.org/10.1007/s00247-016-3550-x. Epub 2016 Feb 25. PMID: 26914936.

5. Wenger, T.L., Hing, A.V., Evans, K.N. Apert Syndrome. 2019 May 30. // Adam MP, Feldman J, Mirzaa GM, et al., editors. GeneReviews® [Internet]. – Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993–

2025. – Режим доступа: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK541728/pdf/Bookshelf_NBK541728.pdf– Дата доступа: 13.06. 2025.

6. Cohen, M.M.Jr. Pfeiffer syndrome update, clinical subtypes, and guidelines for differential diagnosis / M.M.Jr. Cohen // Am. J. Med. Genet. – 1993. – Vol. 45. – P.300–307.

7. Karsonovich, T., Das, J.M., Winters, R. Pfeiffer Syndrome. [Updated 2025 Jun 2] // StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2025 Jan. – Режим доступа: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK532882/– Дата доступа: 13.06. 2025.

8. Gallagher, E.R., Ratisoontorn, C., Cunningham, M.L. SaethreChotzen Syndrome. 2003 May 16 [Updated 2019 Jan 24]. In: Adam MP, Feldman J, Mirzaa GM, et al., editors. GeneReviews® [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993–2025. – Режим доступа: https://ern-ithaca.eu/wp-content/uploads/2020/12/Gallagher_SaetChot_general_GeneReviews2019.pdf – Дата доступа: 13.06. 2025.

9. Upton, J. Apert syndrome. Classification and pathologic anatomy of limb anomalies / J. Upton // Clin. Plast. Surg. – 1991. – Vol. 18. – № 2. – P. 321–355.

10. Hibberd, C.E. FGFR-associated craniosynostosis syndromes and gastrointestinal defects / C.E. Hibberd [et al.] // Am. J. Med. Genet. A. – 2016. – Vol. 170. – № 12. – P. 3215–3221. – https://doi.org/10.1002/ajmg.a.37862. Epub 2016 Aug 2. PMID: 27481450; PMCID: PMC5503117.

11. Новикова, И.В. Случай синдрома Апера с диафрагмальной грыжей у плода в I триместре беременности / И.В. Новикова [и др.] // Пренат. Диагн. – 2020. – Т. 19. – № 1. – С. 63–67.

12. Witters, I. Diaphragmatic hernia as the first echogenic sign in Apert Syndrome / I. Witters [et al.] // Prenat. Diagn. – 2000. – Vol. 20. – P. 404–406.

13. Bulfamante, G. Congenital diaphragmatic hernia as prenatal presentation of Apert syndrome / G. Bulfamante [et al.] // Prenat. Diagn. – 2011. – Vol. 31. – P.910–911.

14. Badr, H.S. A third report of Apert syndrome in association with diaphragmatic hernia / H.S. Badr, A. Asaad // Clin. Dysmorphol. – 2015. – Vol. 24. – P. 106–108.

15. Kosiński, P. Diaphragmatic hernia as an early ultrasound manifestation of Apert syndrome / P. Kosiński, K. Luterek, M. Wielgoś // Ginekol Pol. – 2016. – Vol.87. – 830 p. – PubMed PMID: 28098935.

16. Kaur, R. Apert syndrome with congenital diaphragmatic hernia: another case report and review of the literature / R. Kaur [et al.] // Clin Dysmorphol. – 2019. – Vol. 28. – P. 78–80. – PubMed PMID: 30672749.

17. Jose, Merin. eP152: A case of atypical Crouzon syndrome with congenital diaphragmatic hernia // Genetics in Medicine. – Volume 24, Issue 3, S93.

18. Scott, D.A. Underlying genetic etiologies of congenital diaphragmatic hernia / D.A. Scott [et al.] // Prenat Diagn. – 2022, Mar. – Vol. 42. – № 3. – P. 373–386. – https://doi.org/10.1002/pd.6099. Epub 2022 Jan 22. PMID: 35037267; PMCID: PMC8924940.

19. Park, W.J. Analysis of phenotypic features and FGFR2 mutations in Apert syndrome / W.J. Park [et al.] // Am. J. Hum. Genet. – 1995. – Vol. 57. – P. 321–328.

20. Shi, Q. A novel FGFR2 (S137W) mutation resulting in Apert syndrome: A case report / Q. Shi [et al.] // Medicine (Baltimore). – 2020. – Vol. 99. – № 39. – e22340. – https://doi.org/10.1097/MD.0000000000022340. PMID: 32991447; PMCID: PMC7523854.

21. Paris, N.D. Wt1 and β-catenin cooperatively regulate diaphragm development in the mouse / N.D. Paris, G.L. Coles, K.G. Ackerman // Dev. Biol. – 2015. – Vol. 407. – №1. – P.40–56. – https://doi.org/10.1016/j.ydbio.2015.08.009. Epub 2015 Aug 14. PMID: 26278035; PMCID: PMC4641796.

22. Draaken, M. Involvement of the WNT and FGF signaling pathways in non-isolated anorectal malformations: sequencing analysis of WNT3A, WNT5A, WNT11, DACT1, FGF10, FGFR2 and the T gene / M. Draaken [et al.] // Int. J. Mol. Med. – 2012. – Vol. 30. – № 6. – P. 1459–1464. – https://doi.org/10.3892/ijmm.2012.1124. Epub 2012 Sep 7. PMID: 22961180.

23. Blank, C.E. Apert's syndrome (a type of acrocephalosyndactyly observations on a British series of thirty-nine cases / C.E. Blank // Ann. Hum. Genet (London). – 1960. – Vol. 24. – P. 151–164.

24. Hariastuti, S.M. Female infant with apert syndrome and high imperforate anus without fistula / S.M. Hariastuti [et al.] // J. Pediatr. Surg. Case Rep. – 2021. – Vol.75. – 102064. – https://doi.org/10.1016/j.epsc.2021.102064.

25. Ohashi, H., Nishimoto, H., Nishimura, J., Sato, M., Imaizumi, S., Aihara, T., Fukushima, Y. Anorectal anomaly in Pfeiffer syndrome // Clin Dysmorphol. – 1993 Jan;2(1):28-33. PMID: 8298735.

26. A case of acrocephalosyndactyly with low imperforate anus / T Kodaka [et al.] // J Pediatr Surg – 2004. – Vol. 39. – E32–E34.

A CASE OF ACROCEPHALOSYNDACTYLY SYNDROME IN A SECOND TRIMESTER FETUS WITH AGENESIS OF THE CORPUS CALLOSUM, DIAPHRAGM HERNIA AND ANAL ATRESIA

Novikova I.V., Kovalev S.I., Gusina A.A., Pashuk S.N., Kritskaya S.M.

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

A case of acrocephalosyndactyly syndrome in a fetus aborted in the second trimester of pregnancy is presented. A screening ultrasound examination at 20 weeks 2 days revealed hydrocephalus, diaphragmatic hernia, decreased fetal motor activity, and oligohydramnios. The diagnosis was established during a post-abortion pathological examination. Nextgeneration sequencing revealed a combination of mutations in several genes in the fetus: nucleotide sequence variants c.2128G>A (p.Val710Met) in exon 17 of the FGFR2 gene, c.779C>T (p.Pro260Leu) in exon 7 of the FGFR3 gene, and c.136del in exon 1 of the WT1 gene in a heterozygous state.

Keywords: acrocephalosyndactyly syndrome, ultrasound, FGFR mutation.

Поступила 02.07.2025

УДК 616-007-053.1-039.42-02:575.224.22
https://doi.org/10.63030/2307-4795/2025.18.G.09

МУТАЦИЯ В ГЕНЕ GLI3 КАК ПРИЧИНА СИНДРОМА ГРЕЙГА (ОПИСАНИЕ КЛИНИЧЕСКОГО СЛУЧАЯ)

Пашук С.Н., Гусина А.А., Зобикова О.Л.

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

Резюме. Приведено описание клинического случая и молекулярно-генетической верификации синдрома Грейга у пациента с краниосиностозом и постаксиальной полидактилией нижних конечностей. Методом высокопроизводительного секвенирования выявлен вариант нуклеотидной последовательности 2374C>T (p.Arg792Ter) в 14 экзоне гена GLI3, приводящий к формированию преждевременного стоп-кодона. Мутации в гене GLI3 описаны среди пациентов с синдромом Паллистера – Холла, синдромом Грейга, акрокаллезным синдромом, преаксиальной полидактилией, тип IV и постаксиальной полидактилией, тип A и B. Показана сложность дифференциальной диагностики различных нозологических форм, ассоциированных с мутацией в гене GLI3, и необходимость сопоставления фенотипа пациента с выявленной мутацией.

Ключевые слова: клинический случай, цефалополисиндактилия Грейга, высокопроизводительное секвенирование, нонсенс-мутация, GLI3.

Введение. Синдром Грейга (цефалополисиндактилия Грейга, GCPS, МКБ-10–Q87.0) – редкое наследственное заболевание с аутосомно-доминантным типом наследования, причиной которого является мутация в гене GLI3, картированном на хромосоме 7 (7p13). Распространенность данного заболевания неизвестна.

Ген GLI3 кодирует протеин, принадлежащий к классу белков цинковых пальцев, относящихся к факторам транскрипции и регулирующим экспрессию генов. Мутации в гене GLI3 ассоциированы с такими заболеваниями как синдром цефалополисиндактилии Грейга, синдром Паллистера – Холла, акрокаллезный синдром, преаксиальная полидактилия, тип IV и постаксиальная полидактилия, тип A и B.

Клинические проявления синдрома Грейга включают: аномалии конечностей (преаксиальную полидактилию, постаксиальную полидактилию, полисиндактилию) и краниофациальные аномалии (гипертелоризм, макроцефалию, выступающие лобные бугры). Задержка развития и умственная отсталость при синдроме Грейга встречаются редко и в большинстве случаев ассоциированы с крупными (>300 kb) делециями GLI3. У 20 % пациентов с синдромом Грейга регистрируются гипоплазия или агенезия мозолистого тела. Мутации в гене GLI3 на 80 % представлены гетерозиготными точковыми мутациями и в 20 % случаев – делециями/дупликациями гена. Экспрессивность вариабельная. Приводим описание собственного наблюдения синдрома Грейга, ассоциированного с редкой мутацией в гене GLI3.

Материалы и методы исследования. Молекулярно-генетические исследования выполнены на базе лаборатории молекулярно-генетических, цитогенетических и морфологических исследований ГУ РНПЦ «Мать и дитя». ДНК пациента (пробанда) выделена из лейкоцитов методом солевой экстракции с использованием стандартных протоколов. Поиск мутаций в «горячих точках» (7 экзон гена FGFR1; 7 и 9 экзоны гена FGFR2; 7 и 10 экзоны гена FGFR3) проведен методом прямого секвенирования на автоматическом анализаторе ABI 3500 (Applied Biosystems, США). Для амплификации были использованы пары праймеров, представленные в таблице 1.

Таблица 1 – Нуклеотидная последовательность праймеров, температура отжига и длина продукта амплификации 7, 10 экзонов гена FGFR3; 7,9 экзонов гена FGFR2; 7 экзона гена FGFR1

Ген	Экзон	Последовательность	Температура отжига (°С)	Длина продукта (пар оснований)
FGFR1	7	(F) –CCCCAGCTCTGTTTTGAGAGGC (R) – CCCGAGACAGTGGTCTCCTTCC	70	299
FGFR2	7	(F) – GGTCTCTCATTCTCCCATCCC (R) – CCAACAGGAAATCAAAGAACC	62	325
FGFR2	9	(F) – CCTCCACAATCATTCCTGTGTC (R)–ATAGCAGTCAACCAAGAAAAGGG	62	257
FGFR3	7	(F) – CGGCAGTGGCGGTGGTGGTG (R) – CCAGCCCAGGAGCCCCAGCG	70	299
FGFR3	10	(F) – CCTCAACGCCCATGTCTTT (R) – AGGCAGCTCAGAACCTGGTA	65	249

Амплификационная программа: начальная денатурация 95°С в течение 5 минут, 35 циклов со следующими параметрами – денатурация при температуре 95°С в течение 30 секунд, отжиг праймеров при температуре, указанной в таблице 1, в течение 30 секунд, элонгация при 72°С в течение 30 секунд. Конечная элонгация при 72°С 7 минут. Очистку продуктов амплификации осуществляли с использованием набора реагентов «АртМагнит Ампликон» (АртБиоТех, РБ) в соответствии с инструкцией производителя. Терминирующую реакцию проводили с использованием набора BigDye Terminator v1.1 Cycle Sequencing Kit («NimaGen», Нидерланды). Для удаления не связанных после амплификации дидезоксинуклеотидтрифосфатов проводили очистку постамплификационной смеси методом преципитации с этанолом в соответствии со стандартным протоколом. Последующее высокопроизводительное секвенирование полного экзома пробанду было проведено на анализаторе DNBSEQ-G99-MGI-Tech с использованием протокола производителя.

Результаты исследования и обсуждение. Пациент (пробанд) мужского пола, возраста 3 месяцев 3 недель, третий ребенок в семье. Родился в срок в результате кесарева сечения с оценкой по шкале Апгар 8/9. Антропометрические данные при рождении: масса тела – 3200,0 г (38,1 рс; Zзн=–0,30), длина тела – 52,0 см (86,8 рс; Zзн=–1,12), окружность головы – 35,0 см (66,4 рс; Zзн=–0,42)

Семейный анамнез: брак первый, неродственный. Отец клинически здоров. Фенотип матери: постаксиальная полидактилия верхних и нижних конечностей, за исключением левой стопы, синдактилия 1–3 пальцев стоп. Первые роды в 2016 г. – ребенок фенотипически здоров, у ребенка от вторых родов в 2018 г., со слов матери, полидактилия кистей и стоп, краниосиностоз.

Пробанд осмотрен врачом-генетиком в возрасте 3 месяцев 3 недель вместе с матерью и дедушкой по материнской линии. Антропометрические данные пробанда при осмотре: масса тела – 6 кг (9,2 рс; Zзн=–1,33), длина тела – 61 см (8,7 рс; Zзн=–1,36), окружность головы – 45,5 см (99,7 рс; Zзн=3,18). Клинические признаки: макроцефалия, долихоцефалия, лицевые дисморфии (выступающие лобные бугры, высокий широкий лоб, широкое переносье, маленький нос с вздернутым кончиком), короткая шея. Телосложение пропорциональное, верхние конечности сформированы правильно. Нижние конечности: постаксиальная полидактилия левой и правой стопы с синдактилией 1–3 пальцев стоп. Печень и селезенка пальпаторно не увеличены, моторное развитие соответствует возрасту. Нейросонография: двустороннее перивентрикулярное кровоизлияние 1 степени, субэпендимальные псевдокисты, незначительное расширение передних рогов боковых желудочков и большой цистерны головного мозга. Ультразвуковое исследование органов брюшной полости: без патологии. Эхокардиография: дефект межпредсердной перегородки. Клинический диагноз: краниосиностоз, полидактилия стоп.

Мать пробанда: форма головы обычная, округлая, черты лица без грубых дисморфий: антимонголоидный разрез глаз, длинный фильтр, высокое небо, телосложение пропорциональное. Полидактилия постаксиальная верхних и нижних конечностей (за исключением левой стопы), синдактилия 1–3 пальцев стоп.

Дедушка по материнской линии: форма черепа обычная, антимонголоидный разрез глаз, лицо вытянутое, треугольной формы, небо высокое, телосложение пропорциональное, постаксиальная полидактилия кистей, синдактилия 1–3 пальцев стоп. Со слов дедушки у его отца, сестры и племянницы тоже была постаксиальная полидактилия. Родословная пробанда приведена на рисунке 1.

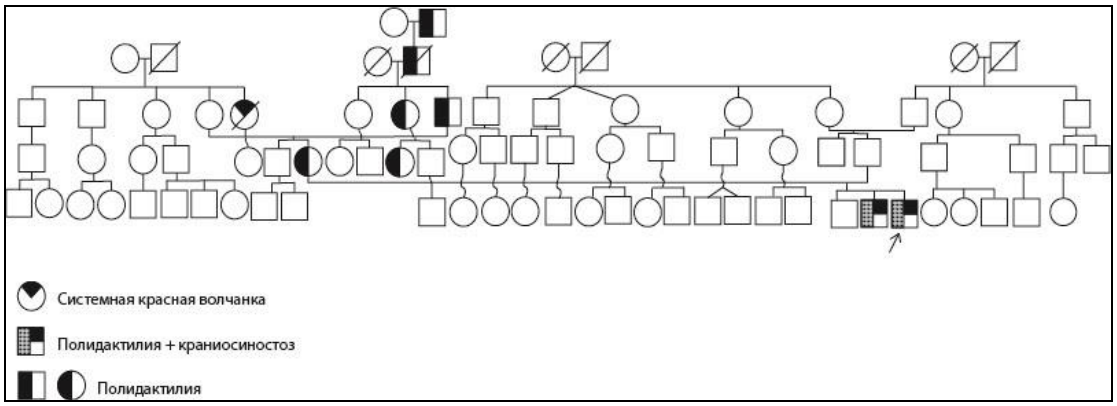


Рисунок 1 – Родословная семьи пробанда

Учитывая наличие краниосиностоза и аномалий конечностей, пациенту было проведено молекулярно-генетическое исследование – секвенирование по Сэнгеру «горячих точек» генов FGFR2, FGFR3 и FGFR1, которые, как известно по данным мировой литературы, наиболее часто вовлечены в патогенез синдромальных форм краниосиностозов. По результатам проведенного исследования патогенных вариантов в «горячих точках» генов FGFR2, FGFR3 и FGFR1 обнаружено не было.

Для выявления вероятной причины заболевания пробанду было выполнено высокопроизводительное секвенирование полного экзома на секвенаторе DNBSEQ-G99-MGI-Tech, по результатам которого в 14 экзоне гена GLI3 был обнаружен вариант нуклеотидной последовательности c.2374C>T (p.Arg792Ter) в гетерозиготном состоянии, приводящий к формированию преждевременного стоп-кодона с потерей С-концевого домена белка. Алгоритмы предсказания патогенности расценивают выявленный вариант как патогенный (phyloP). Данный вариант упоминается в научной литературе как

ассоциированный с синдромом Грейга. Учитывая совокупность выявленных признаков, фенотип пациента и его семейный анамнез, пробанду был выставлен диагноз: синдром Грейга.

Помимо синдрома Грейга, мутации в гене GLI3 являются причиной других синдромальных (синдром Паллистера – Холла, акрокаллезный синдром) и несиндромальных (изолированных) форм пороков развития конечностей (преаксиальная полидактилия, тип IV и постаксиальная полидактилия, тип A и B). В базе данных мутаций генов человека (Human gene mutation database, HGMD) зарегистрировано 166 различных мутаций в GLI3, из которых 75 мутаций ассоциированы с синдрома Грейга, 31 – с синдромом Паллистера – Холла и только семь мутаций – с изолированной формой полидактилии [1], что обуславливает сложность постановки диагноза.

Показано наличие корреляции генотип-фенотип для пациентов с мутацией в гене GLI3. При синдроме Грейга встречаются различные типы мутаций и хромосомных аномалий: миссенс- и нонсенс-мутации, мутации со сдвигом рамки считывания, сайта сплайсинга, большие и малые делеции и дупликации, транслокации хромосом. У пациентов с клиническими признаками синдрома Паллистера – Холла обнаруживаются только мутации со сдвигом рамки считывания, мутации сайта сплайсинга и нонсенс-мутации. Мутации в первой трети гена (от нуклеотида 1–1997) вызывают синдром Грейга, а мутации, локализованные во второй трети гена (от нуклеотида 1998–3481), являются причиной синдрома Паллистера – Холла. Однако в исследовании Johnston и соавторов среди пациентов с синдромом Грейга было выявлено 12 мутаций после нуклеотида 3481 и ни у одного пациента с клиническими признаками синдрома Паллистера – Холла не было обнаружено мутаций в этой области. Единственная мутация во второй трети гена, не описанная среди пациентов с синдромом Паллистера – Холла, – c.2374C>T (p.Arg792Ter), выявленная в нашем случае и локализованная во второй трети гена, в позиции 2374 нуклеотидной последовательности.

Диагноз синдром Паллистера – Холла в нашем случае был исключен из-за отсутствия характерного фенотипа: гипоталамической гамартомы (прогонобластомы), являющейся патогномоничным признаком данного заболевания, и центральной полидактилии. При этом синдроме могут встречаться также неперфорированный анус, агенезия, дисплазия или отсутствие почки, дисплазия ногтей, врожденные пороки сердца, гипофункция надпочечников, гипоспадия (отсутствие дистальной части мочеиспускательного канала у мужчин или дефект задней стенки мочеиспускательного канала у женщин) и другие аномалии развития.

Из-за вариабельности фенотипических признаков, представленных в таблице 2, Biesecker и соавторы [2] предложили ключевые клинико-диагностические критерии синдрома Грейга, которые, помимо наличия мутации в каузативном гене, включали в себя триаду симптомов: преаксиальную полидактилию с кожной синдактилией хотя бы на одной из конечностей, гипертелоризм и макроцефалию. Johnston и соавторы [3] расширили описанные критерии, включив наличие преаксиальной полидактилии и хотя бы один из дополнительных признаков (синдактилия, макроцефалия, гипертелоризм, постаксиальная полидактилия).

Таблица 2 – Фенотипические признаки у пациентов с синдромом Грейга в процентном соотношении [7]

Фенотип	Частота встречаемости (%)	Комментарий
Макроцефалия (окружность головы >97 рс)	50	–
Гипертелоризм (межзрачковое расстояние >2 SD)	50	–
Преаксиальная полидактилия	90	Чаще на стопах
Широкий большой палец стопы	25	–
Постаксиальная полидактилия	50	Чаще затронуты пальцы кистей
Кожная синдактилия	75	–

Наше наблюдение отвечает приведенным диагностическим критериям: у пациента выявлена мутация c.2374C>T (p.Arg792Ter) в гене GLI3 и имеется характерный фенотип (макроцефалия, долихоцефалия, гипертелоризм, постаксиальная полидактилия).

