

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ

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

СОВРЕМЕННЫЕ ПЕРИНАТАЛЬНЫЕ МЕДИЦИНСКИЕ  
ТЕХНОЛОГИИ В РЕШЕНИИ ПРОБЛЕМ  
ДЕМОГРАФИЧЕСКОЙ БЕЗОПАСНОСТИ

СБОРНИК  
НАУЧНЫХ ТРУДОВ

выпуск 7

Минск  
2014

## Редакционная коллегия:

*Вильчук К.У.*, канд. мед. наук, доцент (председатель),  
*Улезко Е.А.*, д-р мед. наук, доцент (заместитель председателя)

## Члены редакционной коллегии:

*Шишко Г.А.*, д-р мед. наук, профессор, *Парамонова Н.С.*, д-р мед. наук, профессор,  
*Михалевиц С.И.*, д-р мед. наук, профессор, *Ильина Е.Г.*, д-р мед. наук,  
*Давыденко О.Г.*, д-р биол. наук, профессор, член-корреспондент НАН Беларуси,  
*Пересада О.А.*, д-р мед. наук, профессор, *Прибушеня О.В.*, канд. мед. наук,  
*Девялтовская М.Г.*, канд. мед. наук, *Гнедько Т.В.*, канд. мед. наук, доцент,  
*Курлович И.В.*, канд. мед. наук, *Наумчик И.В.*, канд. мед. наук

**С56 Современные** перинатальные медицинские технологии в решении проблем демографической безопасности: сб. науч. тр. / М-во здравоохран. Респ. Беларусь, Респ. науч.-практ. центр «Мать и дитя»; редкол.: К.У. Вильчук [и др.]. — Минск: ГУ РНМБ, 2014. — Вып. 7. — 332 с.

Настоящий сборник включает публикации научных исследований ученых из зарубежных и отечественных научных организаций, посвященных актуальным проблемам акушерства, гинекологии, педиатрии и медицинской генетики. Коллегией Высшей аттестационной комиссии Республики Беларусь 28 апреля 2014 г. (протокол № 9/12) принято решение о включении данного сборника научных трудов в перечень научных изданий Республики Беларусь для опубликования результатов диссертационных исследований по медицинской отрасли науки (научное направление — акушерство и гинекология, педиатрия, генетика). Особое внимание в сборнике уделено новым методам профилактики, диагностики, лечения, инновационным технологиям, организационным мероприятиям по снижению материнской, перинатальной, младенческой и детской смертности, заболеваемости женщин и детского населения. Рассматриваются основные аспекты патологии неонатального периода, кардиологии, неврологии, нефрологии, онкологии и пульмонологии детского возраста. Сборник адресуется врачам-специалистам (врачам-акушерам-гинекологам, врачам-неонатологам, врачам-педиатрам и врачам-генетикам), а также организаторам здравоохранения, научным работникам и студентам учреждений, обеспечивающих получение высшего и дополнительного образования взрослых по профилю «Здравоохранение».

## СОДЕРЖАНИЕ

<b>АКУШЕРСТВО .....</b>	<b>8</b>
Авер Ж.К., Мандрик К.А. СОСТОЯНИЕ ПЕРЕКИСНОГО ОКИСЛЕНИЯ БЕЛКОВ ПЛАЗМЫ КРОВИ ЖЕНЩИН С ОСЛОЖНЕННОЙ БЕРЕМЕННОСТЬЮ .....	8
Барсуков А.Н., Семенчук В.Л., Ващилина Т.П. ОСОБЕННОСТИ ФЕТО-МАТЕРИНСКОГО КРОВОТОКА ПО ДАННЫМ ДОПЛЕРОМЕТРИИ ПРИ БЕРЕМЕННОСТИ, ОСЛОЖНЕННОЙ ГЕСТОЗОМ .....	13
Барсуков А.Н., Сушкова О.С. . ТЕЧЕНИЕ БЕРЕМЕННОСТИ ПРИ РАЗЛИЧНЫХ МЕТОДАХ КОРРЕКЦИИ ИСТМИКО-ЦЕРВИКАЛЬНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ .....	17
Ващилина Т.П. ОСОБЕННОСТИ ТЕЧЕНИЯ И ИСХОДОВ БЕРЕМЕННОСТИ У ЖЕНЩИН ПОСЛЕ ЭКСТРАКОРПОРАЛЬНОГО ОПЛОДОТВОРЕНИЯ С СИНДРОМОМ ГИПЕРСТИМУЛЯЦИИ ЯИЧНИКОВ .....	22
Жемойтяк В.А., Толкина В.Ю. ВЛИЯНИЕ ПРИЕМА РАЗЛИЧНОЙ ДОЗЫ ЙОДА ВО ВРЕМЯ БЕРЕМЕННОСТИ НА ТЕЧЕНИЕ БЕРЕМЕННОСТИ, РОДОВ И СОСТОЯНИЕ ЗДОРОВЬЯ НОВОРОЖДЕННЫХ .....	27
Захаренкова Т.Н., Недосейкина М.С., Барановская Е.И. РОЛЬ УРОГЕНИТАЛЬНЫХ МИКОПЛАЗМ В РАЗВИТИИ ОСЛОЖНЕНИЙ БЕРЕМЕННОСТИ, РОДОВ, ПОСЛЕРОДОВОГО И НЕОНАТАЛЬНОГО ПЕРИОДОВ .....	31
Ильина Н.А., Савицкая В.М., Коршикова Р.Л., Павлюкова С.А., Терешко Е.В., Пацев С.В. ОПТИМИЗАЦИЯ ЛЕЧЕНИЯ УРОГЕНИТАЛЬНЫХ ИНФЕКЦИЙ .....	37
Коршикова Р.Л., Савицкая В.М., Акулич Н.С., Демешкевич Д.С. ОСОБЕННОСТИ ТЕЧЕНИЯ И ИСХОДЫ В РОДАХ ПРИ ПРЕЖДЕВРЕМЕННОЙ ОТСЛОЙКЕ НОРМАЛЬНО РАСПОЛОЖЕННОЙ ПЛАЦЕНТЫ .....	43
Курлович И.В., Римашевский В.В., Дашкевич Э.В., Митрошенко И.В., Зубовская Е.Т., Белуга М.В., Грибок А.П., Демидова Р.Н. ПРИЧИНЫ И СТРУКТУРА АКУШЕРСКИХ КРОВОТЕЧЕНИЙ .....	48
Курлович И.В., Зубовская Е.Т., Митрошенко И.В., Ильич И.Г., Белуга М.В., Юркевич Т.Ю., Демидова Р.Н. СОСТОЯНИЕ СИСТЕМЫ ГЕМОСТАЗА У БЕРЕМЕННЫХ С ВРОЖДЕННЫМИ ПОРОКАМИ СЕРДЦА .....	55
Ляндрес И.Г., Семенчук В.Л., Швед И.А., Клецкий С.К. ЭСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ РАЗРАБОТКА ПАРАМЕТРОВ ЛАЗЕРНОГО ИЗЛУЧЕНИЯ <i>IN VITRO</i> ДЛЯ ФЕТОСКОПИЧЕСКОЙ КОРРЕКЦИИ ФЕТО-ФЕТАЛЬНОГО ТРАНСФУЗИОННОГО СИНДРОМА ПРИ МОНОХОРИАЛЬНОЙ ДВОЙНЕ .....	60
Михалевич С.И., Ещенко А.В. ГЕСТАЦИОННЫЕ ОСЛОЖНЕНИЯ У ЖЕНЩИН С МЕТАБОЛИЧЕСКИМ СИНДРОМОМ .....	68
Мойсеёнок Е.А., Альфтан Г.В., Мойсеёнок А.Г. КРИТЕРИИ И КОРРЕКЦИЯ НЕДОСТАТОЧНОСТИ СЕЛЕНА В ПИТАНИИ ЖЕНЩИН РЕПРОДУКТИВНОГО ВОЗРАСТА .....	74