Анализ литературы показывает, что окончательная принадлежность к тому или иному заболеванию определяется на основании сопоставления фенотипа пациента и обнаруженной мутации. Диагноз преаксиальная полидактилия IV типа ставится при наличии выявленной мутации и при отсутствии черепно-лицевых аномалий, как в наблюдении Jamsheer и соавторов [4]. Эти авторы в своем исследовании обнаружили мутацию c.2374C>T (p.Arg792Ter) у трех пациентов – членов одной семьи, у двух из которых наблюдались только аномалии конечностей (преаксиальная полидактилия пальцев ног и постаксиальная полидактилия пальцев рук), а у третьего – лишь утолщение большого пальца ног, краниофациальные аномалии отсутствовали. Некоторые авторы считают постаксиальную полидактилию IV типа подтипом синдрома Грейга, при котором лицевые дисморфии выражены слабо либо отсутствуют [5]. Обнаруженная в нашем исследовании у пациента с краниосиностозом и постаксиальной полидактилией нижних конечностей нонсенс-мутация c.2374C>T (p.Arg792Ter) была выявлена в трех семьях, в публикации Johnston и соавторов [3]. Этот вариант нуклеотидной последовательности c.2374C>T (p.Arg792Ter) был описан ранее в шести семьях с фенотипическими признаками синдрома Грейга [6].

Заключение. Выявленный нами вариант нуклеотидной последовательности c.2374C>T (p.Arg792Ter) ассоциирован с синдромом Грейга, характерные признаки которого, помимо аномалий конечностей, включают наличие черепно-лицевых аномалий (краниосиностоз, макроцефалия, гипертелоризм, выступающие лобные бугры).

Литература

1. Patel, R. GLI3 mutations in syndromic and non-syndromic polydactyly in two Indian families / R. Patel [et. al] // Congenit. Anom. – Kyoto. – 2016, Mar. – Vol. 56. – № 2. – P. 94–97. – https://doi.org/10.1111/cga.12139. PMID: 26508445.

2. Biesecker, L.G. The Greig cephalopolysyndactyly syndrome / L.G. Biesecker // Orphanet. J Rare Dis. – 2008, Apr. – Vol. 24. – № 3. – 10 p. – https://doi.org/10.1186/1750-1172-3-10. PMID: 18435847; PMCID: PMC2397380.

3. Johnston, J.J. Molecular and clinical analyses of Greig cephalopolysyndactyly and Pallister-Hall syndromes: robust phenotype prediction from the type and position of GLI3 mutations / J.J. Johnston [et. al] // Am. J Hum. Genet. – 2005, Apr. – Vol. 76. – № 4. – P. 609–622. – https://doi.org/10.1086/429346. Epub 2005, Feb 28. PMID: 15739154; PMCID: PMC1199298.

4. Jamsheer, A. Expanded mutational spectrum of the GLI3 gene substantiates genotype-phenotype correlations / A. Jamsheer [et. al] // J Appl. Genet. – 2012, Nov. – Vol. 53. – № 4. – P. 415–422. – https://doi.org/10.1007/s13353-012-0109-x. Epub 2012, Aug 18. PMID: 22903559; PMCID: PMC3477483.

5. Baraitser, M. Greig cephalopolysyndactyly: report of 13 affected individuals in three families / M. Baraitser, R.M. Winter, E.M. Brett // Clin. Genet. – 1983, Oct. – Vol. 24. – № 4. – P. 257–265. – https://doi.org/10.1111/j.1399-0004.1983.tb00080.x. PMID: 6641002.

6. Kalff-Suske, M. Point mutations throughout the GLI3 gene cause Greig cephalopolysyndactyly syndrome / M. Kalff-Suske [et. al] // Hum. Mol. Genet. – 1999, Sep. – Vol. 8. – № 9. – P. 1769–1777. – https://doi.org/10.1093/hmg/8.9.1769. PMID: 10441342.

7. Biesecker, L.G. Greig Cephalopolysyndactyly Syndrome / L.G. Biesecker, J.J. Johnston // GeneReviews / University of Washington; editors.: M.P. Adam, J. Feldman, G.M. Mirzaa [et al.]. – Seattle; 2024. – PMID: 20301619.

MYTATION IN THE *GLI3* GENE AS A CAUSE OF GREIG SYNDROME (DESCRIPTION OF A CLINICAL CASE)

Pashuk S.N., Gusina A.A., Zobikova O.L.

State instituon «Republican Scientific and Practical Center «Mother and Child», Minsk, Republik of Belarus

A description of a clinical case and molecular genetic verification of Greig's cephalopolysyndactyly syndrome in a patient with craniosynostosis and postaxial polydactyly of the lower extremities is provided. Genome sequencing revealed a variant of the nucleotide

sequence 2374C>T (p.Arg792Ter) in exon 14 of the *GLI3* gene, leading to the formation of a premature stop codon. Mutations in the *GLI3* gene have been described among patients with Pallister-Hall syndrome, Greig cephalopolysyndactyly syndrome, acrocallosal syndrome, preaxial polydactyly type IV and postaxial polydactyly types A and B. The complexity of differential diagnosis of various nosological forms associated with a mutation in the *GLI3* gene and the need to compare the patient's phenotype with the identified mutation are shown.

Keywords: clinical case, Greig's cephalopolysyndactyly, sequencing, nonsense mutation, GLI3.

Поступила 24.06.2025

УДК 616-055.26-07:575.116.4+616-053.3-036.8(476)
https://doi.org/10.63030/2307-4795/2025.18.G.10

АНАЛИЗ ПОДХОДОВ К ПРЕНАТАЛЬНОЙ ДИАГНОСТИКЕ ХРОМОСОМНЫХ БОЛЕЗНЕЙ В РЕСПУБЛИКЕ БЕЛАРУСЬ И ВЛИЯНИЕ НА МЛАДЕНЧЕСКУЮ СМЕРТНОСТЬ

Прибушеня О.В.[1], Наумчик И.В.[1], Лазаревич А.А.[1], Головатая Е.И.[1], Главацкая К.Н.[1, 2]

[1] Государственное учреждение «Республиканский научно-практический центр «Мать и дитя», [2] ООО «Клиника женского здоровья», г. Минск, Республика Беларусь

Резюме. В 2024 г. комбинированный скрининг выполнен у 87 % всех беременных в Республике Беларусь. Чувствительность скрининга составила 89 %, при группе высокого риска 3,7 %. Беременные старше 35 лет составили 21,1 %. Выявлено 238 случаев хромосомных болезней (ХБ), из них синдром Дауна (СД) – 158. Эффективность инвазивных пренатальных процедур составила 1:16 по ХБ и 1:26 СД. Проведен анализ причин рождения детей с СД и установлено, что 49 % женщины отказались от обследования (от проведения скрининга и/или от проведения инвазивной пренатальной диагностики), 4 % – не состояли на учете, 20 % – отказались от прерывания беременности по медико-генетическим показаниям при установленном СД и 27 % не попали в группу высокого риска. Определена динамика увеличения числа отказов от прерывания беременности с уже установленным диагнозом с 4 % в 2020 г. до 20 % в 2024 г.

Заключение. Средняя частота зарегистрированных ВПР и ХБ у детей и плодов в 2024 г. составила 31,3 ‰, а средняя частота ВПР и ХБ у детей – 22,9 ‰. В целом динамика частот СД среди живорожденных за период 2005–2024 гг. остается устойчивой 0,45–0,6 ‰, что связано с проведением пренатального скрининга на выявление СД. При этом частота всех зарегистрированных случаев неуклонно росла и за последние 19 лет увеличилась более чем в 2 раза, что связано с увеличением возраста матерей. В подавляющем большинстве случаев рождения детей с СД беременная женщина отказалась от обследования или от прерывания беременности с уже установленным диагнозом.

Ключевые слова: врожденный порок развития, младенческая смертность, синдром Дауна, хромосомная болезнь, пренатальный скрининг, инвазивная пренатальная диагностика, частота.

Введение. Около 7,9 миллионов детей с врожденными аномалиями рождается в мире ежегодно [1]. Медицинская генетика начиналась с анализа родословных в попытке найти передаваемые из поколения в поколение признаки заболеваний. Однако только с признанием менделевской генетики и выяснением основных законов наследования, генетика человека получила законный статус. И уже в 1940 году в Великобритании вышел

первый учебник по медицинской генетике «Введение в медицинскую генетику» Фрейзера Робертса. Если ранняя генетика базировалась на клинических проявлениях морфологических или биохимических дефектов, то только с появлением лабораторных методов появилась возможность связать эти проявления с конкретными нарушениями в генетическом аппарате. Важной вехой в развитии медицинской генетики стала концепция пренатального скрининга.

В настоящее время (2025 г.) известно не менее 7400 моногенных болезней (ОМИМ), и для 5673 из них известны гены и их мутации, что делает возможным проведение пренатальной диагностики и предимплантационного тестирования. Все более широко применяется хромосомный микроматричный анализ (ХМА), полноэкзомное и полногеномное секвенирование [2]. Одновременно с этим продолжается активное использование современных визуализирующих технологий и неинвазивного пренатального тестирования, что открывает новую эру в пренатальной диагностике. Такие большие возможности требуют от врача-генетика и врача-акушера-гинеколога знаний современной литературы, понимание биологических основ развития эмбриона, диагностических ограничений методов и т. д., что влечет за собой большую ответственность.

Частота анеуплоидий ооцитов составляет 25 %, а сперматозоидов – 3–4 % [3], зависит от возраста и прогрессивно увеличивается, составляя 5 % в 25 лет, 10–25 % в 30–35 лет. По данным авторов, проводивших исследования первого и второго полярных тел, частота анеуплоидий в возрасте 40,8 лет составила 70 % [4]. Учитывая значительное увеличение женщин старшего возраста в репродуктивной популяции, пренатальная диагностика хромосомных болезней (ХБ) не только не теряет своей актуальности, но и становится важной составляющей системы оказания медицинской помощи матерям и детям.

Цель работы – провести анализ частот ВПР и синдрома Дауна (СД) у новорожденных и среди всех зарегистрированных в Белорусском регистре за период с 2005 по 2024 гг.

Материал и методы исследования. Обзор литературы выполнялся в поисковых системах PubMed с использованием ключевых слов: «синдром Дауна», «трисомия 21».

УЗИ проводилось в сроке 10–13 недель на сканерах Voluson 730 (GE) с использованием трансабдоминального конвексного (5 МГц) и трансвагинального (7 МГц) датчиков.

Цитогенетические и биохимические анализы выполнялись генетической лабораторией Республиканского научно-практического центра (РНПЦ) «Мать и дитя» г. Минска и областными медико-генетическими центрами. Для расчета комбинированного риска первого триместра нами использовалась оригинальная компьютерная программа, написанная в конце 90-х годов с участием Cuckle H.S. [5]. С 2015 года расчет риска в областных медико-генетических центрах выполнялся с использованием программ «Life Cicle», за исключением Гродненской области, использующей программу Astraia. Учитывались следующие параметры: возраст беременной, толщина воротникового пространства (ТВП), альфа-фетопротеин (АФП), ß- цепь хорионического гонадотропина (ß–ХГ), белок А, ассоциированный с беременностью (PAPP-A). За границу риска по СД (cut off) в Беларуси принимается риск 1:360, что соответствует риску рождения ребенка с СД у женщины 35 лет. Оценка риска проводилась при КТР 38–80 мм (по таблицам Hadllok). Забор крови для биохимических исследований выполнялся в день УЗИ при КТР 40–80 мм. Риск рассчитывался в течение последующих 24 часов, и при попадании пациентки в группу риска она вызывалась для медико-генетического консультирования (МГК), в ходе которого предлагалось провести инвазивную пренатальную диагностику [5, 6].

Кариотипирование клеток амниотической жидкости проводилось методом стандартного кариотипирования с помощью дифференциального окрашивания (GTG-banding). Кариотип записывался в соответствии с правилами международной номенклатуры [7].

Результаты. Популяционные скринирующие программы в Республике Беларусь проводятся с 1990 г. и подходы к скринингу, в том числе смещение скрининга в 1 триместр, значительно изменили популяционную частоту СД в нашей стране. Данная стратегия пренатального скрининга типична для многих стран Европы и Северной Америки [8].

По данным Белорусского национального регистра ВПР, популяционная частота СД среди новорожденных в г. Минске в 1980-х годах составляла 1:830. В 1990 – 1996 гг. при проведении биохимического скрининга 2 триместра (АФП+ХГ) популяционная частота СД была 1:1030. При проведении скрининга 1 триместра с компьютерным расчетом риска по результатам измерения толщины воротникового пространства (ТВП) и возраста беременной в период с 2000 по 2006 гг. популяционная частота СД снизилась до 1:1190. За счет изменения подходов к формированию групп риска по ХБ частота пренатального выявления СД ко всем зарегистрированным случаям увеличилась на 33 % за указанный период.

В последнее десятилетие ситуация по организации пренатальной диагностики СД претерпела значительные изменения на всей территории Республики Беларусь. Пренатальная диагностика ХБ выполняется медико-генетической службой Республики в составе областных подразделений. РНПЦ «Мать и дитя» проводит исследования для г. Минска и Минской области, а также городской родильный дома №2 г. Минска выполняет комбинированный скрининг для закрепленного региона обслуживания. Внедрение комбинированного скрининга 1 триместра на территории всей республики началось в 2014г., проходило поэтапно, что было связано с административно-организационными особенностями в регионах, и привело к постепенному увеличению охвата беременных всей страны (рисунок 1).

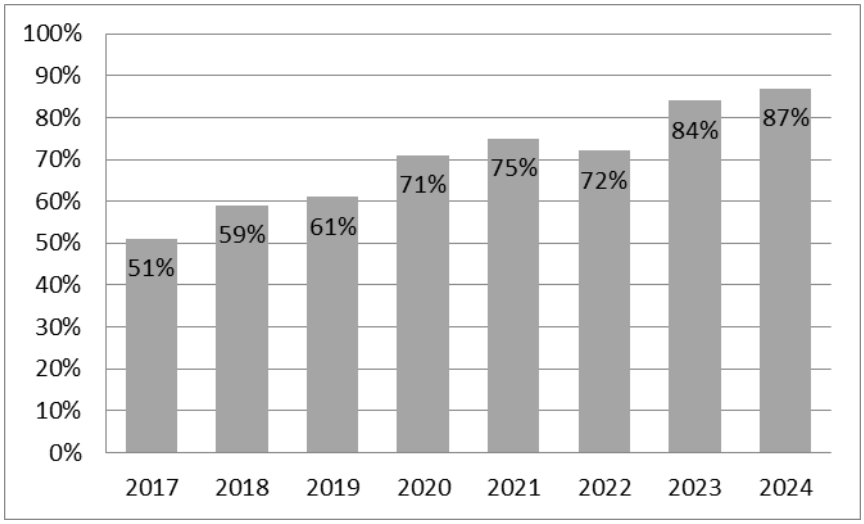


Рисунок 1 – Доля беременных, обследованных по программе комбинированного скрининга в Республике Беларусь (n_{2024}=54320)

Как видно из рисунка 1, в 2024 г. комбинированный скрининг выполнен у 87 % всех беременных в стране. Для оставшихся проведен скрининг на выявление групп риска по ХБ с учетом ультразвуковых маркеров и возраста беременной женщины. Комбинированный скрининг на административном уровне в настоящее время в полном объеме организован и для пациенток Минской области.

Мы провели анализ результатов комбинированного скрининга 2024 г. Беременные в возрасте 35 лет и старше составили 21,1 %, а региональное возрастное распределение беременных представлено на рисунке 2 .

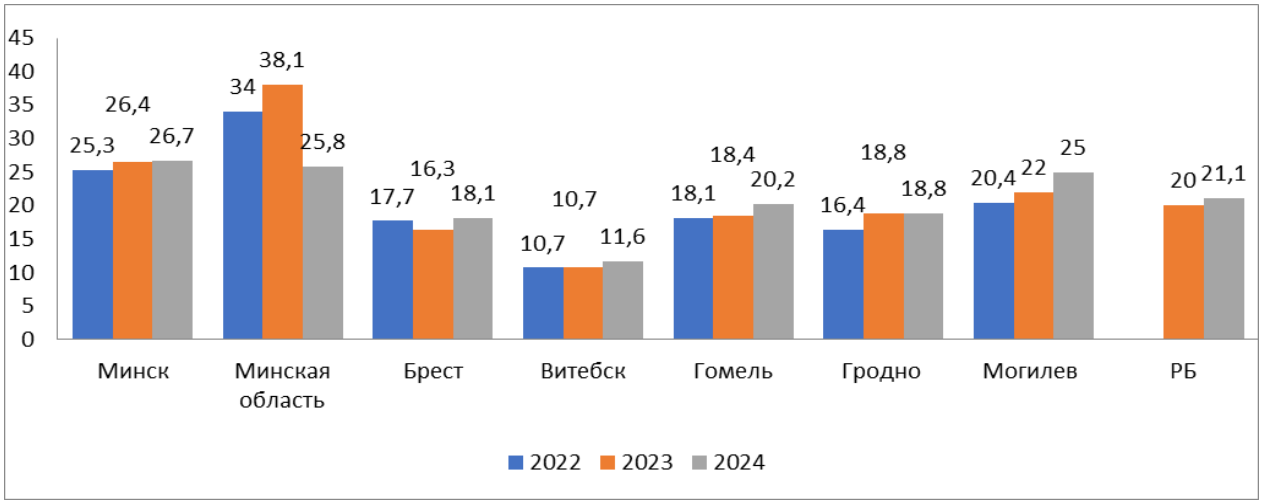


Рисунок 2 – Региональное возрастное распределение беременных, выполнивших комбинированный скрининг в период 2022–2024 гг.

Учитывая увеличение числа возрастных беременных, группа высокого риска неуклонно увеличивается (рисунок 3), и в 2024 оказалась 3,7 %. Однако наблюдаются межрегиональные различия. Так, группа риска в Витебской области не превышает 2 %, и это объясняется более молодой репродуктивной популяции этого региона (см. рисунок 2).

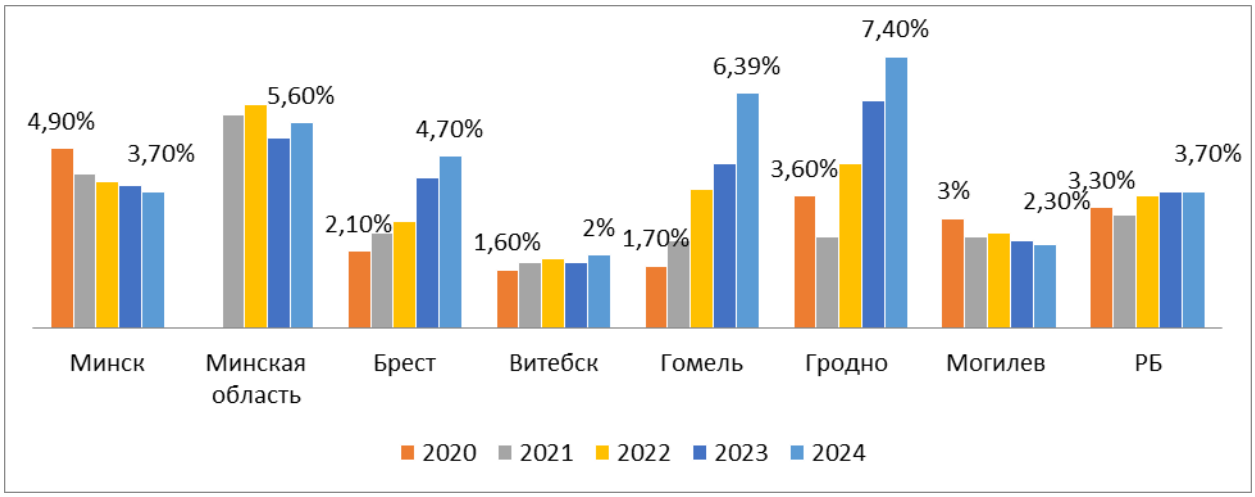


Рисунок 3 – Величина группы высокого риска по СД при проведении комбинированного скрининга в регионах Республики Беларусь за период 2020–2024 гг.

Всего в группе риска выявлено 156 случаев ХБ у плода, из них СД – 100 наблюдений. Всего в группе исследования (n=54320) зарегистрировано 112 случая СД. В целом чувствительность скрининга составила 89 % и разнилась в регионах республики (рисунок 4).

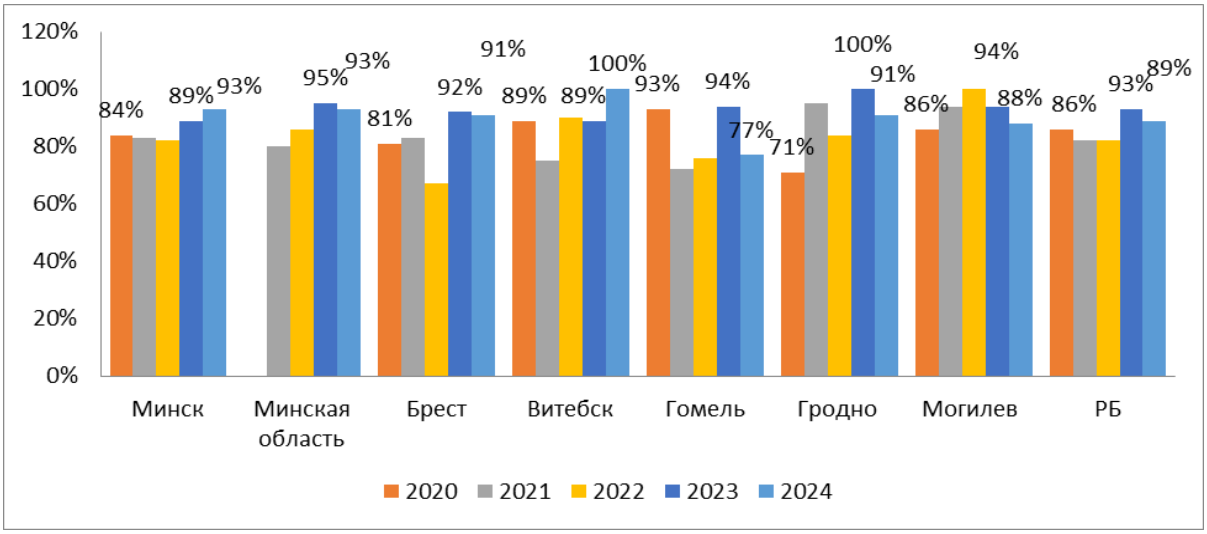


Рисунок 4 – Чувствительность комбинированного скрининга на выявление группы высокого риска по СД в регионах Республики Беларусь за период 2020–2024 гг.

Как видно на рисунке 4, самая высокая чувствительность комбинированного скрининга в 2020 г. была в Гомельской области и составила 93 %, самая низкая – 71 % в Гродненской области. В 2024 г ситуация изменилась. Самая высокая чувствительность оказалась в Витебской области, а низкая – в Гомеле, и это, вероятно, связано организационными особенностями, изменением транспортной логистики, и нуждается в дополнительном изучении. В настоящее время проводится анализ полученных данных. Между тем следует отметить, что во всех регионах, выполнявших комбинированный скрининг, достигнуты высокие результаты выявляемости, сравнимые с описанными в литературе [9].

Помимо комбинированного скрининга беременных в Республике Беларуь второй этап пренатальной диагностки – инвазивное пренатальное исследование – выполняется и по иным показаниям. Всего за 2024 год выполнено инвазивных процедур (амниоцентез и БВХ) – 3327, что составляет 5,5 % от завершивших беременность. Из них 5,6 % процедур выполнено в 1 триместре беременности. Показания к проведению инвазивной пренатальной диагностики представлены на рисунке 5.

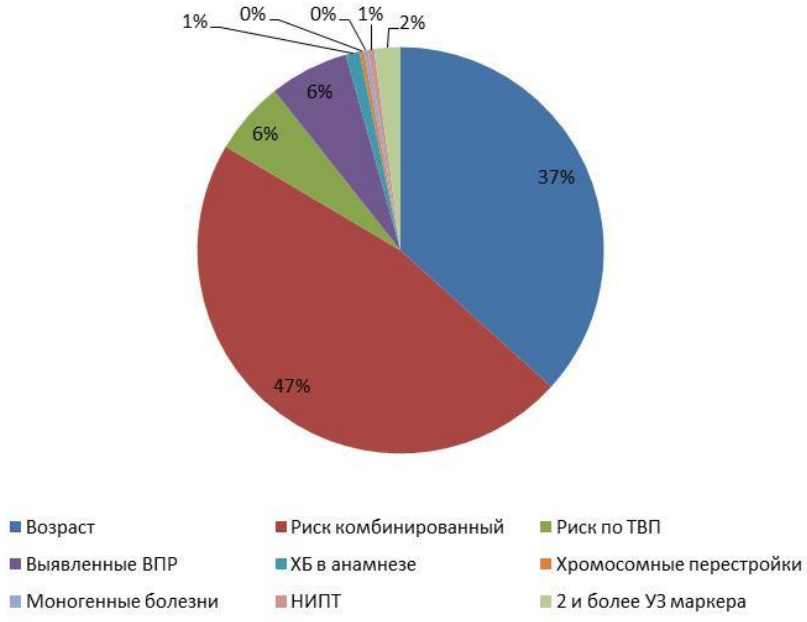


Рисунок 5 – Структура показаний для проведения инвазивной пренатальной диагностики в Республике Беларусь в 2024 году

Как видно из рисунка 5, помимо комбинированного скрининга по-прежнему часто, в 37 % случаев, инвазивная процедура выполнялась по возрасту беременной старше 35 лет. ВПР стали показанием для инвазивной пренатальной диагностики в 6 % случаев. Выявлено 238 случаев ХБ, из них СД – 158. Эффективность процедур составила 1:16 по ХБ и 1:26 по СД.

Нами проведен анализ причин рождения детей с СД и установлено, что 49 % женщины отказались от обследования (от проведения скрининга и/или от проведения инвазивной пренатальной диагностики), 4 % – не состояли на учете, 20 % – отказались от прерывания беременности по медико-генетическим показаниям при установленном СД, 27 % не попали в группу высокого риска (рисунок 6). Таким образом, в подавляющем большинстве случаев беременная женщина отказалась от обследования или от прерывания беременности с уже установленным диагнозом. Вызывает тревогу динамика увеличения числа отказов от прерывания беременности с 4 % в 2020 г до 20 % в 2024. После анализа истории семьи с 3 и более родами среди отказов были у 50 % семей из г. Минска, 78 % – Минской области, 50 % – Витебской области и в 100 % случаев Гродненской области. Можно говорить, что все эти случаи были условно предотвратимы. Возможно, при повышении качества, кратности и продолжительности медико-генетического консультирования, а также консультирования и осмотров врачом-акушером-гинекологом по месту жительства семьи приняли бы иное репродуктивное решение. Однако данная тенденция скорее характеризует социальный и религиозный тренды в нашей стране и требует дополнительного осмысления.

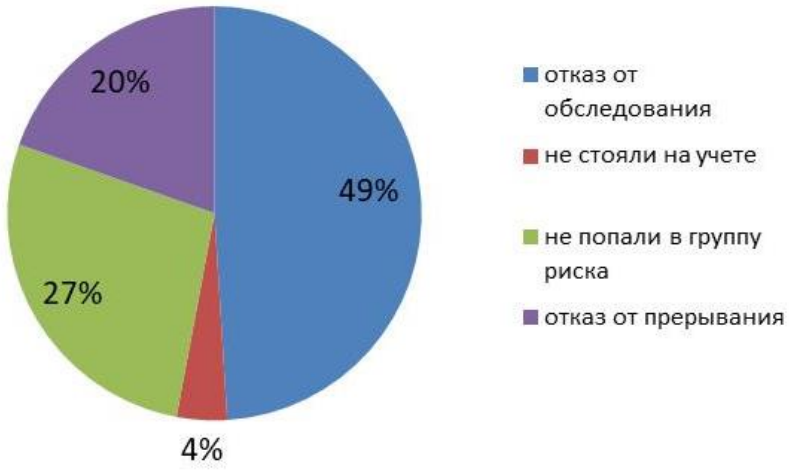


Рисунок 6 – Структура причин рождения детей с СД в Республике Беларусь в 2024 году

С учетом условно предотвратимых случаев СД эффективность скрининга в рамках всей страны могла составить 95,6 %, даже при отсутствии полного охвата беременных комбинированным скринингом. Мы считаем, что в работе с этой группой пациентов первичная беседа, проведенная врачом-акушером-гинекологом при постановке на учет, имеет принципиальное значение.

В целом динамика частот СД среди живорожденных за период 2005–2024 гг. остается устойчивой 0,45–0,6‰, что согласуется с проведенными в Европе и Америке исследованиями. При этом частота всех зарегистрированных случаев неуклонно росла и за 19 лет увеличилась более чем в 2 раза (рисунок 7).



Рисунок 7 – Динамика частот СД в ‰ среди новорожденных и всех зарегистрированных в Республике Беларусь за период 2005–2024 гг.

На наш взгляд, это связано как с увеличением возраста матери, так и с улучшением пренатальной диагностики в нашей стране. По этим показателям мы не отличаемся от стран Западной Европы. Провести оценку распространенности СД среди населения Республики Беларусь не представляется возможным в связи с отсутствием у нас информации об общей численности, половому и возрастному составу, заболеваемости, смертности у данной группы людей. Поэтому этот вопрос нуждается в дальнейшем исследовании и анализе.

Диагностика ХБ во время беременности является составной частью программы по выявлению наследственных и врожденных заболеваний у плода и новорожденного. Средняя частота зарегистрированных ВПР и ХБ у детей и плодов в 2024 г. составила 31,3 ‰, а средняя частота ВПР и ХБ у детей – 22,9 ‰ (рисунок 8).

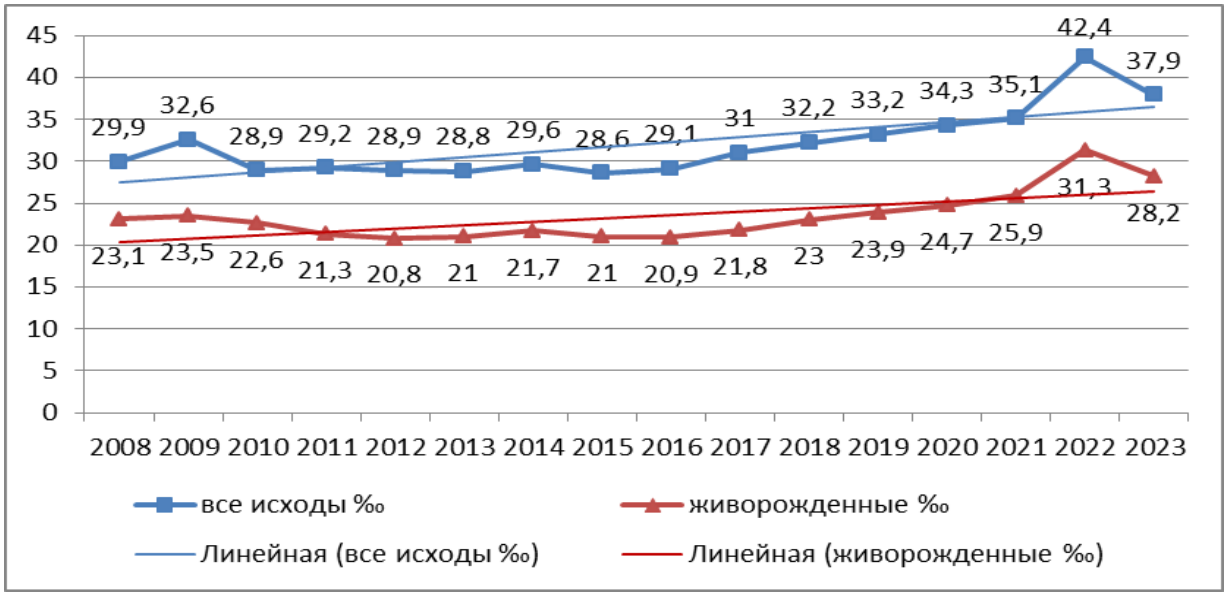


Рисунок 8 – Динамика частот врожденных и наследственных аномалий среди новорожденных и всех зарегистрированных в Республике Беларусь за период 2005–2024 гг.

Как видно по рисунку 8, отмечается неуклонный рост ВПР среди всех зарегистрированных случаев, и в период 15 лет частота увеличилась на 8–12 ‰. Поскольку за указанный период не произошло никаких техногенных, природных и иных событий с установленным мутагенным и/или тератогенных эффектом, такая динамика может

объяснятся применением акушерских практик, направленных на активное сохранение беременностей раннего срока, что, видимо, влияет на естественный отбор в популяции. В связи с этим выводом, значимость пренатальной диагностики еще более возрастает, так как агрессивное сохранение беременности позволяет ее пролонгировать в случаях летальной и сублетальной патологии у плода, и в последующем государству требуется прилагать больше административных и экономических усилий для предотвращения рождения потомства с тяжелой некурабельной патологией. Так, в 2024 г. прервано 611 плодов с ВПР и ХБ, в том числе 80 случаев летальных аномалий, и в 531 наблюдении плод имел ВПР или ХБ, приводящими к инвалидности. Прогностический вклад пренатальной диагностики в младенческую смертность и мертворождение представлен на рисунке 9. И как видно по рисунку 9 этот вклад в Республике Беларусь остается неизменно высоким.

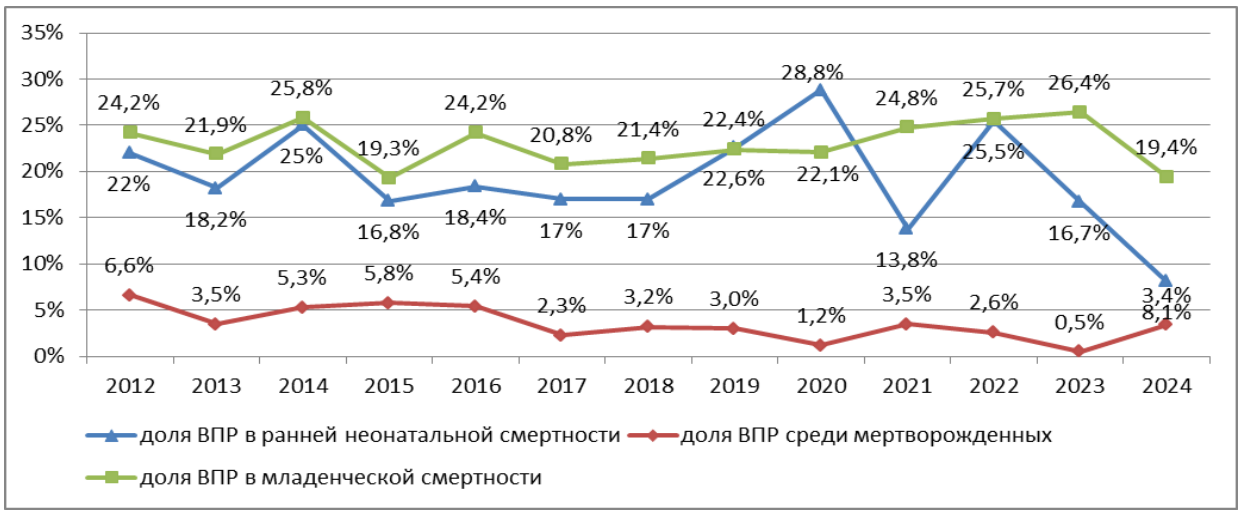


Рисунок 9 – Вклад выявленных ВПР в младенческую смертность и мертворождение в Республике Беларусь за период 2012–2024 гг.

Обсуждение. Описание внешности при трисомии 21 впервые было представлено Лэнгдоном Дауном в 1866 году, но лишь в последнее десятилетие XX века представленное им описание было применено к плоду в широкой клинической практике. Об открытии связи между дополнительной хромосомой 21 и фенотипом СД впервые было сообщено в 1959 году, и это стало важной вехой в развитии пренатальной диагностики и медицинской генетики. Все более широкое распространение с 1990 г. практики пренатального скрининга на выявление ХБ и прерывание беременности по медико-генетическим показаниям компенсировало увеличение возраста матери, что и привело к относительно стабильной распространенности трисомии 21 в европейской популяции.

В начале 1990-х годов в небольших сериях исследований сообщалось о существовании взаимосвязи между выявлением при УЗИ в период с 10-й по 13-ю неделю беременности гипоэхогенной структуры в воротниковой зоне плода и наличием у него хромосомной патологии. Описанное образование в русскоязычной литературе получило название «воротниковое пространство». В последующем данные многочисленных исследований, проведенных независимыми исследователями в разных странах мира, подтвердили, что скрининг ХБ, основанный на измерении ТВП плода в 10–13 недель беременности, в сочетании с возрастом матери дает возможность выявить 75 % плодов, имеющих хромосомную патологию, при частоте ложноположительных результатов теста 5 %.

ТВП представляет собой скопление жидкости в подкожной клетчатке на задней поверхности шеи. Термин «пространство» используется вне зависимости от того является ли образование септированным, ограничивается ли только шеей плода или распространяется на все туловище. Частота встречаемости хромосомных аномалий зависит от величины, а не от внешнего вида ТВП. Расширение ТВП повышает риск наличия

хромосомных аномалий плода, ВПС, пороков дыхательной системы, врожденных инфекций, скелетных дисплазий, различных врожденных синдромов, самопроизвольного выкидыша. ТВП плода увеличивается при увеличении срока беременности, поэтому при оценке степени увеличения ТВП необходимо принимать во внимание величину копчико-теменного размера (КТР) плода. Во 2 триместре данная структура, как правило, исчезает либо преобразуется в шейный отек или гигрому.

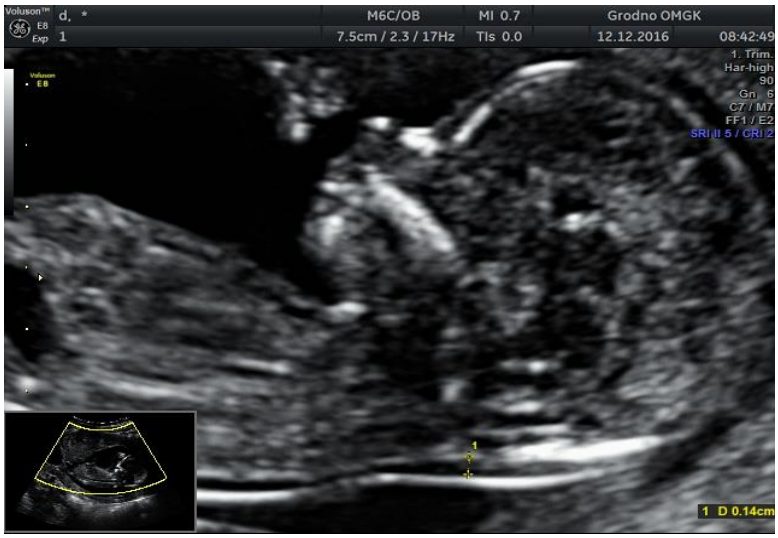


Рисунок 11 – Сагитальный срез головки плода в сроке 12 недель беременности демонстрирует расположение калиперов при измерении ТВП (УЗ изображение)

При измерении ТВП на экране должны находиться только голова плода и верхняя часть грудной клетки (рисунок 11). Изображение должно быть увеличено таким образом, чтобы минимальное смещение курсора давало изменение размера на 0,1 мм. Увеличивая изображение, важно уменьшить степень усиления ультразвукового сигнала. ТВП должна измеряться в своем самом широком месте, при этом курсоры должны быть установлены на внутренние границы эхопозитивных линий, представляющих собой кожу и мягкие ткани плода. Различия в последовательных измерениях ТВП одним и тем же специалистом или между несколькими исследователями в 95 % случаев не превышают 0,5 мм.

Не выявлено клинически достоверного различия в измерении ТВП в зависимости от этнического происхождения матери, количества беременностей и родов в анамнезе, табакокурения, наличия диабета, наступления беременности в результате применения ВРТ, пола плода или наличия кровянистых выделений в ранние сроки беременности.

Еще одним маркером для диагностики ХБ является визуализация носовых костей плода при исследовании в 11–13+6 недель беременности. Многочисленные исследования показали взаимосвязь между отсутствием визуализации костей носа у плода и наличием у него трисомии 21, а также других ХБ. Анализ сводных данных этих работ, включавших результаты исследования 15822 плодов, показал, что профиль плода был успешно визуализирован в 97,4 % случаев, при этом кости носа не определялись у 1,4 % плодов при нормальном кариотипе и у 69 % плодов при трисомии 21. Важным заключением этих исследований была констатация того, что частота отсутствия визуализации костей носа снижается по мере увеличения КТР плода, повышается при увеличении ТВП и существенно выше у пациенток афро-карибского происхождения по сравнению с пациентками европейского происхождения. Таким образом, при расчете отношения правдоподобия при скрининге трисомии 21 необходимо учитывать все вышеперечисленные факторы [10].

Существует несколько взглядов по поводу оценки носовой кости при первом скрининговом исследовании. По мнению международной организации FMF (Фонд Медицины Плода), достаточна лишь качественная оценка данного параметра. Российская же ассоциация врачей УЗ диагностики в перинатологии и гинекологии регламентирует необходимость в случае визуализации носовых костей дополнительную оценку их длины.

Для оценки носовой кости в 1 триместре беременности необходим строго сагиттальный срез. На полученном сечении требуется наличие следующих структур: верхненосовой точки (передняя точка в месте соединения лобной кости с носовыми), кончика носа, верхней и нижней губы, подбородка, верхней челюсти, переднего края нижней челюсти. При получении парасагиттального среза оценка носовой кости может быть некорректной за счет вовлечения в измерение лобного отростка верхней челюсти. Увеличение должно быть максимальным. Плоскость сканирования должна быть выбрана таким образом, чтобы ультразвуковые волны были перпендикулярны поверхности носа. Носовая кость измеряется от края до края оссифицированных участков кости, строго в месте перехода эхогенной составляющей структуры в гипоэхогенную. Линия, соединяющая калиперы, должна располагаться строго параллельно кости и проходить через ее ось. Лобная кость, расположенная кзади от носовой, не должна быть включена в измерение (рисунок 12).

Не меньшую диагностическую ценность имеет использование такого маркера хромосомной патологии плода, как толщина преназальных тканей. Измерить данный параметр можно, проведя перпендикулярную линию от верхненосовой точки до поверхности кожи на лбу плода (рисунок 12).

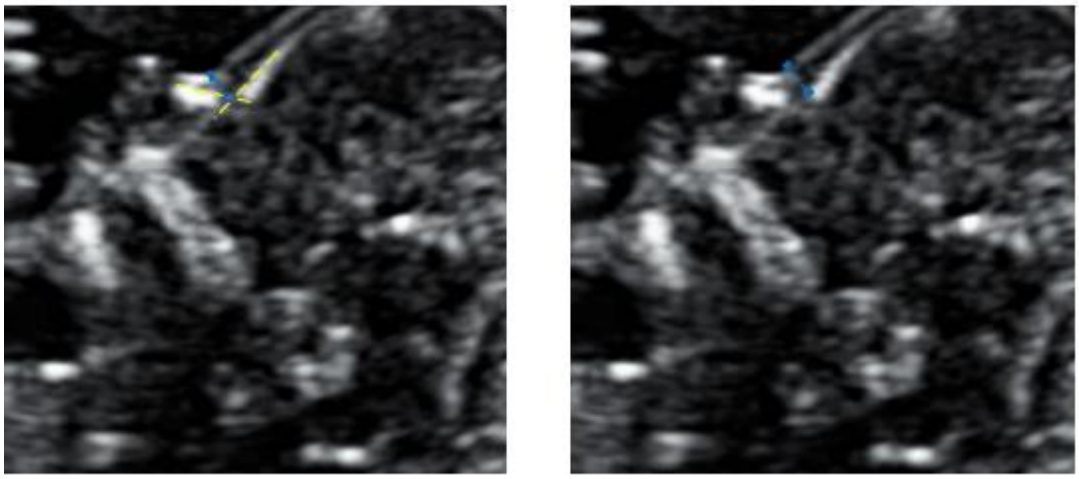


Рисунок 12 – Сагитальный срез головки плода в сроке 12 недель беременности демонстрирует расположение калиперов при измерении ТВП (УЗ изображение)

В 1 триместре беременности между оссифицированными краями носовых и лобной костей есть расстояние, верхненосовая точка еще не сформирована. Толщину преназальных тканей в этом случае можно измерить двумя способами: измерив расстояние от точки пересечения двух линий, являющихся продолжением носовой и лобной костей, до поверхности кожи либо измерив расстояние от нижнего оссифицированного края лобной кости до поверхности кожи. Таким же образом измеряется толщина преназальных тканей в случае гипоплазии носовой кости во 2 триместре беременности, когда между носовой и лобной костями также есть промежуток.