Мойсеёнок Е.А. РИСК РАЗВИТИЯ МИКРОНУТРИЕНТНОГО ДЕФИЦИТА У ЖЕНЩИН РЕПРОДУКТИВНОГО ВОЗРАСТА И РОДИЛЬНИЦ .....	81
Недосейкина М.С., Барановская Е.И., Аксенова Е.А., Даниленко Н.Г. ИНДУКЦИЯ СОЗРЕВАНИЯ ЛЕГКИХ ПЛЮДА ПРИ ГЕНЕТИЧЕСКИ ДЕТЕРМИНИРОВАННОМ ДЕФИЦИТЕ ИНТЕЛЕЙКИНА-6 .....	86
Пересада О.А., Пешняк Ж.В., Юрлевич А.С., Бондарук О.Н., Соколовская М.Н. РОЛЬ ФУНКЦИОНАЛЬНО-МЕТАБОЛИЧЕСКИХ НАРУШЕНИЙ КЛЕТОК КРОВИ В ПАТОГЕНЕЗЕ ПОСЛЕРОВОДОГО ЭНДОМЕТРИТА И ВОЗМОЖНОСТИ ИХ КОРРЕКЦИИ .....	91
Секержицкая Л.А., Семенчук В.Л., Демидова Р.Н., Коршикова Р.Л. СРАВНИТЕЛЬНАЯ ОЦЕНКА РАЗВИТИЯ ПЕРИНАТАЛЬНОЙ ПАТОЛОГИИ У БЕРЕМЕННЫХ С ИНСУЛИННЕЗАВИСИМЫМИ НАРУШЕНИЯМИ УГЛЕВОДНОГО ОБМЕНА .....	95
Станько Д.Э., Гутикова Л.В. К ВОПРОСУ ОБ ЭФФЕКТИВНОСТИ МЕНЕДЖМЕНТА БАКТЕРИАЛЬНОГО ВАГИНОЗА У ЖЕНЩИН РЕПРОДУКТИВНОГО ВОЗРАСТА .....	102
Суворова И.В., Курлович И.В., Николаева Е.А., Белуга М.В., Демидова Р.Н., Овчинникова Л.Ф. РЕПРОДУКТИВНОЕ ЗДОРОВЬЕ ЖЕНЩИН-РАБОТНИЦ ПРОМЫШЛЕННЫХ ПРЕДПРИЯТИЙ .....	106
Хворик Н.В. ТЕЧЕНИЕ БЕРЕМЕННОСТИ И РОДОВ У ЖЕНЩИН С НАРУШЕНИЕМ ФУНКЦИОНАЛЬНОГО СОСТОЯНИЯ ПЕЧЕНИ В III ТРИМЕСТРЕ .....	112
Янушко Т.В., Гутикова Л.В., Кузьмич И.И. ВЛИЯНИЕ РЕГИОНАРНЫХ МЕТОДОВ ОБЕЗБОЛИВАНИЯ НА СТАНОВЛЕНИЕ ЛАКТАЦИОННОЙ ФУНКЦИИ У РОДИЛЬНИЦ .....	115
<b>МЕДИЦИНСКАЯ ГЕНЕТИКА .....</b>	<b>120</b>
Головатая Е.И., Прибушена О.В., Савенко Л.А. ДИСКОРДАНТНОСТЬ КАРИОТИПОВ ПРИ СИНДРОМЕ ДАУНА В I ТРИМЕСТРЕ БЕРЕМЕННОСТИ .....	120
Головатая Е.И., Прибушена О.В., Савенко Л.А. МОЗАИЦИЗМ ПРИ ПРЕНАТАЛЬНОЙ ДИАГНОСТИКЕ СИНДРОМА ПАТАУ В I ТРИМЕСТРЕ БЕРЕМЕННОСТИ .....	125
Громыко О.А., Головатая Е.И., Прибушена О.В. ТЕТРАПЛОИДИЯ В КЛЕТКАХ АСПИРАТА ВОРСИН ХОРИОНА: ТАКТИКА МЕДИКО-ГЕНЕТИЧЕСКОГО КОНСУЛЬТИРОВАНИЯ И ИСХОДЫ БЕРЕМЕННОСТЕЙ ..	131
Ляшук С.М., Коханович М.М. ВРОЖДЕННАЯ ГИПЕРПЛАЗИЯ КОРЫ НАДПОЧЕЧНИКОВ В ПЕРИОДЕ НОВОРОЖДЕННОСТИ .....	137
Ильина Е.Г., Ершова-Павлова А.А., Карпенко Г.И., Хмель Р.Д., Наумчик И.В. ВРОЖДЕННАЯ ГИДРОЦЕФАЛИЯ: ПОПУЛЯЦИОННЫЕ, КЛИНИЧЕСКИЕ И ГЕНЕАЛОГИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ .....	140
Клецкий С.К., Швед И.А., Бойко М.Ю., Ющенко О.Н., Кудласевич А.О. СИНДРОМ ФЕТАЛЬНОЙ АКИНЕЗИИ (КЛИНИКО-ФЕНОТИПИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА) .....	147