На сегодняшний день известен ряд дополнительных параметров лица плода, которые могут использоваться в качестве маркеров хромосомной патологии, как в 1, так и во 2 триместрах беременности. Это максиллярно-мандибулярная линия (maxilla-mandible line), отношение префронтального пространства (PFSR), линия лицевого профиля (facial profile line), дистанция лицевого профиля (profile line distance), а также угол MNM (maxilla-nasion-mandible). Однако в большинстве публикаций остается дискутабельной целесообразность применения данных лицевых маркеров для улучшения уже существующих алгоритмов скрининга 1 триместра беременности. Большинство авторов сходятся во мнении, что с учетом сложности этих измерений и ограниченного времени, отведенного на сканирование, данные параметры могут использоваться в специализированных центрах, но не во время рутинного исследования.

Успешная пренатальная диагностика ХБ в 1 и 2 триместрах беременности приводит к регистрации случаев СД, которые прежде были бы утеряны в связи с невынашиванием беременности, так как завершились бы самопроизвольным абортом. Было высказано предположение, что это, а также увеличение среднего возраста матери могут частично объяснить увеличение общего числа диагностированных случаев трисомии 21. Подобная тенденция подтверждается анализом частот СД в нашей стране за последние 19 лет, представленным на рисунках 2 и 7. Это также согласуется с результатами исследований, проведенных в Америке и Азии, сообщающих о том, что частота трисомии 21 среди живорожденных не меняется в динамике времени, в то время как общая частота увеличивается вне зависимости от региона исследования. Например, в США в 1950 г. зарегистрировано ~50000 человек с СД, что составляет 3,3:10 000 человек, а в 2013 г. ~212000 (6,7:10000 человек), и такое увеличение связано как с ростом населения, так и с повышением выживаемости детей с СД (рисунок 10) [11].

По данным регистра EUROCAT, охватывающего 6,1 миллиона рождений в период с 1990 по 2009 год, общая частота СД на 10000 рождений составила 22,0 (95 % ДИ 21,7–22,4) и имела тенденцию к увеличению, что объясняется ростом среднего возраста матери и продолжительностью жизни людей с СД. Частота живорождений с СД составила 11,2 (95 % ДИ 10,9-11,5) и оказалась стабильной в динамике времени, однако в зависимости от страны различалась в три раза. При анализе распространенности СД среди населения стран Европы по состоянию на 2015 год выявлено, что она составляет 4,9:10000 человек. При этом в странах Восточной Европы – 3,3:10000 человек, Западной Европы – 6,0:10000. Однако все специалисты склоняются к мнению, что точная глобальная оценка не может быть выполнена до тех пор, пока в разных странах не будут созданы унифицированные регистры рождений людей с СД и не будет накоплено и доступно для анализа больше данных о выживаемости и заболеваемости пациентов с трисомией 21.

Gert de Graaf et all провели оценку живорожденных детей с СД в период с 2011 по 2015 годы в Европе. Оказалось, что в среднем это 8031 человек в год, а с учетом прерывания беременности по генетическим показаниям количество новорожденных было бы около 17331 ежегодно. По оценкам снижение распространенности живорождений составило в среднем 54 % и колебалось от 0 % на Мальте до 83 % в Испании. По данным авторов, по состоянию на 2015 год в Европе проживает 417 000 человек с СД; без факультативного прерывания беременности плодов с СД было бы около 572 000 человек, что соответствует темпам сокращения населения на 27 % [12]. Такая статистика может быть важным барометром тенденций пренатального тестирования СД в регионах, что позволит рационально распределять ресурсы внутри стран.

СД встречается во всех популяциях, но различия в возрасте матери при зачатии между странами и этническими группами влияют на количество живорождений. Доля рождений от матерей старшего возраста (старше 35 лет) в реестрах EUROCAT неуклонно увеличивалась с 13 % в 1990 году до 19 % в 2009 году [13].

Высказанные ранее выводы о частотах СД подтверждаются и последними публикациями, охватывающими период 25–35 лет. Так, исследования, проводимые с 1990-х годов и продолжающиеся по настоящее время в регионах Англии и Уэльса, Словении, Австралии и странах-участницах EUROCAT, показали, что увеличение возраста матери уравновешивается использованием пренатального скрининга, что привело к стабильному или незначительному снижению распространенности СД у живорожденных. Так, в южной Европе частота СД среди живорожденных за период 1980–2015 гг. сократилась почти вдвое. Напротив, в Нидерландах частота живорождений несколько увеличилась в период 1980–2000 годов, а затем, начиная с 2005 г., снизилась. В США рост распространенности СД среди живорожденных начался в 1980-х годах и стабилизировался после 2005 года [11].

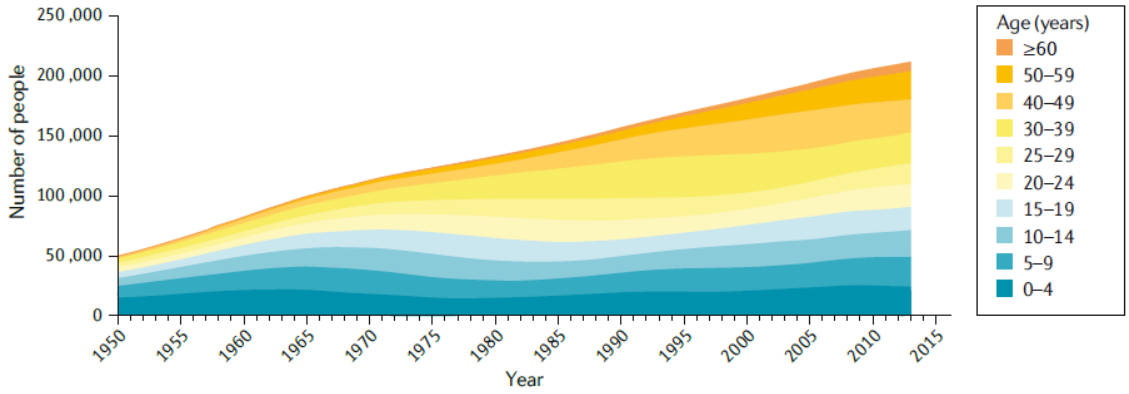


Рисунок 10 – Частота и возрастное распределение СД в США [11]

Мышиные модели для изучения СД были впервые разработаны в 1990 г. А полная нуклеотидная последовательность длинного плеча HSA21 определена многонациональным консорциумом исследователей и опубликована в 2000 г. За последующие годы был достигнут существенный прогресс в понимании молекулярной патофизиологии различных фенотипических проявлений СД, которые в настоящее время считаются нарушением регуляции экспрессии генов.

Заключение. Внедрение и повсеместное распространение комбинированного скрининга 1 триместра в Республике Беларусь является высокоэффективной стратегией. Чувствительность скрининга по выявлению СД в целом по стране достигла 89 %, что соответствует мировым стандартам, а эффективность инвазивной пренатальной диагностики подтверждена высокими показателями выявляемости.

Наблюдаются межрегиональные различия в размере группы риска и чувствительности скрининга, что связано с возрастной структурой населения и организационными особенностями в регионах.

Подавляющее большинство случаев рождения детей с СД (73 %) являются условно предотвратимыми и связаны с решениями беременных женщин: отказ от проведения скрининга или инвазивной диагностики, отказ от прерывания беременности при установленном диагнозе СД. Вызывает серьезную тревогу динамика роста числа отказов от прерывания беременности по медико-генетическим показаниям, и эта тенденция, вероятно, отражает социальные и религиозные изменения в обществе и требует дополнительного изучения и осмысления.

Благодаря эффективной программе пренатальной диагностики, частота СД среди живорожденных в Беларуси остается стабильно низкой (0,45–0,6 ‰) на протяжении 2005–2024 гг., несмотря на увеличение возраста матерей, что соответствует тенденциям в странах Европы и Северной Америки. В то же время общая частота всех зарегистрированных случаев СД (включая пренатально диагностированные и прерванные) за 19 лет выросла более чем в 2 раза, что объясняется улучшением методов диагностики и увеличением среднего возраста матери.

Пренатальная диагностика вносит неоценимый вклад в снижение младенческой смертности и мертворождаемости, позволяя выявлять летальные и инвалидизирующие аномалии.

Отмечается значительный и неуклонный рост частоты всех зарегистрированных врожденных пороков развития (ВПР) и ХБ, и это может быть следствием современных акушерских практик, направленных на активное сохранение беременностей раннего срока, что влияет на естественный отбор в популяции.

Возрастающие возможности диагностики и усложнение методов требуют от врачей (генетиков, акушеров-гинекологов) постоянного повышения квалификации, поскольку они несут высокую ответственность за репродуктивные решения.

Заключение. Пренатальный скрининг в Республике Беларусь является современной, высокоразвитой и эффективной системой, успешно компенсирующей негативное влияние тренда к увеличению возраста матери на частоту ХБ у новорожденных. Ключевой вызов на современном этапе смещается с технических аспектов диагностики в социально-этическую плоскость, где рост числа осознанных отказов от прерывания беременности требует развития качественного медико-генетического консультирования и осмысления обществом последствий таких решений.

Литература

1. Nguengang Wakap, S. Estimating cumulative point prevalence of rare diseases: analysis of the Orphanet database / S. Nguengang Wakap [et al.] // Eur J Hum Genet. – 2020. 28(2): p. 165–173.
2. Ferreira, C.R. The burden of rare diseases / C.R. Ferreira // Am J Med Genet A. – 2019. 179(6): p. 885–892.
3. Martin, R.H. Distribution of aneuploidy in human gametes: comparison between human sperm and oocytes / R.H. Martin, E. Ko, A. Rademaker // Am J Med Genet. – 1991. 39(3): p. 321–31.
4. Fragouli, E. The cytogenetics of polar bodies: insights into female meiosis and the diagnosis of aneuploidy / E. Fragouli [et al.] // Mol Hum Reprod. – 2011. 17(5): p. 286–95.
5. Tsukerman, G.L. Maternal serum screening for Down syndrome in the first trimester: experience from Belarus / G.L. Tsukerman, N.B. Gusina, H.S. Cuckle // Prenat Diagn. – 1999. 19(6): p. 499–504.
6. Tsukerman, G. First trimester screening of fetal structural anomalies in a general obstetric population, in 12 International Conference on Prenatal Diagnosis and Therapy: Abstracts of the conf. / G. Tsukerman, O. Pribushenya, G. Krapiva. – 2004: Budapest (Hungary). – p. 71.
7. Shaffer, L.G. ISCN 20013. An International System for Human Cytogenetics Nomenclature / L.G. Shaffer, J. McGowan-Jordan, M. Schmid. – 2013, Karger: Basel. 130.
8. Canick, J. Prenatal screening for trisomy 21: recent advances and guidelines / J. Canick // Clin Chem Lab Med. – 2012. 50(6): p. 1003–8.
9. S Kate Alldred. First trimester ultrasound tests alone or in combination with first trimester serum tests for Down's syndrome screening / S. Kate Alldred [et al.] // Cochrane Database Syst Rev. – 2017. Mar 15;3(3): p. CD012600.
10. Cicero, S. Likelihood ratio for trisomy 21 in fetuses with absent nasal bone at the 11–14-week scan / S. Cicero [et al.] // Ultrasound Obstet Gynecol. – 2004. 23(3): p. 218–23.
11. Stylianos, E. Antonarakis. Down syndrome / Stylianos E. Antonarakis // Nat Rev Dis Primers. – 2020. Feb 6;6(1):9. .
12. de Graaf, Gert. Estimation of the number of people with Down syndrome in Europe / Gert de Graaf, Frank Buckley, B.G. Skotko // Eur J Hum Genet. – 2020. Mar;29(3): p. 402–410.
13. Loane, M. Twenty-year trends in the prevalence of Down syndrome and other trisomies in Europe: impact of maternal age and prenatal screening / Maria Loane [et al.] // Eur J Hum Genet. – 2013. Jan; 21(1): p. 27–33.

ANALYSIS OF APPROACHES TO PRENATAL DIAGNOSIS OF CHROMOSOMAL DISEASES IN THE REPUBLIC OF BELARUS AND ITS IMPACT ON INFANT MORTALITY

Pribushenya O.V.[1], Naumchik I.V.[1], Golovataya E.I.[1], Glavatskaya K.N.[2]

[1] State Institution «Republican Scientific and Practical Center «Mother and Child»,
[2] Belarusian Medical Academy of Post-Graduate Education,
Minsk, Republic of Belarus

Objectives. We present analysis of the Down syndrome frequencies in newborns and among all cases of congenital malformations registered in the Belarusian register for the period from 2005 to 2025.

Results. In 2024 combined screening was performed for 87 % of all pregnant women in the Republic of Belarus. The screening sensitivity was 89 %, with the high-risk group being 3.7 %. Pregnant women over 35 years old accounted for 21.1 %. In total, 238 cases of chromosomal diseases were identified within the framework of prenatal examination per year, of which Down syndrome – 158. The effectiveness of invasive prenatal procedures was 1:16 for chromosomal diseases and 1:26 for Down syndrome. When analyzing the reasons for the birth of children with Down syndrome, it was found that 49 % women refused to be examined (from screening and / or

from conducting invasive prenatal diagnostics), 20 % – refused to terminate their pregnancy due to medical genetic indications with established Down syndrome and 27 % did not fall into the high-risk group. A trend in the refusal to terminate pregnancies with an established diagnosis has been established, rising from 4 % in 2020 to 20 % in 2024.

Conclusions. The average frequency of registered congenital malformations and chromosomal diseases in children and fetuses in 2024 was 31.3‰, while the average frequency of congenital malformations and chromosomal diseases in children was 22.9‰. Overall, the frequency of Down syndrome among live births for the period 2005–2024 remains stable at 0.45–0.6‰, which is associated with prenatal screening for Down syndrome. Moreover, the frequency of all registered cases has steadily increased and has more than doubled over the past 19 years, due to the increasing age of mothers. In the overwhelming majority of cases of children born with Down syndrome, the pregnant woman refused screening or termination of the pregnancy with an established diagnosis.

Keywords: congenital malformation, infant mortality, Down syndrome, chromosomal disease, prenatal screening, invasive prenatal diagnosis, frequency.

УДК 575.224.22:618.11-006-031.13
https://doi.org/10.63030/2307-4795/2025.18.G.11

СПЕКТР МУТАЦИЙ BRCA1 И BRCA2 ГЕНОВ ПРИ ПОЛИНЕОПЛАЗИИ У ЖЕНЩИН С ОВАРИАЛЬНОЙ КАРЦИНОМОЙ

Савоневич Е.Л.

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

Резюме. Полинеоплазия (наличие двух и более первичных злокачественных опухолей у одного пациента) представляет серьезную проблему в современной медицине. Овариальная карцинома часто ассоциирована с наследственными формами рака, обусловленными герминальными мутациями в генах BRCA1 и BRCA2. Эти гены относятся к супрессорам опухолевого роста и играют ключевую роль в поддержании стабильности генома. Мутации в них значительно повышают риск развития рака яичников, молочной железы и других органов. Изучение спектра мутаций BRCA у пациенток с овариальной карциномой и полинеоплазией особенно актуально для понимания механизмов канцерогенеза и разработки стратегий профилактики.

Цель: исследовать молекулярно-генетические особенности и охарактеризовать спектр герминальных мутаций в генах BRCA1 и BRCA2 у женщин с овариальной карциномой и полинеоплазией, а также выявить закономерности развития множественных опухолей.

В исследование включены 82 пациентки славянского происхождения из Гродненской области с овариальной карциномой и полинеоплазией. Использовались данные медицинской документации, анкетирование, классические критерии первичной множественности опухолей. Для молекулярно-генетического анализа использовали венозную кровь. Выделение ДНК проводили стандартными методами. Мутации c.5266dupC и c.4035delA в гене BRCA1 определяли с помощью аллель-специфической ПЦР. Негативные образцы дополнительно анализировали с помощью NGS-секвенирования на платформе Illumina NextSeq 500. Биоинформатическая обработка данных выполнялась в соответствии с рекомендациями GATK Best Practice.

У 45 из 82 пациенток (55 %) выявлены патогенные мутации в генах BRCA1 и BRCA2. Преобладали мутации в гене BRCA1 (87 % случаев). Наиболее частыми были мутации основателя: c.5266dupC (выявлена у 20 женщин) и c.4035delA (у 12 женщин). Средний возраст диагностики овариальной карциномы у носительниц c.5266dupC составил 47,8 лет, у носительниц c.4035delA – 57,1 год. Наиболее часто овариальная карцинома сочеталась

с раком молочной железы (54 %), реже – с раком эндометрия (26 %) и колоректальным раком (12 %). У 71 % носителей мутаций выявлен выраженный «эффект основателя». Семейный онкоанамнез был отягощен у 74 % носителей мутаций BRCA1. У пациенток без мутаций в генах BRCA также отмечались случаи семейного рака, что указывает на необходимость мультигенного тестирования. Результаты исследования подчеркивают важность внедрения простых и доступных ПЦР-тестов для выявления частых мутаций на региональном уровне, а также использования NGS для более сложных случаев.

Проведенное исследование демонстрирует высокую частоту мутаций основателя в генах BRCA1 у женщин с овариальной карциномой и полинеоплазией в белорусской популяции. Полученные данные обосновывают необходимость разработки персонифицированных программ мониторинга и профилактики для пациенток с наследственной предрасположенностью к раку.

Ключевые слова: BRCA1, BRCA2, NGS, полинеоплазия, Беларусь.

Введение. Наличие двух и более опухолей у одного пациента является серьезной проблемой в современной онкологии. Количество женщин, у которых в течение жизни развивается две и более опухоли, имеет постоянную тенденцию к росту. Это обусловлено внедрением современных методов диагностики и новых лекарственных препаратов, улучшением результатов лечения и увеличением продолжительности жизни. Среди всех первично-множественных опухолей у женщин наше внимание привлекла овариальная карцинома (ОК), так как ее редко диагностируют на ранних стадиях, она часто рецидивирует, лидирует среди причин смертности от опухолей женской репродуктивной системы. Вместе с тем, при ОК исключительно важен генетический фактор развития заболевания. Наследственно обусловленными считаются около 20 % случаев ОК. На сегодняшний день это одно из самых частых наследственных заболеваний. Наследственные формы рака яичников имеют аутосомно-доминантный тип наследования с высокой, но неполной пенетрантностью, передачей как по материнской, так и по отцовской линии, более ранним относительно спорадических раков возрастом манифестации, выраженной генотипической и фенотипической гетерогенностью, а также развитием полинеоплазии.

Герминальные изменения нуклеотидной последовательности обнаруживаются во всех клетках организма человека, наследуются от одного из родителей или возникают de novo на самых ранних этапах эмбриогенеза. Вероятность передачи потомству составляет 50 %. По данным литературы, носительство патогенного варианта нуклеотидной последовательности (герминальной мутации) в BRCA1 и BRCA2 генах связано с риском развития у женщины рака яичников в 30–40 % и рака молочной железы (РМЖ) в 60–85 % к возрасту 70 лет [1]. Гены BRCA1 и BRCA2 относятся к группе генов-супрессоров опухолевого роста и выполняют важные функции по поддержанию стабильности генома, а наличие в них герминальной мутации ассоциировано с высоким риском развития злокачественного новообразования яичников, маточных труб, молочной железы, поджелудочной железы, желудка и полинеоплазии [2, 3]. Оба гена имеют значительный размер и большое количество экзонов в своем составе [4]. Ген BRCA1 расположен на длинном плече 17-й хромосомы (17q21). Кодируемый белок участвует в прохождении клеткой контрольных точек между G1-S и G2-M1, регуляции транскрипции, перестройке хроматина, вероятно, входит в холофермент РНК-полимеразы II. Главная роль BRCA1 – это обеспечение ДНК-репарации двухцепочечных разрывов по механизму гомологичной рекомбинации. Мутация c.5266dupC BRCA1 гена является самой распространенной в Беларуси и относится к группе «мутаций основателя» в славянской популяции [5]. Она может обозначаться как 5382insC, так как дефект BRCA1 гена обусловлен присоединением одного нуклеотида – цитозина – в позиции 5382. В итоге смещается граница считывания матричной РНК и появляется преждевременный стоп-кодон в позиции 1829. Как следствие, возникает короткий белок BRCA1 с нарушенной функцией. Ген BRCA2 расположен на длинном плече 13-й хромосомы (13q12.3) и кодирует одноименный белок, главной функцией которого является регуляция ядерной локализации белка-рекомбиназы RAD51. Этот комплекс инициирует процесс гомологичной рекомбинации. Также в его функции входит контроль правильности прохождения фазы митоза клеткой.

Мутации в этом гене обнаруживают у пациентов с РМЖ, раком яичников, раком поджелудочной и предстательной желез, анемией Фанкони [6]. База ClinVar содержит информацию о 12 тыс. вариантов последовательности генов BRCA1 и BRCA2, из которых более половины отнесены к патогенным. Самыми распространенными мутациями в BRCA2 гене являются миссенс-мутации (переключение кодона на кодирование другой аминокислоты) [7]. Совершенствование методов и подходов к молекулярно-генетическому тестированию с целью выявления женщин, находящихся в группе повышенного риска из-за отягощенного семейного анамнеза и генетической предрасположенности, имеет большое значение и позволяет приблизиться к пониманию как различий, существующих между отдельными опухолями, так и их схожести, основанной на единстве значительного числа факторов риска. Особый интерес представляет изучение спектра герминальных мутаций в BRCA генах у пациенток с ОК и полинеоплазией, так как именно с дефектами в генах BRCA1 и BRCA2 связаны большинство случаев наследственного рака яичников.

Цель работы – исследовать молекулярно-генетические особенности, охарактеризовать спектр герминальных мутаций в генах BRCA1 и BRCA2 и закономерности развития полинеоплазии у женщин с овариальной карциномой.

Материалы и методы. Проведено обследование 82 пациенток с ОК, у которых имел место первично-множественный характер развития опухоли. Все женщины были славянского происхождения, постоянно проживали в Гродненской области и проходили лечение в УЗ «Гродненская университетская клиника» в период с 2009 года. Включение пациенток в исследование было проведено с соблюдением принципов добровольности и конфиденциальности, с оформлением информированного согласия на участие в исследовании. Изучены данные из медицинской документации о наблюдении, диагностике, лечении этих пациенток в УЗ «Гродненская университетская клиника». При личном анкетировании женщин была уточнена информация об этнической принадлежности, семейном и личном онкологическом анамнезе, менструальной и репродуктивной функции, сопутствующей соматической и гинекологической патологии, других факторах риска развития рака. При анализе полученных данных были использованы классические критерии первичной множественности злокачественных опухолей, опубликованные Warren S. в 1932 году [8]. В исследуемую группу нами были включены пациентки с овариальной карциномой и полинеоплазией при условии наличия морфологического подтверждения злокачественного характера каждой опухоли, раздельного расположения опухолей и исключения возможности того, что последующая опухоль является метастазом одной из предыдущих. Синхронными мы считали новообразования, если они были диагностированы в течение 6 месяцев до или после диагностики овариальной карциномы. Метахронные опухоли мы анализировали как выявленные до или после лечения овариальной карциномы. Распространенность и морфологическое строение злокачественных опухолей мы оценивали в соответствии с классификацией TNM (2014), в которой термин «поверхностные эпителиально-стромальные опухоли» впервые заменен на «эпителиальные», «аденокарцинома» – на «карцинома», все серозные карциномы подразделены на низкой и высокой степени злокачественности (low grade-LG и high grade-HG) [9].

В качестве материала исследования была использована венозная кровь. Выделение ДНК из цельной крови проведено с помощью стандартной фенол-хлороформной очистки («ReliaPrep Blood gDNA Miniprep System»). Выделенная ДНК подвергалась количественной и качественной оценке с помощью спектрофотометра NanoDrop 2000. Для дальнейшей обработки отбирались пробы, в которых количество ДНК составило 12 нг/мкл и более. Мутации BRCA1 c.5266dupC и c.4035delA определяли с использованием соответствующих праймеров и аллель-специфической полимеразной цепной реакции (ПЦР) с применением интеркаллирующего красителя, результаты которой регистрировались в реальном времени [10]. На следующем этапе 400 нг геномной ДНК 50 пациенток с негативным результатом ПЦР-тестирования были использованы для приготовления библиотеки с помощью набора Kapa Hyper Plus Kit (Roche) согласно протокола производителя, который включает следующие этапы: фрагментация ДНК смесью часто режущих рестриктаз, восстановление концов, полиаденилирование,

лигирование адаптеров, очистка библиотеки и амплификация. В первом пробном запуске секвенировали пул библиотек в режиме парных прочтений по 150 циклов в каждую сторону на системе MiSeq при загрузке 12 образцов в стандартный картридж (V2). Технические параметры пробного запуска были удовлетворительными (Q30=92 %) с высоким качеством прочтений в обе стороны. Сырые данные секвенирования были подвергнуты первичной стандартной биоинформатической обработке для получения файлов формата BAM и оценки параметров обогащения. Так, on-target rate (процент проанализированных оснований, находящихся внутри покрываемых регионов) для образцов ДНК из лимфоцитов и FFPE составил 86 % и 79 % соответственно. Равномерность покрытия также была признана удовлетворительной. Обогащенные библиотеки секвенировали на платформе Illumina NextSeq 500 с использованием реагентов Mid Output Kit v2.5 в режиме парных прочтений по 150 циклов в каждую сторону со средней глубиной прочтения 500X. Биоинформатическая обработка проводилась в соответствии с GATK Best Practice для детекции герминальных вариантов [https://gatk.broadinstitute.org/hc/en-us/articles/360035535932-Germline-short-variant-discovery-SNPs-Indels-]. Аннотацию вариантов осуществляли с использованием ресурса Annovar [https://annovar.openbioinformatics.org/en/latest/]; для интерпретации патогенности редких миссенс-вариантов использовали также ресурс InterVar [http://wintervar.wglab.org/] – инструмент для клинической интерпретации сиквенсных вариантов на основе рекомендаций ACMG/AMP 2015. Исследования проведены на базе лаборатории молекулярной онкологии НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова (г. Санкт-Петербург) по гранту БРФФИ-РФФИ № М20Р-400 «Новые мутации в генах наследственного рака молочной железы и яичников у пациенток в Республике Беларусь».

Результаты и их обсуждение. У 82 пациенток, включенных в исследование, было диагностировано 179 злокачественных новообразований (ЗНО), одно из которых локализовалась в яичниках и было эпителиального генеза. Характеристика пациенток представлена в таблице 1.

Таблица 1 – Характеристика группы пациенток с овариальной карциномой (ОК) и полинеоплазией

Клинический признак	ПММР до ОК	ПМСР	ПММР после ОК
	n=38	n=29	n=15
Первое ЗНО в возрасте до 50 лет	20 (53 %)	5 (17 %)	4 (27 %)
Средний возраст ОК (лет)	57,4 (41–79)	54,6 (37–70)	54,9 (41–68)
ОК в возрасте до 50 лет	10 (26 %)	5 (17 %)	4 (27 %)
Средний интервал между ЗНО (годы)	8,2	–	4,4
ОК и/или РМЖ в семейном анамнезе	19 (50 %)	5 (17 %)	8 (53 %)
Другие ЗНО в семейном анамнезе	11 (29 %)	9 (31 %)	9 (60 %)
Серозная ОК HG	33 (87 %)	23 (79 %)	13 (87 %)
TNM I–II стадия ОК	9 (24 %)	12 (41 %)	6 (40 %)
TNM III–IV стадия ОК	29 (76 %)	17 (59 %)	9 (60 %)
Комплексное лечение ОК	36 (95 %)	27 (93 %)	14 (93 %)
Билатеральный РМЖ	7 (18 %)	1 (3 %)	–

Первичная множественность новообразований в большинстве случаев была представлена двумя локализациями – 69 (84 %), реже тремя – 11 (13 %). Только у 2 пациенток были диагностированы четыре опухоли. Чаще всего наличие овариальной карциномы сочеталось с развитием РМЖ – 44 случая (54 %), рака эндометрия – 21 (26 %) и колоректальным раком (КРР) – 10 (12 %). Первично-множественный синхронный рак

(ПМСР) в 59 % случаев диагностировали в возрасте от 51 до 60 лет. Локализации ПМСР представлены на рисунке 1.

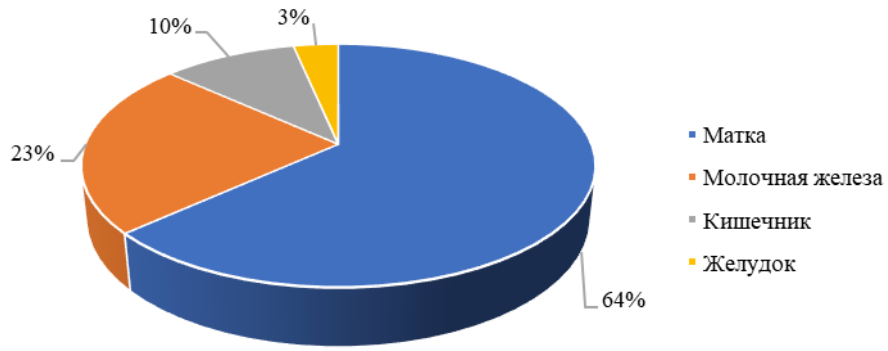


Рисунок 1 – Локализация синхронных первично-множественных опухолей у пациенток с овариальной карциномой (n=29)

Овариальная карцинома при первично-множественном метахронном раке (ПММР) развивалась в различные сроки после первого ЗНО: от 1 года (n=6; 16 %) до 25 лет, в 32 % случаев ОК была диагностирована спустя 10 и более лет. В группу ПМСР нами включен один случай синхронно-метахронного рака 4 локализаций. В возрасте 68 лет у пациентки с отягощенным семейным онкоанамнезом (РМЖ у сестры в 52 года) были диагностированы эндометриоидная карцинома эндометрия G2 Ia ст. и серозная овариальная карцинома HG III ст., спустя 3 года – инфильтрирующая протоковая карцинома G2 молочной железы IIB ст. (люминальный А тип), спустя еще 3 года в возрасте 74 лет – перстневидно-клеточная карцинома G3 прямой кишки IVC стадии. Локализации ПММР у женщин с ОК представлены на рисунке 2.

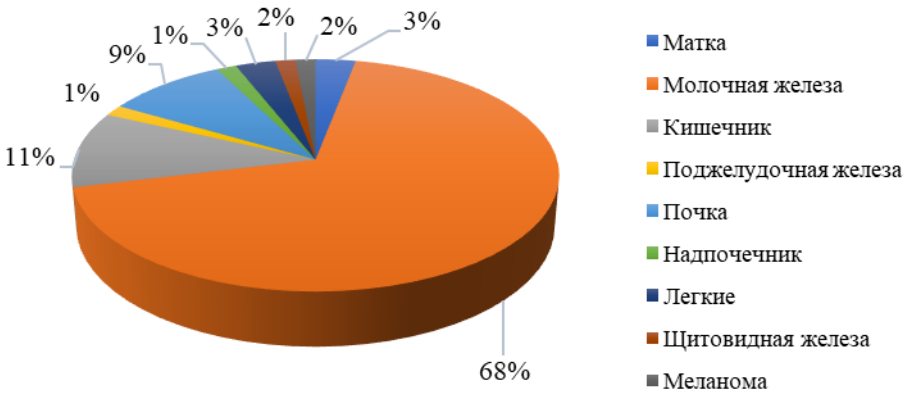


Рисунок 2 – Локализация метахронных первично-множественных опухолей у пациенток с овариальной карциномой (n=53)

Анализ клинических данных показал, что в группе ПММР возраст женщин при обнаружении первой опухоли колебался от 33 до 70 лет. Обращает внимание наличие связи возраста и локализации первой опухоли. Так, в 19 из 32 случаев РМЖ было диагностировано в возрасте до 50 лет (59 %), тогда как колоректальный рак (КРР) в 6 из 7 случаев ПММР и в 2 из 3 случаев ПМСР манифестировал после 50 лет. Средний возраст заболевания РМЖ в группе первично-множественного рака (ПМР) составил 49,1±9,3 лет, КРР – 56,7±13 лет.

Выявлено 13 патогенных вариантов нуклеотидной последовательности в генах BRCA1 и BRCA2 у 45 из 82 обследованных нами пациенток (55 %). В большинстве случаев

у пациенток с ПМР установлено нарушение функции гена BRCA1 – у 39 из 45 женщин (87 %). Результаты нашего исследования свидетельствуют о наличии в Гродненском регионе выраженного «эффекта основателя». У 32 из 45 женщин (71 %) были идентифицированы два патогенных варианта в гене BRCA1 (c.5266dupC, c.4035delA). Средний возраст выявления ОК у 20 носителей мутации c.5266dupC BRCA1 гена составил 47,8 лет (35–68), у большинства женщин был метахронный вариант полинеоплазии (80 %). С патогенным вариантом c.5266dupC BRCA1 были обусловлены 16 случаев РМЖ, в том числе 3 билатеральных, 2 рака эндометрия, 2 рака почки, рак легких, 1 случай КРР. Средний возраст выявления ОК у 12 носителей второй по частоте встречаемости мутации c.4035delA BRCA1 гена составил 57,1 год. Чаще других у женщин с патогенным вариантом c.4035delA BRCA1 РМЖ предшествовал ОК (58 %). Только в 1 случае такой поломки опухоли развивались синхронно в яичнике и молочной железе, еще в одном РМЖ выявлен после ОК. У двух женщин был диагностирован рак почки (за 3 года до ОК и спустя 18 лет после ОК), а также 1 случай КРР через 10 лет после ОК. Очевидно, что такая высокая частота двух патогенных вариантов в популяции и их роль в развитии полинеоплазии, обуславливает необходимость широко использовать молекулярно-генетическое тестирование простым, дешевым тестом, основанным на ПЦР. Такое исследование не требует сложного и дорогостоящего оборудования, доступного лишь крупным исследовательским центрам. При условии создания тест-системы для определения полиморфизмов c.5266dupC и c.4035delA в гене BRCA1, генетическое тестирование может быть проведено на региональном уровне даже в условиях скромного оснащения лаборатории и существенно снизит экономическую и логистическую нагрузку при работе с онкологическими пациентами и их кровными родственниками. Использование секвенирования следующего поколения на втором этапе нашего исследования позволило обнаружить генетическую предрасположенность к раку еще у 13 женщин. Только один патогенный вариант BRCA1 c.3756_3759delGTCT был выявлен у 2 пациенток, остальные были идентифицированы в единичных случаях. Спектр и частота встречаемости мутаций в генах BRCA1 и BRCA2 представлены на рисунке 3.

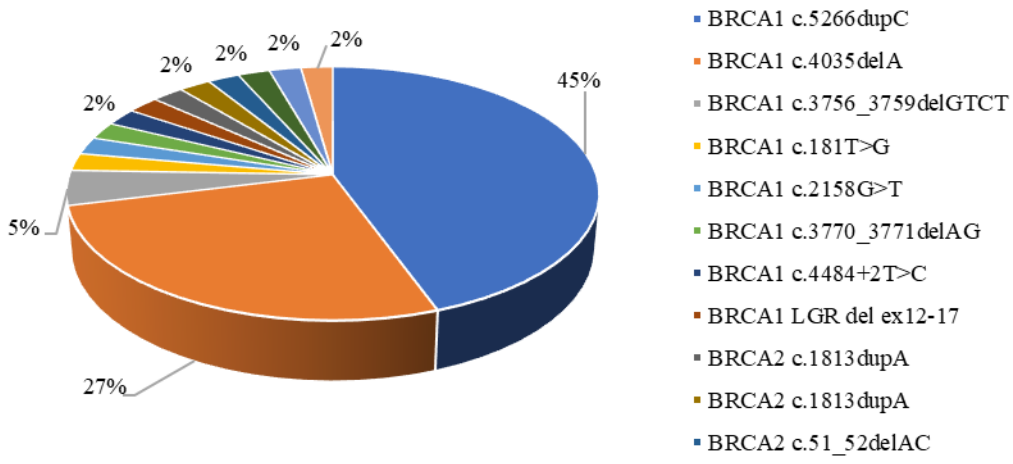


Рисунок 3 – Спектр мутаций BRCA1 и BRCA2 генов при полинеоплазии у женщин с овариальной карциномой (n=45)

Анализ семейного онкологического анамнеза 39 носителей патогенных вариантов в гене BRCA1 по результатам индивидуального анкетирования показал отсутствие информации о наличии онкопатологии у кровных родственников 10 женщин (26 %). Случаи рака яичников у кровных родственников 1–2 линии были установлены при анкетировании у 9 женщин, еще у 9 – случаи РМЖ. У 4 пациенток кровные родственники болели раком яичников и РМЖ. В 7 случаях семейный онкологический анамнез был отягощен случаями КРР, карциномы печени, рака поджелудочной железы, опухоли головного мозга у отца, рака желудка у матери, рака пищевода у сестры, рака гортани,

предстательной железы у брата. У всех женщин с дефектом в BRCA2 гене кровные родственники болели раком яичников или молочной железы.

Интерес представляет анализ случаев онкопатологии у кровных родственников женщин с полинеоплазией и отсутствием поломок в BRCA генах. Семейный онкоанамнез по раку яичников или РМЖ имели только 6 пациенток, тогда как в семейном анамнезе еще 17 женщин были случаи рака легких, пищевода, желудка, поджелудочной железы, КРР у отца, рака легких, меланомы у матери, опухоли головного мозга, рака желудка, поджелудочной железы у сестры, рака гортани, желудка, почки, мочевого пузыря у брата. Эти данные коррелируют с результатами других научных исследований и указывают на необходимость использования мультигенного секвенирования для поиска генетической поломки у пациентов с полинеоплазией, агрегацией случаев онкопатологии у родственников 1-й линии и генами BRCA дикого типа [11, 12].

Изучение особенностей спектра мутаций и закономерностей развития опухолей показало, что в группе ПММР было 39 из 45 носителей патогенных вариантов (87 %). Среди 44 пациенток с сочетанием РМЖ и ОК были все 6 (14 %) женщин с уникальными патогенными вариантами, обнаруженными при секвенировании в гене BRCA2, и 30 (68 %) женщин с дефектами в гене BRCA1, в том числе 1 случай крупной перестройки из-за делеции в 12–17 экзонах гена. У пациентки с крупной перестройкой гена семейный онкологический анамнез отягощен билатеральным РМЖ у родной сестры в 45 лет, раком пищевода у отца в 59 лет. Медуллярный РМЖ II ст. был диагностирован у нее в возрасте 40 лет, спустя 11 лет – серозная овариальная карцинома HG IIIC ст. В группе из 19 женщин с ОК и раком эндометрия средний возраст выявления опухоли был 57 лет (41–70), и только в 1 случае мы обнаружили патогенный вариант BRCA1 c.5266dupC. Среди 10 пациенток с ОК и КРР носителями дефекта в гене BRCA1 были двое. При сочетании ОК с раком почки патогенные варианты гена BRCA1 выявлены у 4 из 6 женщин. В единичных случаях носительства патогенного варианта гена BRCA1 были диагностированы рак щитовидной железы (за 10 лет до ОК), рак поджелудочной железы (через 13 лет после ОК), рак легкого (через 11 лет после ОК).

Полученные нами данные согласуются с данными крупных международных исследований и наглядно демонстрируют, что благоприятный прогноз после радикального лечения первой опухоли у женщины с наследственной предрасположенностью к раку требует разработки и внедрения длительного персонифицированного медицинского мониторинга с учетом данных об их частых локализациях, так как в большинстве случаев интервал между ЗНО превышает 3-летний период активного наблюдения в онкологическом диспансере [13, 14].

Заключение. Таким образом, генетические исследования существенно расширили наши представления об этиологии и патогенезе ЗНО у женщин. Спектр мутаций в генах BRCA1 и BRCA2 у женщин в ОК и полинеоплазией в нашем регионе характеризуется выраженным эффектом основателя и относительно редкой частотой мутаций гена BRCA2. Создание современных и простых в использовании тест-систем, основанных на особенностях спектра и частоте мутаций в белорусской популяции, позволит существенно сократить расходы на молекулярно-генетическое тестирование и перераспределить ресурсы для проведения при необходимости мультигенного секвенирования. Выявление мутаций в генах BRCA, детальный анализ отягощенного семейного анамнеза следует рассматривать как неотъемлемую часть комплексного обследования женщин со злокачественным новообразованием женской репродуктивной системы для определения генетического риска развития новых опухолей, разработки принципов медицинской профилактики рака.

Литература

1. Malone, K.E. Frequency of BRCA1/BRCA2 mutations in a population-based sample of young breast carcinoma case / K.E. Malone, J.R. Daling, C. Neal [et al.] // Cancer. – 2000. – Vol. 88. – Iss. 6. – P. 1393–402.

2. Наследственные болезни: национальное руководство / под ред. Е.К. Гинтера, В.П. Пузырева. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2013. – 464 с.

3. Tanjak, P. Risks and cancer associations of metachronous and synchronous multiple primary cancers: A 25-year retrospective study / P. Tanjak, B. Suktitipat, N. Vorasan [et al.] // BMC Cancer. – 2021. – Vol. 21. – Iss. 1. – Art. 1045. – https://doi.org/10.1186/s12885-021-08766-9.

4. Stoppa-Lyonnet, D. The biological effects and clinical implications of BRCA mutations: where do we go from here? / D. Stoppa-Lyonnet // Eur J Hum Genet. – 2016. – Vol. 24. – Suppl. 1. – P. S3–S9. – https://doi.org/ 10.1038/ejhg.2016.93.

5. Savanevich, A. BRCA1 and BRCA2 mutations in ovarian cancer patients from Belarus: update / A. Savanevich, O. Ashuryk, C. Cybulski [et al.] // Hered Cancer Clin Pract. – 2021. – Vol. 19. – Iss. 1. – Art. 13. – https://doi.org/10.1186/s13053-021-00169-y.

6. Nalepa, G. Fanconi anaemia and cancer: an intricate relationship / G. Nalepa, D.W. Clapp // Nat Rev Cancer. – 2018. – Vol. 18. – Iss. 3. – Art. 16885. – https://doi.org/10.1038/nrc.2017.116.

7. Пушкарев, А.В. Генетические предикторы развития злокачественных новообразований (обзор литературы) / А.В. Пушкарев, М.Г. Галеев, В.А. Пушкарев, А.В. Султанбаев // Креативная хирургия и онкология. – 2021. – Т. 11. – № 2. – С. 157–165. – https://doi.org/10.24060/2076-3093-2021-11-2-157-165.

8. Warren, S. Multiple primary malignant tumors: a survey of the literature and a statistical study / S. Warren, O. Gates // Am J Cancer. – 1932. – Vol. 16. – P. 1358–1414.

9. WHO Classificaihion of Tumours of Female Reproductive Organs / ed.: R. J. Kurman [et al.]. – 4th ed. – Iars: Lyon, 2014. – 307 p.

10. Sokolenko, A.P. Founder mutations in early-onset, familial and bilateral breast cancer patients from Russia / A.P. Sokolenko, M.E. Rozanov, N.V. Mitiushkina [et al.] // Fam Cancer. – 2007. – Vol. 6. – Iss. 3. – P. 281–286. – https://doi.org/10.1007/s10689-007-9120-5.

11. Vogt, A. Multiple primary tumours: Challenges and approaches, a review / A. Vogt, S. Schmid, K. Heinimann // ESMO Open 2017. – Vol. 2. – Iss. 2. – P. e000172.

12. Frank, C. Population Landscape of Familial Cancer / C. Frank, M. Fallah, J. Sundquist [et al.] // Sci Rep. – 2015. – Vol. 5. – Art. 12891. – https://doi.org/1038/srep12891.