Лазаревич А.А., Новикова И.В. МОРФОЛОГИЧЕСКИЕ НОРМАТИВНЫЕ ПОКАЗАТЕЛИ БИОМЕТРИИ СКЕЛЕТА ПЛОДА I ТРИМЕСТРА .....	152
Лемешевская Т.В., Гусина А.А., Прибушена О.В. ПРОГНОЗИРОВАНИЯ ГЕСТОЗА ПО АНАМНЕСТИЧЕСКИМ, УЛЬТРАЗВУКОВЫМ И БИОХИМИЧЕСКИМ МАРКЕРАМ ПЕРВОГО ТРИМЕСТРА БЕРЕМЕННОСТИ .....	157
Прибушена О.В., Лемешевская Т.В. ДОПЛЕРОМЕТРИЯ МАТОЧНЫХ АРТЕРИЙ В ПЕРВОМ ТРИМЕСТРЕ ПРИ ОДНОПЛОДНОЙ И МНОГОПЛОДНОЙ БЕРЕМЕННОСТИ .....	163
Прибушена О.В., Лемешевская Т.В., Юсубова Э.Р. УЛЬТРАЗВУКОВАЯ ОЦЕНКА ДЛИНЫ ШЕЙКИ МАТКИ В ПЕРВОМ ТРИМЕСТРЕ ДЛЯ ПРОГНОЗИРОВАНИЯ ПРЕЖДЕВРЕМЕННЫХ РОДОВ ПРИ МНОГОПЛОДНОЙ БЕРЕМЕННОСТИ .....	168
Сокольник В.П. ВОЗМОЖНЫЕ ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИЕ ПОСЛЕДСТВИЯ МУТАЦИОННЫХ ИЗМЕНЕНИЙ ГЕНА SMN: ОТ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫХ ДАННЫХ К ИНТЕРПРЕТАЦИИ КЛИНИЧЕСКИХ НАБЛЮДЕНИЙ? .....	175
Требка Е.Г., Хурс О.М., Гусина Н.Б. СИНДРОМ XX-MALE: ЦИТОГЕНЕТИЧЕСКИЕ МЕТОДЫ ДИАГНОСТИКИ .....	180
Юсубова Э.Р., Мотюк И.Н., Прибушена О.В. ПРЕНАТАЛЬНАЯ УЛЬТРАЗВУКОВАЯ ДИАГНОСТИКА ГЕННЫХ СИНДРОМОВ С УКРОЧЕНИЕМ ДЛИННЫХ ТРУБЧАТЫХ КОСТЕЙ .....	185
<b>ПЕДИАТРИЯ .....</b>	<b>191</b>
Бураковский А.И., Сукало А.В., Тишкевич М.Н., Байко С.В., Карпенко Т.А., Ястребова А.А. ОПРЕДЕЛЕНИЕ УРОВНЯ NGAL У ДЕТЕЙ С ОСТРЫМ ПОВРЕЖДЕНИЕМ ПОЧЕК ПРИ ГЕМОЛИТИКО-УРЕМИЧЕСКОМ СИНДРОМЕ .....	191
Вильчук К.У., Зубовская Е.Т., Девялтовская М.Г., Гушинская М.К., Митрошенко И.В., Бобович А.А. ОСОБЕННОСТИ КЛИНИКО-ЛАБОРАТОРНЫХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ У ДЕВОЧЕК-ПОДРОСТКОВ С СОМАТОФОРМНОЙ ДИСФУНКЦИЕЙ ВЕГЕТАТИВНОЙ НЕРВНОЙ СИСТЕМЫ .....	195
Вильчук К.У., Гнедько Т.В., Лашина Н.Б., Ивашкевич А.Б. ОЦЕНКА ЭХОКАРДИОГРАФИЧЕСКИХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ ЦЕНТРАЛЬНОЙ ГЕМОДИНАМИКИ У ДОНОШЕННЫХ ДЕТЕЙ, РОЖДЕННЫХ ПУТЕМ ПЛАНОВОГО АБДОМИНАЛЬНОГО РОДОРАЗРЕШЕНИЯ С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ ТКАНЕВОЙ ДОПЛЕРОВСКОЙ ВИЗУАЛИЗАЦИИ МИОКАРДА .....	200
Вильчук К.У., Мараховский К.Ю., Ласицкая Е.В., Девялтовская М.Г. РЕЗУЛЬТАТЫ ПРИМЕНЕНИЯ С13-УРЕАЗНОГО ДЫХАТЕЛЬНОГО ТЕСТА У ДЕТЕЙ С ХРОНИЧЕСКОЙ ГАСТРОДУОДЕНАЛЬНОЙ ПАТОЛОГИЕЙ .....	204
Витушко А.Н. ГИПОАЛЬБУМИНЕМИЯ И ГИПОПРОТЕИНЕМИЯ У НЕДОНОШЕННЫХ НОВОРОЖДЕННЫХ КАК ФАКТОРЫ РИСКА ТЯЖЕЛЫХ ВНУТРИЖЕЛУДОЧКОВЫХ КРОВОИЗЛИЯНИЙ .....	209
Волкова О.А. ЛЕЧЕНИЕ АЛЛЕРГИЧЕСКОГО РИНИТА У ДЕТЕЙ С БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМОЙ .....	215

Глинская Т.Н., Щавелева М.В. ОСОБЕННОСТИ ДИНАМИКИ ЗАБОЛЕВАЕМОСТИ, ДИАГНОСТИРОВАННОЙ В ПРЕДЫДУЩИЕ ГОДЫ, ПОДРОСТКОВОГО НАСЕЛЕНИЯ РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ .....	218
Гнедько Т.В., Капура Н.Г. БИОХИМИЧЕСКИЕ ПОКАЗАТЕЛИ В ДИАГНОСТИКЕ НЕОНАТАЛЬНЫХ ЖЕЛТУХ У НЕДОНОШЕННЫХ НОВОРОЖДЕННЫХ .....	224
Гнедько Т.В., Паюк И.И., Берестень С.А. ВЛИЯНИЕ ШУМОВОГО ДАВЛЕНИЯ НА НОВОРОЖДЕННЫХ В УСЛОВИЯХ СТАЦИОНАРНОГО ВЫХАЖИВАНИЯ .....	230
Гнедько Т.В., Берестень С.А., Паюк И.И., Мезян С.М. ЗАБОЛЕВАЕМОСТЬ ДОНОШЕННЫХ НОВОРОЖДЕННЫХ ДЕТЕЙ В РЕСПУБЛИКЕ БЕЛАРУСЬ ЗА 2002–2012 гг. ....	235
Гнедько Т.В., Паюк И.И., Берестень С.А., Рожко Ю.В., Дубровская И.И. НАРУШЕНИЯ ФОРМИРОВАНИЯ ТАЗОБЕДРЕННЫХ СУСТАВОВ У НОВОРОЖДЕННЫХ ДЕТЕЙ .....	238
Гнедько Т.В., Паюк И.И., Берестень С.А. ПОКАЗАТЕЛИ ЗАБОЛЕВАЕМОСТИ НОВОРОЖДЕННЫХ С УЧЕТОМ ИХ МАССЫ ТЕЛА ПРИ РОЖДЕНИИ .....	243
Горбач Л.А. ТУБЕРКУЛЕЗ ОРГАНОВ ДЫХАНИЯ У ДЕТЕЙ ПОСТРАДАВШИХ РАЙОНОВ .....	247
Горбач Л.А., Буйневич И.В. ТУБЕРКУЛИНОДИАГНОСТИКА У ДЕТЕЙ ГОМЕЛЬСКОЙ ОБЛАСТИ .....	254
Горбач Л.А., Буйневич И.В. ЧУВСТВИТЕЛЬНОСТЬ К ТУБЕРКУЛИНУ У ДЕТЕЙ С ЛАТЕНТНОЙ ТУБЕРКУЛЕЗНОЙ ИНФЕКЦИЕЙ И АКТИВНЫМ ТУБЕРКУЛЕЗОМ .....	260
Горбачевский П.Р., Парамонова Н.С. КЛИНИКО-ЛАБОРАТОРНАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ДЕТЕЙ С МОЧЕКАМЕННОЙ БОЛЕЗНЬЮ .....	266
Горячко А.Н., Прилуцкая В.А., Бутыгина В.Л., Уварова Е.В. ТАБАЧНЫЙ СИНДРОМ ПЛОДА И НОВОРОЖДЕННОГО .....	270
Девялтовская М.Г., Гушинская М.К., Богданович И.П. КОМПЛЕКСНАЯ ОЦЕНКА КЛИНИКО-НЕВРОЛОГИЧЕСКИХ ОСОБЕННОСТЕЙ ДЕТЕЙ С ВРОЖДЕННЫМИ ПОРОКАМИ РАЗВИТИЯ ЦЕНТРАЛЬНОЙ НЕРВНОЙ СИСТЕМЫ .....	272
Капура Н.Г., Гнедько Т.В., Берестень С.А. ОСОБЕННОСТИ КЛИНИЧЕСКОГО ТЕЧЕНИЯ ЖЕЛТУХИ, ОБУСЛОВЛЕННОЙ ИЗОИММУНИЗАЦИЕЙ, У НЕДОНОШЕННЫХ НОВОРОЖДЕННЫХ .....	277
Криштафович А.А., Девялтовская М.Г. ГИПОКСИЧЕСКОЕ ПОРАЖЕНИЕ ГОЛОВНОГО МОЗГА И ПОЧЕК У НОВОРОЖДЕННЫХ ДЕТЕЙ .....	283
Криштафович А.А., Вильчук К.У., Девялтовская М.Г. МЕТОД НЕИНВАЗИВНОЙ ДИАГНОСТИКИ ГИПОКСИЧЕСКОЙ НЕФРОПАТИИ НОВОРОЖДЕННЫХ .....	289