13. Zheng, G. Family history of breast cancer as a second primary malignancy in relatives: A nationwide cohort study / G. Zheng, J. Sundquist, K. Sundquist, J. Ji // BMC Cancer. – 2021. – Vol. 21. – Iss. 1. – Art. 1210. – https://doi.org/10.1186/s12885-021-08925-y.

14. Frank, C. The population impact of familial cancer, a major cause of cancer / C. Frank, M. Fallah, J. Ji [et al.] // Int J Cancer. – 2013. – Vol. 134. – Iss. 8. – P. 1899–1906.

SPECTRUM OF BRCA1 AND BRCA2 GENE MUTATIONS IN WOMEN WITH OVARIAN CARCINOMA AND POLYNEOPLASIA

Savonevich E.L.

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

Polyneoplasia (the presence of two or more primary malignant tumors in a single patient) is a significant challenge in modern medicine. Ovarian carcinoma is often associated with hereditary cancer forms caused by germline mutations in the BRCA1 and BRCA2 genes. These genes are tumor suppressors and play a key role in maintaining genome stability. Mutations in them significantly increase the risk of developing ovarian, breast, and other cancers. Studying the spectrum of BRCA mutations in patients with ovarian carcinoma and polyneoplasia is particularly relevant for understanding carcinogenesis mechanisms and developing prevention strategies.

Aim – to investigate the molecular genetic features and characterize the spectrum of germline mutations in the BRCA1 and BRCA2 genes in women with ovarian carcinoma and polyneoplasia, as well as to identify patterns of multiple tumor development.

The study included 82 patients of Slavic origin from the Grodno region with ovarian carcinoma and polyneoplasia. Data from medical records, questionnaires, and classical criteria for primary multiple tumors were used. Venous blood was used for molecular genetic analysis. DNA was extracted using standard methods. The BRCA1 mutations c.5266dupC and c.4035delA were identified using allele-specific PCR. Negative samples were further analyzed using NGS sequencing on an Illumina NextSeq 500 platform. Bioinformatic data processing was performed according to GATK Best Practice guidelines.

Pathogenic mutations in the BRCA1 and BRCA2 genes were identified in 45 out of 82 patients (55 %). Mutations in the BRCA1 gene predominated (87 % of cases). The most frequent were founder mutations: c.5266dupC (found in 20 women) and c.4035delA (in 12 women). The

average age of ovarian carcinoma diagnosis in carriers of c.5266dupC was 47,8 years, and in carriers of c.4035delA, it was 57,1 years. Ovarian carcinoma most frequently co-occurred with breast cancer (54 %), less often with endometrial cancer (26 %), and colorectal cancer (12 %). A pronounced "founder effect" was detected in 71 % of mutation carriers. Family history of cancer was burdened in 74 % of BRCA1 mutation carriers. Cases of familial cancer were also noted in patients without BRCA mutations, indicating the need for multigene testing. The results underscore the importance of implementing simple and affordable PCR tests for detecting common mutations at the regional level, as well as using NGS for more complex cases.

This study demonstrates a high frequency of founder mutations in the BRCA1 genes among women with ovarian carcinoma and polyneoplasia in the Belarusian population. The obtained data justify the need to develop personalized monitoring and prevention programs for patients with a hereditary predisposition to cancer.

Keywords: BRCA1, BRCA2, NGS, polyneoplasia, Belarus.

Поступила 15.09.2025

УДК 616.831-004.4-07
https://doi.org/10.63030/2307-4795/2025.18.G.12

ТУБЕРОЗНЫЙ СКЛЕРОЗНЫЙ КОМПЛЕКС: СОВРЕМЕННЫЙ ВЗГЛЯД НА ДИАГНОСТИКУ И ЛЕЧЕНИЕ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

Субоч К.В.

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

Резюме. *Актуальность*: Туберозный склерозный комплекс (ТСК) – редкое моногенное заболевание с аутосомно-доминантным типом наследования, характеризующееся образованием множественных доброкачественных гамартом в различных органах и тканях. Широкая вариабельность клинических проявлений создает значительные трудности для диагностики и ведения пациентов, а также требует междисциплинарного подхода.

Цель: провести анализ современной научной литературы, посвященной этиопатогенезу, диагностике и лечению комплекса туберозного склероза, с акцентом на современные методы диагностики и новые терапевтические стратегии.

Материалы и методы. Выполнен систематический поиск и анализ публикаций в рецензируемых отечественных и зарубежных журналах за последние 10 лет в базах данных PubMed, Google Scholar, CyberLeninka, eLibrary по ключевым словам: «туберозный склероз», «TSC1/TSC2», «комплекс mTOR», «гамартома», «эпилепсия», «эверолимус».

Результаты. Установлено, что в основе патогенеза ТСК лежат мутации в генах-супрессорах опухолевого роста TSC1 (кодирует гамартин) и TSC2 (кодирует тубертин), мутации в которых приводят к гиперактивации сигнального пути mTOR (mammalian target of rapamycin). Это является ключевым механизмом нарушения клеточного роста и пролиферации.

Современная диагностика основывается на международных клинических критериях (консенсус 2012 г. с дополнениями от 2021 г.) и данных генетического тестирования. Ведение пациентов требует тщательного мониторинга с применением визуализационных методов исследования (магнитно-резонансной томографии (МРТ), ультразвуковых методов исследования (УЗИ) почек и сердца), тщательного осмотра специалистов узкого профиля. Современная терапия кардинально трансформировалась с появлением ингибиторов mTOR (эверолимус, сиролимус), которые являются патогенетическим лечением для ряда проявлений ТСК, включая субэпендимальные гигантоклеточные астроцитомы (СЭГА),

ангиомиолипомы почек и кожные ангиофибромы. Продолжаются исследования по применению этих препаратов для лечения резистентной эпилепсии и когнитивных нарушений при ТСК.

Заключение. ТСК представляет собой сложное мультисистемное заболевание, ведение которого требует комплексного подхода. Внедрение в клиническую практику ингибиторов mTOR ознаменовало новую эру таргетной терапии, позволяя не только контролировать симптомы, но и воздействовать на причину заболевания. Дальнейшие исследования будут направлены на оптимизацию схем лечения, долгосрочный мониторинг безопасности терапии и разработку новых генетических методов коррекции.

Ключевые слова: туберозный склерозный комплекс, TSC1, TSC2, m-TOR сигнальный путь, ингибиторы m-TOR, эверолимус.

Введение. ТСК – это наследственное моногенное заболевание, характеризующееся образованием доброкачественных опухолей (гамартом) в различных органах и системах. В основе заболевания лежат патогенные варианты в одном из двух генов: TSC1 и TSC2. Заболевание встречается с частотой 1 на 6000–10000 живорожденных [1].

Клинические проявления ТСК широко варьируют, в том числе среди членов одной семьи, имеющих одинаковые патогенные варианты, – от легких кожных изменений до тяжелых неврологических расстройств. У 80 % детей с ТСК описаны эпилептические приступы [2] и нарушение интеллектуального развития, что приводит к социальной дезадаптации и значительным проблемам в обучении, а также является одним из основных инвалидизирующих факторов. Пациенты с ТСК имеют сочетанную патологию: рабдомиомы сердца, кортикальные туберы, ангиомиолипомы, кисты почек и другие проявления. Такое разнообразие клинических симптомов определяет сложности в диагностике и прогнозировании течения заболевания, а также часто требует комплексного подхода к лечению. Развитие современных технологий в медицине в целом и в молекулярной генетике в частности позволило улучшить диагностику и понимание патогенеза ТСК. Эти знания открывают новые возможности для разработки эффективных методов лечения заболевания.

Цель работы – провести анализ литературных данных по ТСК о генетических механизмах, клинических проявлениях, стратегиях диагностики и подходах к лечению ТСК. Обзор направлен на улучшение осведомленности о ТСК среди медицинских специалистов и содействие разработке более эффективных терапевтических стратегий для пациентов и их семей.

Результаты и обсуждение. *Этиопатогенез.* Гены TSC1 и TSC2 кодируют белки гамартин и туберин, которые экспрессируются в большинстве тканей организма. Указанные белки образуют комплекс, оказывающий ингибирующее влияние на mTORC1-опосредованный сигнальный каскад, который регулирует рост и дифференцировку клеток [1]. При возникновении патогенных вариантов в генах TSC1 или TSC2 и нарушении синтеза гамартина и туберина происходит неконтролируемая пролиферация клеток, приводящая к возникновению опухолей в тканях нервной системы, глаз, кожи, сердца, почек, печени, легких и других [3].

ТСК наследуется по аутосомно-доминантному типу. Следовательно, для развития заболевания достаточно одной копии мутантного аллеля в гене TSC1 или TSC2. Около 30 % случаев ТСК являются унаследованными, тогда как остальные 70 % возникают спорадически [1]. До 80 % случаев ТСК обусловлены патогенными вариантами в гене TSC2 и ассоциированы с более тяжелым фенотипом заболевания [4].

Клинические проявления. Клинические симптомы могут существенно варьировать в зависимости от возраста пациента.

Неврологические проявления ТСК представлены у 85 % пациентов. До 78 % пациентов с ТСК имеют эпилептические приступы [2]. Как правило, эпилепсия дебютирует в первый год жизни и у 50 % пациентов представлена эпилептическими спазмами [1]. Помимо этого, встречаются другие фокальные и генерализованные виды приступов. До 60 % пациентов с эпилепсией при ТСК имеют фармакорезистентное течение [4].

Около 30 % пациентов с ТСК имеют когнитивный дефицит. Часто развиваются сопутствующие психиатрические расстройства: синдром дефицита внимания

и гиперактивности, расстройство аутистического спектра, обсессивно-компульсивное расстройство, тревога, депрессия и другие.

Структурная патология головного мозга выявляется у 95 % пациентов по данным МРТ [4]: корковые и подкорковые туберы, субэпендимальные узлы (СУ), радиальные миграционные линии, СЭГА. Туберы и перитуберальные зоны играют ключевую роль в эпилептогенезе [5]. СУ формируются вдоль стенки желудочков, протекают бессимптомно, но при активном росте имеют риск трансформации в СЭГА. Данные опухоли встречаются в 5–15 % случаев [5]. В случае расположения СЭГА в области отверстия Монро, образования могут вызывать обструкцию ликворопроводящих путей и приводить к прогрессирующей гидроцефалии.

Эктодермальные проявления. У пробандов с ТСК наблюдаются: гипопигментные пятна, ангиофибромы, фиброзные бляшки, участки «шагреневой» кожи, околоногтевые фибромы, пигментации кожи по типу «конфетти». Гипопигментные пятна часто выявляются уже при рождении. Они описываются у более 90 % детей с ТСК младше 5 лет [6]. С возрастом число пятен увеличивается [3]. У 75 % пациентов с ТСК старше 9 лет появляются ангиофибромы, располагающиеся преимущественно в средней трети лица. Их количество также увеличивается с возрастом [6]. Точечные дефекты зубной эмали являются распространенным симптомом ТСК, но могут встречаться и в общей популяции. Кроме того, частым проявлением являются фибромы ротовой полости, которые располагаются на слизистой щек, десен и языка.

Кардиологические проявления. Рабдомиомы сердца формируются между 20 и 30 неделями гестации и могут быть диагностированы уже пренатально при УЗИ плода [7]. Размер опухолей варьирует от нескольких миллиметров до нескольких сантиметров. Рабдомиомы располагаются в желудочках и межжелудочковой перегородке, реже – в предсердиях [7]. При ТСК выявляют как единичные образования (редкие случаи), так и множественные (45–92 %) [8]. Рабдомиомы сердца никогда не малигнизируют и не метастазируют [8]. До 80 % пациентов с рабдомиомами сердца, задокументированными при рождении, не имеют клинических проявлений. В случае возникновения симптомов степень их выраженности у пациентов варьирует в зависимости от локализации опухоли и возраста. Основными симптомами являются сердечная недостаточность, предсердные и желудочковые аритмии и блокады сердца, шумы, гидроперикард, кардиомегалия [9]. Как правило, рабдомиомы регрессируют в первые годы жизни.

Офтальмологические проявления. Гамартомы сетчатки встречаются у половины пациентов с ТСК [9]. Как правило, данные опухоли не влияют на зрительную функцию и не требуют вмешательств, но в редких случаях могут приводить к ухудшению зрения за счет сдавления диска зрительного нерва. К другим офтальмологическим симптомам ТСК относятся: ахроматичные участки сетчатки, депигментации радужки, колобомы.

Нефрологические нарушения. В подростковом и взрослом возрасте развиваются опухоли почек и других внутренних органов. Около 80 % взрослых пациентов с ТСК имеют ангиомиолипомы почек, рост которых носит прогрессирующий характер. В случае крупных ангиомиолипом (более 4 см в диаметре) повышается риск внутрипочечных кровотечений. Осложнения со стороны ангиомиолипом почек являются наиболее частой причиной летального исхода при ТСК [4]. В 20 % случаев встречаются единичные или множественные кисты почек. Серьезным осложнением при нефрологической патологии является артериальная гипертензия.

Патология легких. После 40 лет у 35–80 % пробандов с ТСК женского пола наблюдается лимфангиолейомиоматоз (ЛАМ) легких. Его развитие связано с влиянием эстрогена в пременопаузальном периоде. Симптомами ЛАМ являются прогрессирующая одышка, хронический кашель, кровохарканье и рецидивирующий пневмоторакс [4]. ЛАМ развивается у 10 % мужчин с ТСК, однако часто остается бессимптомным [1].

С учетом постоянства сочетания определенных признаков заболевания, Международной консенсусной конференцией по ТСК [10] в 1998 были разработаны первые клинические критерии ТСК, пересмотр которых состоялся в 2012 и 2021 годах.

Клинические диагностические критерии. Согласно последнему пересмотру Международной консенсусной конференции по ТСК в 2021 году [10], критерии диагностики ТСК разделены на 2 группы – большие и малые критерии. Критерии представлены в таблице 1.

Таблица 1 – Клинические диагностические критерии ТСК

Большие критерии	Малые критерии
Гипопигментные пятна (3 и более, минимум 5 мм в диаметре)	Пигментации кожи по типу «конфетти»
Ангиофибромы (3 и более) или фиброзные бляшки в области лба	Точечные дефекты в эмали зубов (3 и более)
Околоногтевые фибромы (2 и более)	Фибромы ротовой полости (2 и более)
Участки «шагреневой» кожи	Множественные кисты почек
Гамартомы сетчатки	Ахроматические участки сетчатки
Множественные кортикальные туберы и/или радиальные линии миграции	Гамартомы внутренних органов
Субэпендимальные узлы	Участки склероза костей
Субэпендимальная гигантоклеточная астроцитома	
Рабдомиома сердца	
Лимфангиолейомиоматоз	
Ангиомиолипомы (2 и более)	

Для установления достоверного клинического диагноза ТСК необходимо наличие двух больших или одного большого в сочетании с двумя и более малыми критериями. Для определения возможного клинического диагноза ТСК необходимо наличие одного большого критерия или двух и более малых критериев [11]. Исключение составляет наличие ЛАМ в сочетании с ангиомиолипомами. В отсутствие других признаков данных симптомов недостаточно для постановки достоверного клинического диагноза ТСК.

Клинические проявления ТСК крайне вариабельны и могут оказывать значительное влияние на качество жизни пациентов. Понимание особенностей проявлений в различных возрастных группах и использование строгих клинических критериев для диагностики имеют ключевое значение для раннего выявления заболевания и разработки соответствующих подходов к лечению и прогнозированию течения заболевания.

Диагностика. Наличие клинических признаков ТСК является основанием для проведения углубленного инструментального обследования для поиска патогномоничных проявлений.

УЗИ является золотым стандартом для поиска гамартом различной локализации при подозрении на ТСК. МРТ является методом выбора для выявления структурных аномалий головного мозга, характерных для ТСК. Современные технологии МРТ позволяют детально визуализировать изменения в мозге, особенно у пациентов с эпилепсией. Согласно международным рекомендациям, пациентам необходимо проведение электроэнцефалографии (ЭЭГ) при подозрении на эпилепсию. Длительный ЭЭГ-мониторинг также является важным инструментом в диагностике эпилепсии в случае, если рутинная ЭЭГ не отражает характерные паттерны и клинические проявления вызывают сомнения [10]. Своевременная диагностика заболевания и назначение специальной противоэпилептической терапии (вигабатрин) ассоциирована с более благоприятным прогнозом течения эпилепсии и снижением риска возникновения расстройств развития [5].

Молекулярно-генетическая диагностика. При 100 %-й пенетрантности ТСК, экспрессивность является вариабельной. Помимо этого, клинические проявления ТСК могут развиваться в разном возрасте, при этом в раннем возрасте пациенты могут не иметь

выраженной клинической картины, достаточной для предположения диагноза. Таким образом, идентификация патогенного варианта является важным этапом для постановки диагноза ТСК. Установление молекулярно-генетического диагноза еще до появления клинических симптомов дает повод для более тщательного наблюдения с целью сокращения вероятности развития осложнений.

При ТСК возможно использование таргетных методов молекулярно-генетической диагностики – секвенирование генов TSC1 и TSC2. В качестве основного метода для поиска патогенных вариантов в настоящее время используется секвенирование нового поколения. В случаях, когда стандартное секвенирование не позволяет установить причину заболевания, могут быть использованы методы, направленные на поиск крупных делеций и дупликаций в данных генах. Согласно литературным данным, такие методы диагностики позволяют установить диагноз ТСК в 75–90 % случаев [12]. Тем не менее 10–25 % пациентов с клиническим диагнозом ТСК остаются без установленного патогенного варианта. Предполагается, что такие случаи связаны со следующими причинами:

1) технические сложности (недостаточная чувствительность методик);

2) мозаицизм патогенных вариантов в генах TSC1 или TSC2;

3) патогенные варианты в интронных областях, влияющие на сплайсинг, варианты в промоторных и энхансерных регионах, других регионах, обычно не исследуемых стандартными методиками;

4) вероятное существование третьего гена, ответственного за развитие ТСК.

Несколько независимых групп исследователей из США и Европы показали, что более чем у половины пациентов с ранее не установленным стандартными методами патогенным вариантом обнаруживаются мозаичные или интронные варианты в генах TSC1 или TSC2. Некоторые варианты не удается выявить в крови, но они обнаруживаются при анализе ДНК из других источников, таких как слюна или клетки кожи [12]**.** Частота соматического мозаицизма по крупным делециям и дупликациям генов TSC1 и TSC2 у пораженных пробандов составляет около 5 % [13]. Реальная частота соматического мозаицизма для однонуклеотидных вариантов пока не определена [13].

Следует соблюдать осторожность при выявлении вариантов с крайне низкой частотой (<1 %), чтобы исключить возможность артефактов секвенирования. Для подтверждения, что обнаруженный вариант не является артефактом, необходимо подтвердить его наличие в нескольких тканевых образцах пациента [12].

В результате проведенного в США исследования 53 пациентов с ТСК, у которых ранее не были диагностированы патогенные варианты при стандартном молекулярно-диагностическом исследовании, патогенные варианты были идентифицированы у 45 из 53 пациентов (85 %). Среди них в 58 % случаев наблюдался мозаицизм (причем у 17 (65 %) частота аллеля составила менее 5 %, у пяти – в менее 1 %, а две мутации выявлялись только в биоптатах опухолей). Необычно высокой была частота интронных вариантов – 18 из 45 пациентов (40 %). У шести пациентов были обнаружены варианты в кодирующих регионах или канонических сайтах сплайсинга, которые были пропущены в предыдущих анализах [14]. Эти данные свидетельствуют, что мозаицизм при ТСК встречается значительно чаще, чем считалось ранее.

Генотип-фенотип корреляция. Первые попытки определения генотип-фенотип корреляции при ТСК предпринимались в конце 1990-х годов, когда проводились исследования на больших американских и европейских когортах [12]. Было показано, что патогенные варианты в гене TSC2 ассоциированы с более тяжелым фенотипом, чем патогенные варианты в TSC1. Например, эпилепсия, интеллектуальные нарушения, трудности в обучении, расстройство аутистического спектра, СУ, ретинальные гамартомы и почечные ангиомиолипомы встречаются чаще у пациентов с патогенным вариантом в TSC2, чем у пациентов с вариантами в TSC1, в то время как корковые туберы и гипопигментные пятна одинаково распространены у всех пациентов. Эти находки позднее были подтверждены исследованиями на когортах пациентов других стран [12].

Несмотря на прогресс, достигнутый в отношении исследования генотип-фенотип корреляции за последние десятилетия, данный вопрос по-прежнему остается не до конца изученной задачей. Факторы, затрудняющие установление таких корреляций, включают

выявление большого количества «уникальных» вариантов, возраст-зависимый характер клинических проявлений, не обнаруженные генетические модификаторы.

Медико-генетическое консультирование при ТСК. Генетическое тестирование помогает не только в подтверждении диагноза, но и позволяет оценить генетический риск повторения заболевания в семье. Информированность семьи и лечащих врачей о высоком риске повторения может влиять на репродуктивное поведение и определять объем пренатальных вмешательств в случае наступления беременности.

Ввиду аутосомно-доминантного типа наследования ТСК при выявлении патогенного варианта у пробанда рекомендовано проведение таргетного секвенирования родителям. При наличии патогенного варианта у одного из родителей риск повторения ТСК у сибсов составляет 50 % в каждую беременность. Если патогенный вариант, обнаруженный у пробанда, не диагностирован ни у одного из родителей, риск повторения у сибсов низкий (около 1–2 %), но выше, чем общепопуляционный в силу возможного герминального мозаицизма [13].

Современный подход к диагностике туберозного склероза включает в себя многоуровневую оценку с активным использованием высокотехнологичных методов визуализации, генетического тестирования и клинического наблюдения.

Лечение. На сегодняшний день этиотропного лечения ТСК не существует. Наибольший приоритет в ведении данных пациентов отдается профилактике возможных осложнений и жизнеугрожающих состояний заболевания. Современные подходы включают медикаментозную терапию, хирургические методы и интервенции, направленные на улучшение качества жизни пациентов. Медикаментозная терапия включает противоэпилептические, иммуносупрессивные препараты, а также лекарственные средства, направленные на поддержание функции различных систем органов (антиаритмические, антигипертензивные и другие).

Эпилепсия является одним из наиболее распространенных проявлений ТСК и требует применения противосудорожных препаратов для контроля приступов. Лекарственная терапия назначается с учетом типа и частоты эпилептических приступов. В качестве первой линии терапии при инфантильных спазмах рекомендован вигабатрин, который купирует приступы у 95 % пациентов с ТСК [5]. Своевременное назначение вигабатрина сразу после дебюта инфантильных спазмов приводит к минимизации риска развития фармакорезистентного течения эпилепсии. Адренокортикотропный гормон и преднизолон являются второй линией терапии и применяются при неэффективности вигабатрина [15]. Эффективными нефармакологическими методами являются кетогенная диета, хирургическое лечение эпилепсии и стимуляция блуждающего нерва [15].

Трудности лечения ТСК привели к поиску средств, воздействующих на уменьшение размера и количества опухолей. В экспериментальных моделях ТСК было исследовано действие ингибиторов mTOR рапамицина (сиролимус) и его синтетического аналога эверолимуса. В результате было отмечено уменьшение объема опухолей, улучшение функции почек и легких, снижение частоты и тяжести эпилептических приступов [4].

В ходе исследований эверолимус показал более высокую биодоступность, быстрое достижение равновесной концентрации в крови и выведения препарата после отмены. В 2011 году в Европе эверолимус был зарегистрирован как основной патогенетический препарат для лечения ТСК [4]. В качестве показаний для назначения препарата выступают СЭГА, ассоциированные с ТСК, у пациентов старше 3 лет в случае невозможности выполнения хирургической резекции опухоли, и ангиомиолипомы почек, ассоциированные с ТСК, у пациентов старше 18 лет.

Хирургические методы лечения. Хирургические вмешательства показаны в случаях, когда медикаментозная терапия оказывается недостаточной. В случае СЭГА при остро возникшей симптоматике гидроцефалии выполняют резекцию опухоли и шунтирование при необходимости [10]. Кроме того, нейрохирургическому лечению могут подвергаться пациенты с фармакорезистетной эпилепсией (резекция туберов). Помимо нейрохирургических операций, хирургическое лечение применяется в случае наличия гамартом в различных органах, нарушающих их нормальную функцию (прежде всего, почки или сердце).

Комплексный подход к лечению туберозного склероза основывается на индивидуальных особенностях пациента и тяжести заболевания. Применение противоэпилептических препаратов позволяет контролировать проявления эпилепсии, mTOR-ингибиторы помогают в управлении опухолевыми образованиями. Хирургическое вмешательство рассматривается как опция в тех случаях, когда ожидается значительное улучшение качества жизни пациента.

Перспективы исследований. ТСК остается предметом активных исследований, направленных на улучшение диагностики, лечения и качества жизни пациента. В рамках новых молекулярно-генетических подходов проводится секвенирование всего генома и экзома, что способствует выявлению редких или ранее не идентифицированных вариантов в генах TSC1 и TSC2. Разработка новых генетических методов исследования, а также удешевление существующих может облегчить диагностику, особенно у новорожденных и детей раннего возраста, что может привести к своевременному началу лечения и лучшему контролю симптомов. На сегодняшний день ведутся исследования в изучении генетических профилей пациентов, направленных на создание адаптивной терапии, учитывающей индивидуальные варианты мутаций. Это позволит выбирать наиболее эффективные препараты и дозировки на основе биомаркеров.

Заключение. ТСК представляет собой мультисистемное генетическое заболевание с широкой клинической вариабельностью, требующее междисциплинарного подхода к диагностике и лечению. Современные достижения в области молекулярной генетики, нейровизуализации и биомедицинских технологий существенно расширили возможности раннего выявления патологии, в том числе при бессимптомном или минимально выраженном течении.

Несмотря на прогресс в понимании патогенеза и внедрение таргетной терапии ингибиторами mTOR, остаются нерешенными вопросы персонализированного подхода в лечении, мониторинга его эффективности и оценки долгосрочных прогнозов. Особое значение приобретает создание регистров пациентов и мультицентровых программ наблюдения, что позволит формировать более точные клинические рекомендации.

Таким образом, ТСК остается актуальной проблемой медицинской генетики, а дальнейшие исследования в области геномики, биомаркеров и персонализированной медицины открывают перспективы для улучшения качества жизни пациентов и оптимизации лечебной стратегии.

Литература

1. Tuberous Sclerosis Complex: A Review. SC, Randle. 4, 2017 г., Pediatr Ann, T. 46, стр. e166–e171;

2. Tuberous sclerosis complex and epilepsy in infancy: prevention and early diagnosis / A. de Saint Martin, S. Napuri, S. Nguyen. // Arch Pediatr. – 2022. – Т. 29. – С. 5S8–5S13;

3. Белоусова, Е.Д. Диагностика туберозного склероза / Е.Д. Белоусова, М.Ю. Дорофеева, А.М. Пивоварова, О.В. Катышева // Журнал неврологии и психиатрии. – 2015. – № 10. – С. 89–95;

4. Tuberous Sclerosis Complex: new criteria for diagnostic work-up and management / S. Samueli, K. Abraham, A. Dressler, G. Groeppel, C. Jonak, A. Muehlebner, D. Prayer, A. Reitner, M. Feucht // Wien Klin Wochenschr. – 127(15–16), 2015 г. – Т. 15–16. – С. 619–30;

5. Neurological and neuropsychiatric aspects of tuberous sclerosis complex / P. Curatolo, R. Moavero, P.J. de Vries // Lancet Neurol. – 2015. – Т. 14. – С. 733–45;

6. Tuberous Sclerosis Complex: An Update for Dermatologists / S.K. Jacks, P.M. Witman 5, 2015 г. // Pediatr Dermatol. – Т. 32. – С. 563–70;

7. Cardiovascular manifestations of tuberous sclerosis complex and summary of the revised diagnostic criteria and surveillance and management recommendations from the International Tuberous Sclerosis Consensus Group / R.B. Hinton, A. Prakash, R.L. Romp, D.A. Krueger, T.K. Knilans, 6, 2014 г. // J Am Heart Assoc. – Т. 3. – С. 1–11;

8. Евтушенко, С.К. Туберозный склероз как междисциплинарная проблема в нейропедиатрии (научный обзор и личные наблюдения) / С.К. Евтушенко, Д.А. Гагара // Междунар. неврол. журн. – 2015. – Т. 6. - № 76. – С. 13–22.

9. Дорофеева, М.Ю. Рекомендации по диагностике и лечению туберозного склероза / Е.Д. Белоусова, М.Ю. Дорофеева, А.М. Пивоварова // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. – 2014. – Т. 3. – № 114. – С. 58–74;

10. International Tuberous Sclerosis Complex Consensus Group. Updated International Tuberous Sclerosis Complex Diagnostic Criteria and Surveillance and Management Recommendations. Northrup H, Aronow ME, Bebin EM, Bissler J, Darling TN, de Vries PJ, Frost MD, Fuchs Z, Gosnell ES, Gupta N, Jansen

AC, Jóźwiak S, Kingswood JC, Knilans TK, McCormack FX, Pounders A, Roberds SL, Rodriguez-Buritica DF, Roth J, Sampson JR, Sparagana S. 2021 г. // Pediatr Neurol. – Т. 123:50–66. – С. 1–54.

11. Tuberous Sclerosis Complex. MP, Islam. 100875, 2021 г., Semin Pediatr Neurol. – Т. 37. – С. 1–7;

12. Peron, A. Genetics, genomics, and genotype-phenotype correlations of TSC: insights for clinical practice / A. Peron, K.S. Au, H. Northrup // Am J Med Genet C Semin Med Genet. – 2018. – Т. 178. – № 3 – С. 281–290;

13. Northrup, H., Koenig, M.K., Pearson, D.A., Au, KS. Tuberous Sclerosis Complex. Seattle (WA): University of Washington, Seattle : GeneReviews, 1999 Jul 13 [updated 2021 Dec 9] ;

14. Mosaic and intronic mutations in TSC1/TSC2 explain the majority of TSC patients with no mutation identified by conventional testing. Tyburczy ME, Dies KA, Glass J, Camposano S, Chekaluk Y, Thorner AR, Lin L, Krueger D, Franz DN, Thiele EA, Sahin M, Kwiatkowski DJ. 11, 2015 г., PLoS Genet. – Т. 11. – С. 1–17;

15. Conte, E., Boccanegra, B., Dinoi, G., Pusch, M., De Luca, A., Liantonio, A., Imbrici, P. Therapeutic Approaches to Tuberous Sclerosis Complex: From Available Therapies to Promising Drug Targets // Biomolecules. – 2024. – Т. 14, 9:1190.

TUBEROUS SCLEROSIS COMPLEX: MODERN APPROACHES TO DIAGNOSIS AND TREATMENT (LITERATURE REVIEW)

Suboch K.V.

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

Relevance: Tuberous sclerosis complex (TSC) is a rare monogenic disorder with an autosomal dominant pattern of inheritance, characterized by the development of multiple benign hamartomas in various organs and tissues. The broad variability of clinical manifestations poses significant challenges for patient diagnosis and management, necessitating an interdisciplinary approach.

Objective: To conduct an analysis of contemporary scientific literature dedicated to the etiopathogenesis, diagnosis, and treatment of tuberous sclerosis complex, with a focus on modern diagnostic methods and novel therapeutic strategies.

Materials and Methods: A systematic search and analysis of publications from the last 10 years in peer-reviewed domestic and international journals was performed using the PubMed, Google Scholar, CyberLeninka, and eLibrary databases. The search was conducted using the following keywords: «tuberous sclerosis», «TSC1/TSC2», «mTOR complex», «hamartoma», «epilepsy», «everolimus».

Results: It was established that the pathogenesis of TSC is based on mutations in the tumor suppressor genes TSC1 (encoding hamartin) and TSC2 (encoding tuberin). Mutations in these genes lead to hyperactivation of the mTOR (mammalian target of rapamycin) signaling pathway, which is a key mechanism underlying the disruption of cellular growth and proliferation.

Modern diagnosis is based on international clinical criteria (2012 consensus with 2021 amendments) and genetic testing data. Patient management requires careful monitoring using imaging techniques (magnetic resonance imaging, ultrasound of the kidneys and heart), and thorough examination by specialized medical professionals. Contemporary therapy has been fundamentally transformed with the introduction of mTOR inhibitors (everolimus, sirolimus), which represent a pathogenetic treatment for a number of TSC manifestations, including subependymal giant cell astrocytomas, renal angiomyolipomas, and cutaneous angiofibromas. Research into the application of these drugs for the treatment of drug-resistant epilepsy and cognitive impairments in TSC is ongoing.

Conclusion: TSC is a complex multisystem disorder whose management requires a comprehensive approach. The introduction of mTOR inhibitors into clinical practice has marked a new era of targeted therapy, enabling not only symptom control but also intervention at the level of the disease's cause. Further research will be aimed at optimizing treatment regimens, long-term safety monitoring of therapy, and the development of novel genetic correction methods.

Keywords: tuberous sclerosis, TSC1, TSC2, mTOR signaling pathway, mTOR inhibitors, everolimus.

Поступила 30.09.2025

УДК 616.831:575.311.347:577.122
https://doi.org/10.63030/2307-4795/2025.18.G.13

МИТОХОНДРИАЛЬНАЯ ЭНЦЕФАЛОПАТИЯ, ОБУСЛОВЛЕННАЯ ДЕФИЦИТОМ БЕЛКА TANGO2

Шалькевич Л.В.[1], Зобикова О.Л.[2], Богданович И.П.[2], Богданович А.И.[3], Лебедева С.К.[1]

[1] Учреждение образования «Белорусский государственный медицинский университет»,
[2] Государственное учреждение
«Республиканский научно-практический центр «Мать и дитя»,
[3] Государственное учреждение «Брестский областной центр медицинской реабилитации для детей с психоневрологическими заболеваниями «Тонус»,
г. Минск, Республика Беларусь

Резюме. Митохондриальные заболевания встречаются примерно с частотой 1 на 5000–10000 новорожденных в общей популяции, частота может варьировать в разных этнических группах и регионах. Первые клинические проявления начинаются в раннем детстве, включая младенческий возраст, и характеризуются поражением многих систем и органов. Одной из причин развития этих заболеваний являются патологические варианты гена TANGO2, которые приводят к нарушениям внутриклеточного белкового транспорта, необходимого для поддержки митохондриальной целостности и метаболической активности организма. Клинические проявления дефицита белка TANGO2 крайне вариабельны, включая гипогликемические кризы, лактат-ацидоз, энцефалопатию, опасные для жизни тахиаритмии и рабдомиолиз. Опубликованные данные свидетельствуют о значительной вариабельности течения заболевания и тяжести фенотипов. В статье приведены данные анамнеза, клиники и результаты исследований пациента с ранее не описанным гомозиготным вариантом c.4delT; p.Cys2Alafs*35 в гене TANGO2.

Ключевые слова: митохондриальный геном, TANGO2, метаболический криз, судороги, энцефалопатия.

Введение. Митохондриальные заболевания представляют собой одну из наиболее сложных для диагностики и лечения групп наследственных патологий, которые характеризуются значительной клинической гетерогенностью и мультисистемным поражением. Среди них особое место занимает дефицит белка TANGO2 (OMIM: 616878), являющийся редким, моногенным заболеванием из группы метаболических нарушений, обнаруженным относительно недавно: первые случаи были описаны в 2016 году [1]. Согласно современной литературе, за период с 2016 по 2025 год опубликовано примерно 100 подтвержденных случаев данного заболевания. Однако реальная распространенность, по оценкам специалистов, может значительно превышать эти показатели, учитывая широкую вариабельность клинических проявлений, трудности диагностики и недостаточную осведомленность медицинского сообщества [2].

Причина заболевания – наличие биаллельных патогенных вариантов нуклеотидных замен в гене TANGO2, локализованном на хромосоме 22 (локус 22q11.21). На сегодняшний день выявлено более 50 различных патогенных вариантов, среди которых миссенс-мутации, нонсенс, делеции, а также варианты, влияющие на сплайсинг, что приводит к нарушению синтеза функционального белка TANGO2 [3]. Хотя точная функция белка TANGO2 еще полностью не расшифрована, существует ряд данных, указывающих на его роль в поддержании клеточного гомеостаза: транспорт белков и липидов, организация комплекса Гольджи, что при нарушении ведет к вторичной митохондриальной дисфункции [4].

Клиническая картина заболевания отличается высокой вариабельностью и неспецифичностью симптомов, что значительно усложняет диагностику. Основные проявления включают задержку речевого и моторного развития в младшем возрасте, когнитивные нарушения в более старшем, эпизодическую атаксию, судорожный синдром и гипотиреоз. Однако ключевыми симптомами, которые делают заболевание опасным для

жизни, являются тяжелые метаболические кризы, спровоцированные вирусными или бактериальными инфекциями, длительным голоданием или стрессом. Во время метаболических кризов у пациентов наблюдаются мышечная слабость, рабдомиолиз на фоне гипогликемии, лактатацидоз, гипераммониемия, а также развитие опасных для жизни аритмий, в частности, желудочковой тахикардии и кардиомиопатии, которые могут привести к остановке сердца и являются ведущими причинами смертности при данном заболевании [5].

Актуальность изучения дефицита белка TANGO2 связана с его редкостью, высокой летальностью и отсутствием специализированной терапевтической корректировки. Несмотря на значительный прогресс в понимании молекулярных механизмов и патогенеза заболевания, множество аспектов остаются неясными, что затрудняет раннюю диагностику и своевременное вмешательство. Особая сложность заключается в широком спектре клинических проявлений: часто заболевание ошибочно расценивается как другие метаболические или неврологические расстройства, что способствует задержке адекватного лечения и ухудшает прогнозы для пациентов [6].

Материалы и методы. В качестве примера особенностей клинических и биохимических проявлений дефицита белка TANGO2 приводим клинический случай ребенка с этим видом патологии. Фенотип ребенка 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 1.5 Тесла по стандартной программе. Молекулярно-генетическое исследование (МГИ) ребенку проведено с использованием технологии массового параллельного секвенирования в рамках полного экзомного секвенирования, дополнительно выполнено исследование на определение числа копий хромосом.

Результаты и обсуждение. Пробанд – второй ребенок в семье от клинически здоровых родителей, которые находятся в кровнородственном браке (четвероюдные сибсы), старший ребенок здоров. Роды пробандом вторые, оперативные, по показаниям матери, в сроке 39–40 недель. При рождении показатели физического развития ребенка соответствовали возрастной норме: вес 4480 г, рост 55 см, окружность головы 37 см, оценка по шкале Апгар 9/9 баллов. Беременность протекала на фоне фетоплацентарной недостаточности в 36–37 недель, эрозии шейки матки, гестационной анемии легкой степени, хронического тонзиллита в стадии ремиссии, герпетической инфекции перед родами. Течение родов без осложнений. После рождения состояние ребенка удовлетворительное, выписан домой на 8 сутки.

Развитие ребенка проходило в соответствии с возрастной нормой. В возрасте 5 месяцев на фоне респираторной инфекции у мальчика развился судорожный синдром в виде апноэ, атонических и тонических приступов, ребенок был госпитализирован. По результатам МРТ головного мозга структурной патологии диагностировано не было. При ультразвуковом исследовании органов брюшной полости была обнаружена умеренная гепатомегалия. Электроэнцефалография выявила умеренную дезорганизацию корковой активности, эпилептиформные паттерны при этом не были зарегистрированы. Ребенку был выставлен диагноз: судорожный синдром с наличием апноэтических, тонических и атонических приступов неуточненной этиологии. В связи с наличием генерализованных судорог были назначены препараты вальпроевой кислоты, что позволило выйти на устойчивую клиническую ремиссию. Однако в 1,5 года родители самовольно отменили противосудорожную терапию, после чего приступы возобновились, но протекали уже в виде кризовых состояний с наличием кластерных судорог, сопровождавшихся атаксией и нарушением речи. В связи с изменившейся клинической картиной, ребенок в возрасте 2 лет, помимо регулярного контроля врачом-детским неврологом, был осмотрен врачом-генетиком. В этот период жизни доминировали жалобы на повторяющиеся приступы мышечной слабости, которые сопровождаются мышечной гипотонией, нарушением походки и нарушением речи, сопровождающиеся гиперсаливацией. Была отмечена сезонность выраженности клинических проявлений: ухудшение в летний период на фоне жаркой погоды в виде увеличения частоты приступов, частота и выраженность которых

снижались после обильного питья. Кроме того, мать отмечала усиление слабости в случае длительных перерывов между приемами пищи.

При осмотре пациента показатели физического развития соответствовали средним значениям возрастной нормы, фенотип и конституциональное телосложение также были без видимой патологии. Психоречевое развитие соответствовало возрастной норме. Мышечный тонус несколько снижен, отмечалась легкая координаторная недостаточность, патологических стопных знаков обнаружено не было. Соматический статус также соответствовал возрастной норме. Электрокардиограмма не выявила нарушений сердечного ритма и других изменений со стороны сердечно-сосудистой системы. При биохимическом исследовании крови (вне приступа) уровни глюкозы, печеночных ферментов (аланинаминотрансфераза, аспартатаминотранфераза, креатинфосфокиназа) были в пределах нормального диапазона значений, при определении кислотно-щелочного состояния капиллярной крови (также вне приступа) патологических изменений диагностировано не было. Неоднократное обследование уровня глюкозы и электролитного баланса в приступный период отклонений от нормы не выявило. Общий анализ мочи без изменений. Врачом-эндокринологом был выставлен диагноз субклинического гипотиреоза, назначен L-тироксин.

С учетом наличия судорог в дебюте заболевания, трансформации их в кризовые состояния, сопровождавшихся мышечной слабостью и атаксией, с провокацией жарой и дефицитом воды, а также первично предполагалось заболевание, связанное с нарушением функции митохондрий. Ребенку выполнено молекулярно-генетическое исследование, по результатам которого диагностирован патогенный вариант нуклеотидной замены c.4delT; p.Cys2Alafs*35 в гене TANGO2 в гомозиготном состоянии.

С учетом полученных данных пробанду установлен диагноз наследственного моногенного заболевания – дефицита белка TANGO2. В терапию были добавлены препараты метаболической поддержки: коэнзим Q10, L-карнитин, витамины группы В, рекомендовано частое дробное питание с высоким содержанием углеводов без длительных перерывов в еде. Особое внимание было уделено соблюдению питьевого режима. Коррекция терапии и образа жизни привела к значительному урежению кризовых состояний, облегчению их проявлений и укорочению времени их течения. Матери рекомендован противосудорожный препарат леветирацетам, однако с учетом улучшения состояния мать от его приема отказалась. В целом, состояние ребенка стабилизировалось, однако требует постоянного контроля со стороны врачей специалистов: педиатра, детского невролога и кардиолога.

Заключение Данный случай представляет собой интерес особенностями течения и нетипичной клинической картины, описанной при дефиците белка TANGO2: отсутствие признаков нарушения психоречевого развития; нормальные значения глюкозы и лактата в период кризовых проявлений; отсутствие признаков поражения сердца и гемоглобинурии в послекризовом периоде. Это указывает на большую не только клиническую, но и биохимическую гетерогенность проявлений мутаций в гене TANGO2, что затрудняет диагностику этого состояния у детей. Полученные данные расширяют возможности поиска наследственной патологии у детей с нетипичными проявлениями митохондриальной дисфункции.

Несмотря на отсутствие специфического лечения для пациентов с дефицитом белка TANGO2 метаболическая поддержка является ключевым компонентом терапии, так как заболевание связано с нарушением клеточного энергетического метаболизма, митохондриальной дисфункцией и окислительным стрессом. Важным аспектом является профилактика кризов: избегать длительного голодания, обезвоживания, организовывать частые приемы пищи с высоким содержанием углеводов, своевременно заниматься лечением инфекций, вакцинацией детей. Врачебная тактика в типичных случаях в период криза должна быть направлена на коррекцию гипогликемии, лактат-ацидоза, рабдомиолиза и поддержку сердечной деятельности.

Ранняя диагностика, своевременная коррекция терапии и профилактика кризов могут значительно улучшить качество жизни пациента. Дальнейшие исследования в области

патогенеза и разработки новых методов лечения остаются критически важными для улучшения прогноза при данном заболевании.