Лашина Н.Б. РОЛЬ ПАРАМЕТРОВ КИСЛОТНО-ОСНОВНОГО СОСТОЯНИЯ И ГАЗОВОГО СОСТАВА ПУПОВИННОЙ КРОВИ В ДИАГНОСТИКЕ ТРАНЗИТОРНОЙ ИШЕМИИ МИОКАРДА У ДОНОШЕННЫХ НОВОРОЖДЕННЫХ ПРИ ПЛАНОВОМ АБДОМИНАЛЬНОМ РОДОРАЗРЕШЕНИИ .....	293
Михаловская М.Г. СТРУКТУРА И РАСПРОСТРАНЕННОСТЬ РЕВМАТОИДНОГО АРТРИТА У ДЕТЕЙ ГРОДНЕНСКОЙ ОБЛАСТИ .....	297
Парамонова Н.С., Мащок Я.Р., Карчевский А.А. СРАВНИТЕЛЬНАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА БИОПТАТОВ СЛИЗИСТОЙ ОБОЛОЧКИ ЖЕЛУДКА У ДЕТЕЙ, СТРАДАЮЩИХ ХРОНИЧЕСКИМИ ГАСТРИТАМИ НА ФОНЕ НДСТ .....	300
Прилуцкая В.А., Ткаченко А.К., Горячко А.Н. ЧАСТОТА РОЖДЕНИЯ МАЛОВЕСНЫХ ДЕТЕЙ В г. МИНСКЕ .....	305
Сапотницкий А.В., Шишко Г.А., Артюшевская М.В., Качан С.Э., Валентюкевич И.С. ПОКАЗАТЕЛИ КИСЛОТНО-ОСНОВНОГО СОСТОЯНИЯ КРОВИ, СОДЕРЖАНИЕ ЛАКТАТА В ПЕРВЫЕ СУТКИ ЖИЗНИ И ДЛИТЕЛЬНОСТЬ РЕСПИРАТОРНОЙ ПОМОЩИ У НЕДОНОШЕННЫХ ДЕТЕЙ .....	310
Углова Т.А., Новикова М.А., Лукойко Е.С. ТЯЖЕЛАЯ ХРОНИЧЕСКАЯ НЕЙТРОПЕНИЯ У ДЕТЕЙ .....	314
Хоха Р.Н. ЭПИДЕМИОЛОГИЯ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЫ И АЛЛЕРГИЧЕСКОГО РИНИТА СРЕДИ ДЕТЕЙ ГРОДНЕНСКОЙ ОБЛАСТИ .....	321
Янущик Е.И., Давыдова Е.А., Лебедева И.В., Гнедько Т.В. ОРГАНИЗАЦИЯ ЛЕЧЕБНОГО УХОДА ЗА НОВОРОЖДЕННЫМИ С НАРУШЕНИЯМИ ОРОГОВЕНИЯ КОЖИ .....	325
<b>ПРАВИЛА ДЛЯ АВТОРОВ .....</b>	<b>330</b>

**СОСТОЯНИЕ ПЕРЕКИСНОГО ОКИСЛЕНИЯ БЕЛКОВ ПЛАЗМЫ КРОВИ  
ЖЕНЩИН С ОСЛОЖНЕННОЙ БЕРЕМЕННОСТЬЮ**

*Авер Ж.К.<sup>1</sup>, Мандрюк К.А.<sup>2</sup>*

*<sup>1</sup>РНПЦ «Мать и дитя», Минск;*

*<sup>2</sup>Гродненский государственный университет им. Я. Купалы, Гродно, Беларусь*

**Реферат.** Обследовано 59 беременных с диагнозом «гестоз» (19), «угроза преждевременных родов» (11), «хроническая фетоплацентарная недостаточность» (19) и «физиологическое течение беременности» (10). В плазме крови определено количество продуктов перекисного окисления белков (ПОБ), степени их фрагментации (СФОБ). Установлено, что при гестозе, угрозе преждевременных родов и фетоплацентарной недостаточности наблюдается увеличение металлкатализируемой модификации протеинов, регистрируемой на  $\lambda = 363$  нм, а с фетоплацентарной недостаточностью и спонтанной модификации — определяемой при  $\lambda = 270$  нм. Определение СФОБ выявило прирост количества модифицированных белков, регистрируемых при  $\lambda = 254$  нм только у беременных с фетоплацентарной недостаточностью. Высказано предположение о наличии у пациенток с данной патологией признаков окислительного стресса и необходимости включения в терапию антиоксидантов.

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

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

Одной из концепций, которая может приблизить к пониманию сущности механизмов нарушений при таких осложнениях беременности, является концепция, рассматривающая антиоксидантную недостаточность организма беременной как пусковой механизм заболевания [2]. Согласно этой концепции считается, что в ответ на действие экзо- и эндогенных факторов риска в материнском организме возрастает интенсивность адаптивных биохимических реакций, результатом побочного действия которых является увеличение количества первичных свободных радикалов. Свободные радикалы повреждают многие биомолекулы: липиды, белки, нуклеиновые кислоты и др. К настоящему времени наиболее изучено перекисное окисление липидов (ПОЛ). Показано, что при беременности, осложненной гестозом, увеличи-

вается в крови содержание малонового диальдегида в период с 26 по 34 неделю, т. е. в середине III триместра [3]. Сведений о состоянии перекисного окисления белков (ПОБ) при беременности недостаточно и они носят фрагментарный характер.

**Цель работы** — определение степени выраженности ПОБ плазмы крови при беременности, осложненной гестозом, угрозой преждевременных родов и хронической фетоплацентарной недостаточностью по сравнению с нормально протекающей беременностью.

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

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

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

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

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

Степень фрагментации окисленных белков исследовали методом, описанным в литературе [6]. Для этого в стеклянные пробирки вносили 0,05 мл разведенной 1:10 плазмы и 0,95 мл 15 мМ калий-фосфатного буфера, рН 7,4 (степень фрагментации спонтанно окисленных белков) и 0,75 мл буфера (металлкатализируемая модификация протеинов). В качестве стимулирующей ПОБ системы использовали 0,1 мл свежеприготовленной смеси 1:1 10 мМ FeSO<sub>4</sub> и 10 мМ ЭДТА, затем добавляли 0,1 мл 1 М H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>

Общий объем пробы 1 мл. После 15 мин инкубации при 25°C белки осаждали 20%-й ТХУК (1 мл), снова инкубировали 15 мин (для полного осаждения протеинов) и центрифугировали 20 мин при 6000 g. Надосадочную жидкость, содержащую фрагментированные протеины, переносили в чистые стеклянные пробирки, а осадок выбрасывали. Для фотометрирования брали 0,5 мл супернатанта, разбавляли его 2,5 мл физраствора и определяли оптическую плотность при  $\lambda$ , равной 254, 270 и 280 нм. Результаты выражали в единицах оптической плотности на 1 мг белка.

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

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

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

Таблица 1 — Перекисное окисление белков плазмы крови женщин с патологией беременности (ед. опт. пл. \* мг<sup>-1</sup> белка)

Группы обследованных женщин	Спонтанная окислительная модификация белков		Металлкатализируемая окислительная модификация белков	
	270 нм	363 нм	270 нм	363 нм
Нормально протекающая беременность (n = 10)	0,780±0,015	0,290±0,009	1,015±0,026	0,496±0,006
Беременность с гестозом (n = 19)	0,776±0,016	0,280±0,007	1,072±0,020	0,563±0,005
Беременность с угрозой преждевременных родов (n = 11)	0,820±0,020	0,300±0,010	1,080±0,020	0,550±0,010
Беременность с фетоплацентарной недостаточностью (n = 19)	0,843±0,013	0,310±0,008	1,071±0,030	0,537±0,018
p 1–2	>0,5	>0,5	>0,05	<0,001
p 1–3	>0,1	>0,2	>0,05	<0,001
p 1–4	<0,01	>0,1	>0,1	<0,001

Полученные результаты свидетельствуют о том, что у беременных с гестозом, угрозой преждевременных родов количество альдегидфенилгидразонов, кетондинитрофенилгидразонов достоверно не отличается от группы сравнения при спонтанной модификации протеинов, а у женщин с фетоплацентарной недостаточностью

оно увеличено на 8%. Металлкатализируемая окислительная модификация выявила повышение на 6% альдегидфенилгидразонов, но оно оказалось статистически недостоверным. Кетондинитрофенилгидразоны увеличились при патологии беременности на 8–13% ( $p < 0,001$ ).

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

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

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

Группы обследованных женщин	Спонтанная окислительная модификация белков			Металлкатализируемая окислительная модификация белков		
	254 нм	270 нм	280 нм	254 нм	270 нм	280 нм
Нормально протекающая беременность (n = 10)	4,670±0,130	0,730±0,020	0,400±0,010	7,770±0,320	2,180±0,070	1,420±0,060
Беременность с гестозом (n = 19)	5,025±0,090	0,730±0,080	0,424±0,005	8,144±0,110	2,112±0,032	1,364±0,013
Беременность с угрозой преждевременных родов (n = 11)	4,810±0,150	0,770±0,040	0,410±0,010	7,920±0,370	2,210±0,070	1,470±0,060
Беременность с фетоплацентарной недостаточностью (n = 19)	5,238±0,114	0,778±0,023	0,435±0,093	8,632±0,180	2,392±0,079	1,571±0,074
p 1–2	>0,5	>0,5	>0,1	>0,5	>0,5	>0,5
p 1–3	>0,5	>0,2	>0,5	>0,5	>0,5	>0,5
p 1–4	<0,02	>0,2	>0,2	<0,05	<0,1	>0,2

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

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

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

**Заключение.** Таким образом, полученные результаты состояния ПОО свидетельствуют о том, что у женщин с беременностью, осложненной гестозом, угрозой преждевременных родов и фетоплацентарной недостаточностью в III триместре, имеются признаки проявления окислительного стресса. Потому в терапию данного осложнения гестационного процесса целесообразно, по-видимому, включать антиоксиданты.

#### Литература

1. Стрижаков, А.Н. Фетоплацентарная недостаточность: патогенез, диагностика, лечение / А.Н. Стрижаков, Т.Ф. Тимохина, О.Р. Баев // *Вопр. гинекологии, акушерства и педиатрии*. — 2003. — Т. 2, № 2. — С. 53–63.
2. Роль антиоксидантной недостаточности в патогенезе позднего токсикоза беременных / В.В. Абрамченко [и др.] // *Акушерство и гинекология*. — 1988. — № 6. — С. 67–71.
3. Динамика уровня малонового диальдегида, трансферрина и антиоксидантной активности сыворотки крови у женщин с нормальной беременностью и беременностью осложненной токсикозом: влияние эйкозола / Н.М. Шилина [и др.] // *Вопр. мед. химии*. — 1999. — Т. 45, вып. 5. — С. 398–406.
4. Вьюшина, А.В. Перекисное окисление белков сыворотки крови крыс, селективированных по скорости выработки условного рефлекса активного избегания в норме и при стрессе / А.В. Вьюшина, И.Т. Герасимова, М.А. Флеров // *Бюлл. эксперим. биол. мед.* — 2002. — Т. 133, № 3. — С. 286–288.
5. Плехан, М.И. Спектрофотометрия биуретовых комплексов как метод исследования полипептидов и белков / М.И. Плехан // *Химия белка*. — М., 1951. — С. 191–195.
6. Окислительная модификация белков плазмы крови больных психическими расстройствами (депрессия, деперсонализация) / Е.Е. Дубинина [и др.] // *Вопр. мед. химии*. — 2000. — Т. 46, № 4. — С. 398–409.
7. Дубинина, Е.Е. Окислительная модификация протеинов, ее роль при патологических состояниях / Е.Е. Дубинина, А.В. Пустыгина // *Укр. біохімі. журн.* — 2008. — Т. 80, № 6. — С. 5–18.

## CONDITION OF PEROXIDE OXIDATION IN BLOOD PLAZMA OF PREGNANT WOMEN WITH THE COMPLICATED PREGNANCY

*Aver Zh.K.<sup>1</sup>, Mandrik K.A.<sup>2</sup>*

<sup>1</sup>*The Republican Scientific and Practical Centre "Mother and Child", Minsk;*

<sup>2</sup>*The Yanka Kupala Grodno State University, Grodno, Belarus*

59 pregnant women with the diagnosis gestosis (19), threat of premature birth (11), chronic fetoplacental insufficiency (19) and a physiological current of pregnancy (10) are surveyed. In blood plasma the quantity of products peroxide oxidations of fibers, degrees of their fragmentation is defined. It is established that at gestosis, threat of premature

birth and fetoplacental insufficiency the increase metalcatalysed the updating of proteins registered on  $\lambda =$  of 363 nanometers, and with fetoplacental insufficiency and the spontaneous updating defined at  $\lambda =$  of 270 nanometers is observed. Definition of extent of fragmentation of oxidation of proteins has revealed a gain of quantity of the modified fibers registered at  $\lambda$  of = 254 nanometers only at pregnant women with fetoplacental by insufficiency. The assumption of presence at pregnant women with the given pathology of signs of oxidising stress and necessity of inclusion in therapy of antioxidants is come out.