Медико-генетическое консультирование играет ключевую роль в ведении пациентов с дефицитом белка TANGO2 и их семей. Установление мутации является определяющим при расчете риска повторения в семье для будущего потомства. С учетом носительства мутаций у родителей, риск рождения ребенка с этим нарушением в данной семье высокий, и составляет 25,0 %. С целью профилактики рождения больного ребенка с супругами необходимо обсуждать вопросы возможности преимплантационной и пренатальной диагностики (амниоцентез, биопсия ворсин хориона) при планировании следующей беременности.

Литература

1. Miyake, C.Y. De novo mutations in TANGO2 cause a lethal metabolic crisis with seizures and arrhythmias / C.Y. Miyake [et al.] // Nature Genetics. – 2016. – Т. 48. – № 8. – С. 860–866. – https://doi.org/10.1038/ng.3593.

2. Kremer, L.S. Genetic Landscape of Mitochondrial Disease / L.S. Kremer [et al.] // Nature. – 2018. – Т. 553. – № 7689. – С. 305–309. – https://doi.org/10.1038/nature25019.

3. Dines, J.N. Genetic variability in TANGO2 and its implications / J.N. Dines [et al.] // Human Mutation. – 2019. – Т. 40. – № 8. – С. 979–988. – https://doi.org/10.1002/humu.23749.

4. Jennions, E. Cellular mechanisms underlying TANGO2 deficiency / E. Jennions [et al.] // Journal of Cell Science. – 2020. – Т. 133. – № 4. – https://doi.org/10.1242/jcs.237537.

5. Miyake, C.Y. Clinical spectrum and management of TANGO2-related disorder / C.Y. Miyake [et al.] // Molecular Genetics and Metabolism. – 2021. – Т. 133. – № 3. – С. 174–181. – https://doi.org/10.1016/j.ymgme.2021.01.007.patients.

MITOCHONDRIAL ENCEPHALOPATHY DUE TO TANGO2 PROTEIN DEFICIENCY

Shalkevich L.V.[1], Zobikova O.L.[2], Bogdanovich I.P.[2], Bogdanovich A.I.[3], Lebedeva S.K[1]

[1] Belarusian State Medical University,
[2] State instituon «Republican Scientific and Practical Center «Mother and Child»,
[3] Brest Regional Center for Medical Rehabilitation for Children with Psychoneurological Diseases «Tonus»,
Minsk, Republic of Belarus

Mitochondrial diseases occur with a frequency of approximately 1 in 5,000–10,000 newborns in the general population, and the frequency may vary in different ethnic groups and regions. The first clinical manifestations begin in early childhood, including infancy, and can be severe with damage to many systems and organs. One of the causes of the development of these diseases is pathological variants of the TANGO2 gene, which lead to disturbances in intracellular protein transport necessary to maintain mitochondrial integrity and metabolic activity of the body. The clinical manifestations of this mutation are extremely variable, including hypoglycemic crises, lactat-acidosis, encephalopathy, life-threatening tachyarrhythmias, and rhabdomyolysis. Published data indicate significant variability in the course of the disease and the severity of phenotypes. The article presents data from the medical history, clinical picture, and research results of a patient with a previously undescribed homozygous variant c.4delT; p.Cys2Alafs*35 in the TANGO2 gene.

Keywords: mitochondrial genome, TANGO2, metabolic crisis, seizures, encephalopathy.

Поступила 30.09.2025

УДК 616.633.284:577.112.387.2
https://doi.org/10.63030/2307-4795/2025.18.G.14

ФЕНИЛКЕТОНУРИЯ У ЖЕНЩИН: ГЕНЕТИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ, ПРИВЕРЖЕННОСТЬ ТЕРАПИИ И РЕПРОДУКТИВНЫЕ ИСХОДЫ (РЕТРОСПЕКТИВНЫЙ АНАЛИЗ)

Юркевич Т.Ю., Прибушеня О.В.

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

Резюме. Проведенный ретроспективный анализ показал, что соблюдение низкобелковой диеты и контроль уровня фенилаланина (ФА) оказались недостаточными: у большинства женщин концентрации ФА во время беременности не соответствовали терапевтическим целевым значениям (2–6 мг %). Из 75 беременностей 38 (50,7 %) завершились родами, при этом у 17 (44,7 %) новорожденных был диагностирован синдром материнской фенилкетонурии (МФКУ). Отмечена высокая частота врожденных пороков сердца (ВПС) у новорожденных от женщин с ФКУ 6 (15,8 %), еще в 3 случаях беременность была прервана из-за тяжелого ВПС у плода в сроке до 22 недель. Диагноз фенилкетонурия (ФКУ) по результатам скрининга новорожденных в родильном доме был подтвержден 4 (23,5 %) детям. Женщины чаще придерживались диеты во время первой беременности, что ассоциировалось с рождением здорового ребенка; при последующих беременностях приверженность снижалась.

Ключевые слова: фенилкетонурия, синдром материнской ФКУ, фенилаланин, мутация R408W, беременность, репродуктивные исходы.

Введение. ФКУ, или гиперфенилаланинемия (ГФА), – наследственное заболевание, связанное с нарушением обмена аминокислоты ФА вследствие дефицита фермента фенилаланингидроксилазы (ФАГ). Заболевание аутосомно-рецессивное и в подавляющем большинстве случаев связано с мутацией в гене фермента. Без лечения оно приводит к выраженным когнитивным и неврологическим нарушениям.

Основным методом терапии остается строгая низкобелковая диета, назначаемая с раннего возраста. Она предполагает исключение продуктов с высоким содержанием белка (мясо, рыба, молочные продукты, яйца, орехи, бобовые) и использование специализированных аминокислотных смесей, свободных от фенилаланина. В рацион включаются овощи, фрукты, безбелковые хлебобулочные и макаронные изделия, а также лечебные продукты, разработанные для пациентов с ФКУ.

В настоящее время целью нутрициологического контроля ФКУ является поддержание концентрации ФА в крови в пределах 2–6 мг/дл на протяжении всей жизни [1, 2]. Однако из-за сложности диетического лечения многие пациенты перестают соблюдать режим в подростковом и взрослом возрасте.

Наша страна одной из первых в СНГ с 1979 года начала проводить скрининг новорожденных на ФКУ. Актуальность заболевания в Республике Беларусь связана с высокой частотой распространения мутации в гене ФАГ – 1:36 жителей. Наиболее частой мутацией гена PAH (ген, кодирующий энзим фенилаланин-4-гидроксилаза) в европейской популяции является R408W (c.1222C>T), ассоциированная с тяжелыми формами ФКУ [3]. Однако описано более 1000 вариантов патогенных мутаций, приводящих к различной степени выраженности заболевания. Среди них часто встречаются такие варианты, как R158Q, I65T, IVS10-11G>A, Y414C, L348V, P281L, а также мутации в интронных участках, нарушающие сплайсинг (например, IVS2-13T>G) [4]. Клиническая манифестация при этих мутациях может варьировать от классической ФКУ до мягкой гиперфенилаланинемии, не всегда требующей строгого диетического контроля. Изучение спектра мутаций имеет значение для персонализированного подхода к терапии, прогнозированию течения заболевания и планированию беременности у женщин с ФКУ.

Особую клиническую и социальную значимость имеет синдром МФКУ, который развивается у детей, рожденных от женщин с неконтролируемым во время беременности уровнем ФА. Несоблюдение низкобелковой диеты в этот период приводит к тяжелым осложнениям у плода, включая ВПС, микроцефалию и задержку психомоторного развития [5, 6].

Контроль уровня ФА у женщин с ФКУ во время беременности имеет решающее значение для профилактики МФКУ. Согласно международным рекомендациям (ACOG, NIH, European guidelines) целевые значения составляют 120–360 мкмоль/л (2–6 мг/дл). Оптимально начинать нормализацию концентрации ФА еще на этапе планирования беременности, не менее чем за три месяца до зачатия [1, 5]. После наступления беременности анализ крови рекомендуется сдавать еженедельно, а при нестабильных значениях – до 2 раз в неделю [2, 7, 8]. Такой частый мониторинг позволяет своевременно корректировать диету и снижать риск эмбриопатий.

Данные о долгосрочных наблюдениях за женщинами с ФКУ в странах СНГ ограничены, что делает актуальным проведение ретроспективных исследований.

Материалы и методы исследования. Проведен ретроспективный анализ генетических карт 33 женщин с ФКУ, наблюдавшихся в РНПЦ «Мать и дитя» в период с 1979 по 2025 гг.

Оценивались: мутационный спектр, соблюдение низкобелковой диеты, контроль уровня ФА во время беременности, социально-демографические характеристики, исходы 75 беременностей.

Результаты исследования и их обсуждение. Проведенный нами анализ результатов молекулярно-генетической диагностики ФКУ у женщин позволил оценить генетическую характеристику. У 14 (42,4 %) из 33 женщин выявлена мутация R408W в гомозиготном состоянии, у 5 (15,2 %) – в гетерозиготном (вторая мутация не определена). У 5 (15,2 %) женщин-носителей R408W дополнительно установлены другие мутации (компаундгетерозигота): у 3 – R158Q, у 1 – IVS2-13T>G, у 1 – Y414C. У 4 женщин мутация R408W не обнаружена (им проводили поиск только данной мутации), у 5 мутационный статус остался неустановленным.

Также мы изучили информацию о том, как выполнялись рекомендации по соблюдению низкобелковой диеты с момента диагностики ФКУ у девочек. Из 33 проанализированных нами генетических карт в 15 (45,5 %) была отмечена информация о диете. Это позволило сделать следующее заключение: 4 (26,7 %) женщины строго соблюдали диету до 18 лет, 2 (13,3 %) – до 14 лет, 4 (26,7 %) – до 7 лет, 2 (13,3 %) – до 2 лет, 3 (20 %) – только в течение первого года жизни. У остальных женщин сведения отсутствовали. Поскольку в детстве и подростковом возрасте ответственность за соблюдение диеты полностью ложится на родителей, требуется от специалистов медико-генетических центров, педиатров усиление просветительской работы.

Наш интерес также вызвали социально-демографические характеристики данной группы женщин. Большинство из них 24 (72,7 %) проживали в городе, 9 (27,3 %) – в сельской местности. Только 3 (9,1 %) имели высшее образование, 2 (6,1 %) – среднее специальное, 27 (81,8 %) закончили среднюю школу, 1 пациентка обучалась в спецшколе (имела задержку психоречевого развития).

Мы также изучили акушерский анамнез. На 33 женщины пришлось 75 беременностей: 37 (49,3 %) завершились прерыванием, из них 18 (48,7 %) – по медико-генетическим показаниям (ВПС, высокий риск фенилаланиновой эмбриопатии), 5 (13,5 %) – по желанию женщины, 11 (29,7 %) – самопроизвольными абортами, 2 (5,4 %) – внематочной беременностью.

Родами завершились 38 (50,6 %) беременностей. У 18 (47,4 %) новорожденных диагностирован синдром МФКУ, 14 (36,8 %) родились без признаков заболевания. Данных о состоянии здоровья 6 (15,8 %) детей не представлено.

В группе детей с МФКУ зарегистрировано 4 (23,5 %) случая ВПС и 2 (11,8 %) ГФА. В группе здоровых детей – по 2 случая ВПС (14,3 %) и ГФА (14,3 %).

Особое внимание мы уделили сведениям о контроле ФА во время беременности. Низкобелковую диету до наступления беременности соблюдали 12 (36,4 %) женщин,

во время беременности – 21 (63,6 %). Однако фактический контроль ФА оказался недостаточным. Только 9 (27,3 %) женщин сдали первый анализ крови до 7 недель беременности.

Среди матерей детей с МФКУ: 6 (33,3 %) не контролировали уровень ФА вовсе, 9 (50 %) сдавали кровь 1–3 раза за всю беременность, 2 (11,1 %) – 6 раз, и лишь 1 (5,5 %) женщина контролировала уровень ФА каждые 2–3 недели (15 раз за беременность). Во всех случаях концентрации ФА превышали целевые значения.

В целом, только 2 (6 %) женщины сдавали кровь на ФА каждые 2 недели на протяжении всей беременности. При этом нами отмечено, что во время первой беременности, которая завершилась родами, 5 (13,2 %) женщин старались контролировать уровень ФА, как и демонстрировали приверженность к строгому соблюдению диеты, но при второй и третьей уже не делали этого.

Также мы проанализировали сведения о здоровье супругов (отцовский фактор). Диагноза ФКУ у отцов не было. В двух случаях выявлено гетерозиготное носительство мутации R408W, в одном из них у пары ребенок родился с классической ФКУ.

Обсуждение. Наиболее распространенной мутацией у женщин с ФКУ оказалась R408W, что соответствует данным международных и отечественных исследований. При этом в каждом третьем случае 9 (27,3 %) генетический статус остался неопределенным и еще в 15,2 % определена только мутация в гене R408W в гетерозиготном состоянии, что подчеркивает необходимость применения расширенных методов секвенирования.

Ключевой проблемой остается низкая приверженность к соблюдению диеты и контролю ФА. Большинство женщин прекращали терапию еще в детстве, а во время беременности не соблюдали строгий контроль, что напрямую отразилось на репродуктивных исходах: почти половина 47,3 % детей имели признаки МФКУ, также практически каждая вторая беременность была прервана по медико-генетическим показаниям, связанным с высоким риском эмбриопатии в первом триместре беременности из-за высокого уровня ФА в крови матери (>6 мг/дл). Соблюдение диеты было выше при первой беременности и снижалась при последующих.

Диета при ФКУ требует исключения большинства привычных белковых продуктов и использования специальных аминокислотных смесей. Пациенты могут употреблять овощи, фрукты, низкобелковые хлебобулочные изделия и специализированные лечебные продукты. Однако такие смеси и продукты имеют высокую стоимость, не всегда доступны и требуют постоянного контроля, что создает значительные трудности. В нашей стране беременные с ФКУ, как и дети в возрасте до 18 лет, получают специализированные лечебные смеси бесплатно. Кроме того, психологический фактор – необходимость строгого ограничения привычной пищи и постоянного контроля анализов крови – часто приводит к снижению приверженности, особенно у взрослых женщин в такой критически важный период как беременность, связанный с будущим здоровьем ребенка. Речь идет о потенциальной инвалидности будущего ребенка.

Социальные факторы (низкий уровень образования, отсутствие занятости) также могли способствовать недостаточному контролю ФА, а в некоторых случаях и полному отказу от него, а также и от диеты во время беременности.

Выявление носительства мутации R408W у отцов подтверждает необходимость обязательного медико-генетического консультирования супружеских пар при планировании беременности.

Заключение. Наиболее частой мутацией у женщин с ФКУ является R408W (57,6 %). Однако в развитии заболевания играют роль и другие варианты мутаций (R158Q, Y414C, IVS2-13T>G и др.), что требует расширенной диагностики. Соблюдение диеты и контроль уровня ФА во время беременности у большинства женщин были недостаточными. Из 38 новорожденных у 18 (47,4 %) диагностирован синдром МФКУ, в том числе 4 (23,5 %) случая ВПС. Придерживаться низкобелковой диеты женщины стараются при первой беременности, но при последующих – существенно реже. Низкий уровень образования и социальный статус женщины, как следствие недостаточной или плохо коррегированной в детстве и в подростковом периоде у нее ФКУ, могут быть факторами риска несоблюдения терапии во время беременности. Генетическое консультирование

супружеских пар имеет принципиальное значение для профилактики рождения детей с ФКУ. Несмотря на организованный скрининг, своевременное выявление новорожденных с ФКУ, наличие метода лечения (низкобелковая диета), как продемонстрировало наше ретроспективное исследование, остается ряд существенных проблем, требующих управленческих и медицинских решений.

Литература

1. Management of women with phenylalanine hydroxylase deficiency (phenylketonuria): ACOG Committee Opinion, Number 802. // Obstet Gynecol. – 2020 Apr; 135(4):e167–e170. – https://doi.org/10.1097/AOG.0000000000003768. PMID: 32217978.
2. Van Wegberg, A.M.J. European guidelines on diagnosis and treatment of phenylketonuria: First revision / A.M.J. Van Wegberg, A. MacDonald, K. Ahring [et al.] // Mol Genet Metab. – 2025 Jun; 145(2):109125. – https://doi.org/10.1016/j.ymgme.2025.109125. Epub 2025 Apr 30. PMID: 40378670.
3. Цукерман, Ю.В. Мутация гена ФАГ у белорусских пациентов с фенилкетонурией / Ю.В. Цукерман, К.А. Моссэ // Молекулярная и прикладная генетика : сб. науч. тр. – 2008. – Т. 7. – С. 133–136.
4. Hillert, A. The Genetic Landscape and Epidemiology of Phenylketonuria / A. Hillert, Y. Anikster, A. Belanger-Quintana [et al.] // Am J Hum Genet. – 2020 Aug 6;107(2):234–250. – https://doi.org/10.1016/j.ajhg.2020.06.006. Epub 2020 Jul 14. PMID: 32668217; PMCID: PMC7413859.
5. Vockley, J. Phenylalanine hydroxylase deficiency: diagnosis and management guideline / J. Vockley, H.C. Andersson, K.M. Antshel [et al.] // Genetics in Medicine. – 2014. – Vol. 16. – № 2. – P. 188–200. – https://doi.org/10.1038/gim.2013.157.
6. Gautiero, C. The Light and the Dark Side of Maternal PKU: Single-Centre Experience of Dietary Management and Emergency Treatment Protocol of Unplanned Pregnancies / C. Gautiero, I. Scala, G. Esposito [et al.] // Nutrients. – 2025 Mar 17; 17(6):1048. – https://doi.org/10.3390/nu17061048.
7. Singh, R.H. Updated nutrition management guideline for PKU: An evidence and consensus-based approach / R.H. Singh, A.C. Cunningham, S. Mofidi [et al.] // Molecular Genetics and Metabolism. – 2016. – Vol. 118. – № 2. – P. 72–83. – https://doi.org/10.1016/j.ymgme.2016.04.008.
8. Camp, K.M. Phenylketonuria Scientific Review Conference: State of the Science and Future Research Needs / K.M. Camp, M.A. Parisi, P.B. Acosta [et al.] // Molecular Genetics and Metabolism. – 2014. – Vol. 112. – № 2. – P. 87–122. – https://doi.org/10.1016/j.ymgme.2014.02.013.

PHENYLKETONURIA IN WOMEN: GENETIC CHARACTERISTICS, THERAPY ADHERENCE, AND REPRODUCTIVE OUTCOMES – A RETROSPECTIVE ANALYSIS

Yurkevich T. Y, Pribushenya O. V.

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

A retrospective analysis demonstrated that adherence to a low-protein diet and control of phenylalanine (Phe) concentrations were inadequate: in the majority of women, Phe levels during pregnancy did not remain within the recommended therapeutic range (2–6 mg %). Of 75 pregnancies, 38 (50.7 %) resulted in live births, with maternal phenylketonuria (MPKU) syndrome diagnosed in 17 newborns (44.7 %). A high prevalence of congenital heart defects (CHD) was noted among offspring of women with PKU – 6 cases (15.8 %); in an additional 3 cases, pregnancy was terminated before 22 weeks due to severe fetal CHD. Neonatal screening performed in the maternity hospital confirmed the diagnosis of phenylketonuria (PKU) in 4 children (23.5 %). Women tended to demonstrate greater dietary adherence during their first pregnancy, which was associated with the birth of a healthy child; however, adherence declined in subsequent pregnancies.

Keywords: phenylketonuria, maternal PKU syndrome, phenylalanine, R408W mutation, pregnancy, reproductive outcomes.

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» принимаются 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.*

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.

Научная статья может быть изложена на белорусском, русском и английском языках.

Статья оформляется в текстовом редакторе MS Word 2003 (или более поздние версии). Статья должна быть напечатана на одной стороне листа 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 14 000 печатных знаков (включая пробелы, знаки препинания, цифры и другое) и не более 30 000 печатных знаков для оригинального исследования, для обзора литературы – до 45 000 печатных 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

Если в статье принимало участие более одного учреждения, необходимо делать сноски [1, 2, 3] согласно принадлежности авторов к этим учреждениям.

Название файла должно содержать фамилию и инициалы первого автора и номер раздела сборника (например, Иванов ИИ_1.doc). Если один автор подготовил 2, но не более 4 статей, то в названии статьи указывать фамилию и инициалы, порядковый номер статьи и раздел сборника (например, Сидоров ИИ1_2, где «1» – первая статья автора, «2» – раздел «Неонатология и педиатрия»).

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. Объем резюме – 250–500 слов. Для всех статей, кроме обзоров литературы и клинических рекомендаций, резюме должно быть структурированным. Для **оригинальных статей** резюме включает: обоснование, цель, методы, результаты, заключение, для статьи с **клиническим примером**: обоснование, описание клинического случая, заключение).

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 15 цитируемых источников для оригинального исследования, для обзора – не более 30 цитируемых источников; ссылки на диссертации, рефераты, авторефераты не допускаются.

Список цитированных источников оформляется в соответствии с требованиями ГОСТ 7.32-2017 «Система стандартов по информации, библиотечному и издательскому делу. Отчет о научно-исследовательской работе. Структура и правила оформления», введенного в действие на территории Республики Беларусь постановлением Государственного комитета по стандартизации Республики Беларусь от 2 ноября 2018 г. № 62.

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 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» (в ред. постановления ВАК от 22.08.2022 № 5).

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 нем 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 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).

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. 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. В подписях к микрофотографиям указываются увеличение (окуляр, объектив) и метод окраски материала.

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).

Рукописи статей авторам не возвращаются.

Замечания рецензентов, если они имеются, направляются автору без указания имен рецензентов. После получения рецензий и ответов автора редколлегия принимает решение о публикации (или отклонении) статьи. Редакция оставляет за собой право отклонить статью без указания причин.

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 18

В авторской редакции

Ответственные редакторы
А.В. Симченко, Н.В. Макушина
Компьютерная верстка Д.П. Синявский

Подписано в печать 26.12.2025. Формат 60x84/8.
Бумага офсетная. Печать офсетная.
Усл. печ. л. 58,13. Уч.-изд. л. 44,21.

Тираж 115 экз. Заказ 8579.
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, Минск, 220005.
www.medisont.by