Поступила 22.10.2014

## **ОСОБЕННОСТИ ФЕТО-МАТЕРИНСКОГО КРОВОТОКА ПО ДАННЫМ ДОПЛЕРОМЕТРИИ ПРИ БЕРЕМЕННОСТИ, ОСЛОЖНЕННОЙ ГЕСТОЗОМ**

*Барсуков А.Н., Семенчук В.Л., Вацилина Т.П.*

*РНПЦ «Мать и дитя», Минск, Беларусь*

**Реферат.** Гестоз является одним из наиболее тяжелых и распространенных видов акушерской патологии. Обследовано 35 женщин с поздним гестозом тяжелой степени и 30 женщин группы сравнения. Всем женщинам проведено полное клинико-лабораторное обследование. Установлено, что беременность при наличии клинических проявлений тяжелого гестоза достоверно чаще протекает на фоне гемодинамических нарушений, приводящих к развитию фетоплацентарной недостаточности. Установлена прямая связь между тяжестью гестоза, частотой и степенью задержки внутриутробного развития плода и нарушением фетоплацентарного кровотока.

**Ключевые слова:** гестоз, беременность, маточно-фетоплацентарная система.

**Введение.** В последнее десятилетие материнская смертность снизилась до минимального уровня, но доля беременных с гестозом остается на прежнем уровне. Гестоз является одним из наиболее тяжелых и распространенных видов акушерских осложнений, характеризующимся генерализованным сосудистым спазмом с нарушением перфузии жизненно важных органов [1, 5]. Гестоз не является самостоятельной патологией. Это синдром, обусловленный невозможностью адаптационных систем матери обеспечить потребности развивающейся беременности [3]. При гестозе формируются иммунологические нарушения, что ведет к снижению плацентарной перфузии [2, 4].

**Цель работы** — анализ особенностей фетоплацентарной системы у женщин с поздним гестозом тяжелой степени по данным доплерометрии.

**Материал и методы.** В отделениях РНПЦ «Мать и дитя» за 2013–2014 гг. обследовано 35 пациенток с гестозом тяжелой степени (основная группа) и 30 женщин с физиологически протекающей беременностью (группа сравнения). Всем женщинам проводилось полное клинико-лабораторное обследование. Состояние фетоплацентарной системы изучали по результатам расширенной доплерометрии (маточные артерии (МА), среднемозговая артерия плода (СМА), артерия пуповины (АП) плода).

Ультразвуковое исследование выполнено на аппарате Medison Accuvix V10 с использованием трансабдоминального конвексного датчика 5 МГц. Изучение кровотока в исследуемых сосудах проводили с использованием цветового доплеров-

ского картирования (ЦДК), которое позволяет четко визуализировать сосуды. Угол инсонации составлял 30–60°, согласно рекомендациям литературных источников [5]. Для анализа состояния гемодинамики качественным методом вычисляли угло-независимые индексы сосудистого сопротивления: индекс резистентности (ИР) и пульсационного индекса (ПИ), а также систоло-диастолическое отношение (СДО).

Средний возраст (Ме (25–75%)) в основной группе беременных составил 29 (26–33) лет, в группе сравнения — 26 (24–30). ИМТ (Ме (25–75%)) беременных с гестозом составил 25 (19–33), при этом прибавка массы тела за беременность составила 9,5 (7–11) кг, что соответствует принятым нормам. Срок беременности, при котором развивался гестоз, составил 31,1 (28,6–34,3) недели. Анализ полученных данных осуществлялся с использованием статистических программ Microsoft Excel, BIOSTAT [Primer of Biostatistics, S.A.Glantz] и Statistica.

Все беременности были одноплодные и наступили в естественном цикле.

**Результаты и их обсуждение.** Анализ нарушений фетоплацентарного кровотока (ФПК) в исследуемых группах представлен в таблице 1.

Таблица 1 — Распределение женщин основной группы и группы сравнения по степени тяжести ФПК

Нарушение ФПК	Основная группа, n = 35		Группа сравнения, n = 30		$\chi^2$ , p
	n	%	n	%	
Без нарушения ФПК	7	20,0*	28	90,0	
Нарушения ФПК легкой и средней степени	20	57,1*	2	10,0	27,2; p<0,001
Нарушения ФПК тяжелой степени	8	22,9*	0	0	7,3; p<0,01

Примечание — n — абсолютное количество женщин; % — удельный вес в группах; \*статистически значимые различия между сравниваемыми группами.

Нарушения ФПК легкой и средней степени тяжести диагностированы у 28 (57,1%) беременных, нарушения ФПК тяжелой степени — у 8 (22,9%) пациенток основной группы, что значимо выше, чем в группе сравнения (p<0,001).

Показатели доплерометрии маточно-фетоплацентарного кровотока (МФПК) у женщин с гестозом (основная группа) и женщин группы сравнения приведены в таблице 2.

При анализе показателей доплерометрии в исследуемых сосудах (артерия пуповины плода, среднемозговая артерия плода, правая и левая маточные артерии) в обеих группах выявлены следующие достоверные различия. Показатели индексов СДО, ИР, ПИ в АП плода у женщин основной группы были выше, чем в АП плода в группе сравнения. Кроме этого, у 8 (22,9%) женщин основной группы в артерии пуповины диагностирован нулевой диастолический кровоток, что свидетельствовало о нарушении ФПК тяжелой степени.

У женщин основной группы были диагностированы значимо более высокие показатели ИР в левой и правой МА, чем у женщин группы сравнения (p<0,05).

Наличие синдрома задержки внутриутробного роста (СЗРП) у пациенток обеих групп представлено в таблице 3.

Таблица 2 — Показатели доплерометрии МФПК у женщин с гестозом (основная группа) и женщин группы сравнения

Исследуемые сосуды	Показатели доплерометрии	Группы беременных, Ме (25–75%)	
		Основная группа, n = 35	Группа сравнения, n = 30
Артерия пуповины плода	СДО	3,88 (2,96–4,26)*	2,28 (2,16–2,67)
	ИР	0,74 (0,66–0,77)*	0,59 (0,55–0,68)
	ПИ	1,3 (1,13–1,48)*	0,86 (0,83–1,08)
Среднемозговая артерия плода	СДО	5,11 (4,26–5,22)	4,5 (4,29–5, 12)
	ИР	0,76 (0,72–0,82)	0,78 (0,76–0,82)
	ПИ	1,79 (1,48–1,95)*	1,38 (1,12–1,64)
Правая маточная артерия	ИР	0,63 (0,59–0,72)*	0,39 (0,26–0,42)
Левая маточная артерия	ИР	0,71 (0,57–0,78)*	0,39 (0,26–0,42)

Примечание — \*Достоверные различия между сравниваемыми группами  $p < 0,05$ ; n — количество беременных в исследуемых группах.

Таблица 3 — Наличие СЗРП и распределение по степеням у женщин обеих групп

Показатель	Основная группа, n = 35		Группа сравнения, n = 30		$\chi^2$ , p
	абс.	%	абс	%	
Без признаков СЗРП	21	60,0*	30	100	
СЗРП I степени	5	14,3*	–	–	6,3; $p < 0,05$
СЗРП II степени	9	25,7*	–	–	9,0; $p < 0,01$

Примечание — n — абсолютное количество женщин, % — удельный вес в группах, \*статистически значимые различия между сравниваемыми группами.

Анализ полученных данных показал, что СЗРП I степени выявлен у 5 (14,3%) пациенток ( $p < 0,05$ ), а СЗРП II степени — у 9 (25,7%) пациенток основной группы ( $p < 0,01$ ). Маловодие — у 11 (31,4%) пациенток ( $p < 0,01$ ), у 4 (11,4%) женщин — многоводие ( $p < 0,05$ ), что было значимо чаще, чем в группе сравнения.

**Заключение.** Таким образом, результаты исследования свидетельствуют, что в основной группе нарушение гемодинамики в фетоплацентарной системе по данным доплерометрии диагностировано достоверно чаще по сравнению с группой сравнения. Это подтверждает развитие фетоплацентарной недостаточности на фоне гестоза. Достоверно более высокая частота тяжелой степени нарушений ФПК в основной группе женщин отражает истощение компенсаторных возможностей фетоплацентарной системы у данной группы женщин. Наличие нарушений ФПК по данным доплерометрии и синдрома задержки развития плода у женщин с гестозом свиде-

тельствует о тяжести и длительности его течения и обуславливает тяжесть состояния ребенка при рождении.

#### **Выводы:**

1. Беременность при наличии клинических проявлений тяжелого гестоза достоверно чаще протекает на фоне гемодинамических нарушений, приводящих к развитию фетоплацентарной недостаточности.

2. Развитие и степень задержки внутриутробного развития плода имеет прямую зависимость от тяжести гестоза и длительности и степени нарушения фетоплацентарного кровотока.

#### **Литература**

1. Клинические лекции по акушерству и гинекологии / Под редакцией А.Н. Стрижакова, А.И. Давыдова, Л.Д. Белоцерковцевой. — М.: Медицина, 2000. — 380 с.
2. Прокопенко, В.М. Роль окислительного стресса в патогенезе гестоза / В.М. Прокопенко // Журн. акушерства и женских болезней. — 2007. — Т. 56, № 4. — С. 31.
3. Салов, И.А. Дисфункция эндотелия как один из патогенетических факторов расстройств микроциркуляции при гестозе / И.А. Салов, Т.Н. Глухова, Н.П. Чеснокова // Рос. вестн. акушера-гинеколога. — 2006. — Т. 6, № 6. — С. 4–9.
4. Сидорова, И.С. Гестоз / И.С. Сидорова. — М.: Медицина, 2006. — 415 с.
5. Cardosi, J. The value of customised centiles in assessing perinatal mortality risk associated with parity and maternal size / J. Gardosi, B. Clausson, A. Fracis // BJOG. — 2009. — Vol. 116, № 10. — P. 1356–1363.

## **THE COURSE OF PREGNANCY IN THE DEVELOPMENT OF LATE PREECLAMPSIA**

*Barsukov A.N., Semenchuk V.L., Vashilina T.P.*

*The Republican Scientific and Practical Centre "Mother and Child", Minsk, Belarus*

Preeclampsia is one of the most common types of heavy and obstetric pathology. The aim of this study was to analyze the features of the fetoplacental system in women with late severe preeclampsia. We examined 35 women with late severe preeclampsia and 30 women in the control group. All women held full clinical and laboratory examination. Found that pregnancy in the presence of clinical manifestations of severe preeclampsia were significantly more frequently occurs on the background of hemodynamic disturbances, leading to the development of placental insufficiency. A direct relationship between the severity of preeclampsia, the frequency and degree of intrauterine growth retardation and impaired fetoplacental blood flow.

**Keywords:** preeclampsia, pregnancy, uterine-fetoplacental system disorder.

Поступила 22.10.2014

## ТЕЧЕНИЕ БЕРЕМЕННОСТИ ПРИ РАЗЛИЧНЫХ МЕТОДАХ КОРРЕКЦИИ ИСТМИКО-ЦЕРВИКАЛЬНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ

*Барсуков А.Н., Сушкова О.С.  
РНПЦ «Мать и дитя», Минск, Беларусь*

**Резюме.** Проведен ретроспективный анализ течения и исходов одноплодной беременности у 97 пациенток с истмико-цервикальной недостаточностью. В зависимости от метода лечения беременные были разделены на три группы: первая (50 пациенток) — хирургическая коррекция; вторая (24 беременных) — коррекция акушерским разгружающим пессарием; третья (23 беременных) — комбинированная коррекция. Анализ показал отсутствие статистически значимых различий между результатами примененных методов коррекции. В дальнейшем уточнении нуждаются показания к выполнению трансвагинального серкляжа и критерии отбора пациенток для оперативной коррекции ИЦН.

**Ключевые слова:** невынашивание беременности, истмико-цервикальная недостаточность, серкляжный шов, акушерский пессарий.

**Введение.** Невынашивание беременности является актуальной проблемой современного акушерства. Обусловлено это в первую очередь высокой частотой данной патологии. Причем, как отмечают многие специалисты, она не имеет тенденции к снижению на протяжении последних 20 лет [1]. Одной из основных причин невынашивания беременности является истмико-цервикальная недостаточность (ИЦН). На ее долю приходится от 14,3 до 65% поздних абортотворений и преждевременных родов [1].

В соответствии с современными представлениями развитие истмико-цервикальной недостаточности может быть обусловлено тремя факторами: органическим, функциональным и врожденным. В связи с этим принято различать следующие типы ИЦН [1, 2]: анатомический (травматический, органический), функциональный и врожденный.

Органическая ИЦН возникает при травматических повреждениях шейки матки, основными причинами которых могут быть роды крупным плодом, стремительные роды, а также роды с использованием акушерских щипцов, искусственное прерывание беременности, диатермокоагуляция шейки матки и другие вмешательства, при которых производится инструментальное расширение шейки матки [1]. В результате в области истмико-цервикального канала формируется рубцовая ткань, которая и является морфологическим субстратом ИЦН. Функциональная ИЦН развивается во время гестации и может быть обусловлена гормональными нарушениями (гипофункция яичников, гиперандрогения) и плацентарной недостаточностью, изменениями реакции матки на нейрогуморальные раздражители и др. [4].

Прерывание беременности при ИЦН обусловлено несколькими механизмами [1, 5].

Во-первых, зияние цервикального канала способствует восходящему распространению влагалищной микрофлоры в полость матки, что приводит к инфицированию плодных оболочек. В результате развивающегося воспалительного процесса образуются метаболиты, оказывающие цитотоксическое действие на трофобласт и вызывающие отслойку хориона, а также повышающие во второй половине беременности возбудимость матки, что и приводит к началу родовой деятельности и преждевременным родам [6].

Во-вторых, в результате постепенного укорочения влагалищной части шейки матки и расширения цервикального канала плодное яйцо теряет опору и опускается в каудальном направлении, плодные оболочки выпячиваются в расширенный цервикальный канал и вскрываются. Появляется сократительная деятельность миометрия и плодное яйцо изгоняется.

К настоящему времени предложены методы консервативного и оперативного лечения истмико-цервикальной недостаточности, как во время беременности, так и вне ее. Принципиально все они сориентированы на одну цель — предотвратить расширение шейки матки как фактора преждевременных родов.

К консервативным методам лечения относятся: соблюдение постельного режима, использование акушерского pessaria, гормональная и токолитическая терапия. В отношении фармтерапии следует отметить, что используемые в настоящее время лекарственные средства для предупреждения преждевременных родов при истмико-цервикальной недостаточности блокируют конечный этап их патогенеза — сокращение миометрия. С точки зрения патогенеза в этой клинической ситуации их применение не может считаться достаточным. Возможно именно поэтому, несмотря на достаточно большой опыт применения таких лекарственных средств и большое количество разных клинических исследований, достоверных доказательств значимого пролонгирования беременности при их применении и не получено [7]. Мнения авторов об эффективности акушерского pessaria различаются: одни его считают довольно эффективным [8, 9], другие [10] относятся к нему более сдержанно.

Таким образом, представляется актуальным сравнение результатов применения различных методов коррекции ИЦН.

**Цель работы** — оценка течения беременности и исхода родов у беременных с ИЦН при хирургических, консервативных и сочетанных методах коррекции.

**Материал и методы.** Проведен ретроспективный анализ течения и исходов одноплодной беременности у 97 пациенток пролеченных и родоразрешенных в РНЦП «Мать и дитя» в 2011–2013 гг. В зависимости от метода лечения беременные были разделены на три группы. В первую группу включено 50 пациенток, которым производилась хирургическая коррекция ИЦН. Им был наложен круговой шов на шейку матки. Вторую группу составили 24 беременных, для лечения которых использовался акушерский разгружающий pessarium. В третью группу вошли 23 беременных, у которых применялась комбинированная коррекция (круговой шов на шейку матки с последующим введением акушерского разгружающего pessaria). В анализ не были включены случаи с многоплодной беременностью.

Возраст женщин варьировал от 21 до 39 лет, составляя в среднем  $29,7 \pm 4,3$  ( $M \pm \sigma$ ) года. По возрастному составу группы достоверно не различались: первая —  $30,0 \pm 4,5$  года; вторая —  $28,6 \pm 3,8$ ; третья —  $29,9 \pm 4,2$ ; ( $p \leq 0,05$ ).

Первобеременные составляли в первой группе — 14 (28%), во второй группе — 10 (41,7%), в третьей — 5 (21,7%) пациенток. Успешные роды в анамнезе были в первой группе у 29 (58%), во второй — у 16 (66,7%), в третьей — у 14 (60,9%) пациенток. Частота медицинских абортс среди пациенток с беременностями в анамнезе составила в первой группе 5 человек (10%), во второй — 4 (16,7%), в третьей — 3 (13%). Неразвивающаяся беременность в анамнезе была выявлена в 19 случаях: первая группа — 11 (22%), вторая — 3 (12,5%), третья — 5 (11,5%). Случаи самопроизвольного прерывания беременности составили 12 (24%), 4 (16,7%), 5 (21,7%)

соответственно. Количество пациенток, страдающих привычным невынашиванием беременности (3 и более потерь беременности в анамнезе), в трех группах составило 10 (10,3%). Они распределились по группам следующим образом: первая группа — 6 (12%), третья — 4 (17,4%). Во второй группе таких пациенток не было. По структуре гинекологической патологии группы достоверно не различались.

Отягощенный гинекологический анамнез (хронический аднексит, миома матки, эндометриоз, киста яичников, СПКЯ, ИППП, полип эндометрия и др.) был у 79 (81,4%) пациенток. Кроме того, они имели высокий уровень различной экстрагенитальной патологии, в структуре которой преобладали сердечно-сосудистая патология (27, или 27,8%), эндокринная (25, или 25,7%), АФС или наследственные тромбофилии (20, или 20,6%), ЛОР-заболевания (23, или 23,7%), патология почек (14, или 14,4%).

Диагноз ИЦН у всех 97 пациенток выставлялся на основании клинического биомануального обследования и трансвагинального ультразвукового исследования. При анализе результатов различных методов коррекции в группах оценивались следующие показатели: вид родов, тип родоразрешения, неонатальные показатели.

Статистический анализ был проведен с использованием прикладной компьютерной программы Statistica 10.0. Были использованы методы описательной статистики и расчет критерия  $\chi^2$  для оценки достоверности различий частот наступления событий. Различия считались достоверными при значении  $p < 0,05$ .

**Результаты и их обсуждение.** Течение беременности у пациенток, включенных в исследование, осложнялось клинически выраженной угрозой прерывания беременности. Все беременные до проведения коррекции ИЦН как минимум однократно были госпитализированы в стационар для терапии угрозы невынашивания беременности.

У 21 женщины беременность и роды после лечения протекали без особенностей. В 75 случаях наблюдались различные осложнения, как со стороны матери, так и плода. Преждевременное излитие вод было зарегистрировано в первой группе в 8 случаях (16%), во второй — в 4 (16,7%), в третьей — в 3 (13,3%). Фетоплацентарная недостаточность развилась у 14 (28%), 2 (8,3%) и 4 (17,4%) пациенток соответственно.

Исходы беременности в анализируемых группах представлены в таблице 1.

Таблица 1 — Исходы беременности в зависимости от метода коррекции ИЦН

Исход беременности	Метод коррекции ИЦН					
	Первая группа — хирургическая коррекция (n = 50)		Вторая группа — консервативная коррекция (n = 24)		Третья группа — сочетанная коррекция (n = 23)	
Преждевременные роды	2	4%	2	8,3%	2	8,7%
Срочные роды	48	96%	22	91,7%	21	91,3%

Как видно из таблицы 1, эффективность всех трех видов коррекции оказалась довольно высокой. Количество преждевременных родов оказалось несколько выше во второй и третьей группах. Однако различия по сравнению с первой группой были недостоверными ( $p > 0,05$ ).

Во всех трех группах были случаи родов через естественные родовые пути и путем кесарева сечения (таблица 2).

Таблица 2 — Частота оперативного родоразрешения беременных с ИЦН

Исход беременности	Метод коррекции ИЦН					
	Первая группа — хирургическая коррекция (n = 50)		Вторая группа — консервативная коррекция (n = 24)		Третья группа — сочетанная коррекция (n = 23)	
Роды через естественные родовые пути	40	80%	16	66,7%	15	65,2%
Роды путем операции кесарево сечение	10	20%	8	33,3%	8	34,8%
Кесарево сечение в плановом порядке	7	70%	5	62,5%	6	75%
Кесарево сечение в экстренном порядке	3	30%	3	37,5%	2	25%

Наиболее часто роды через естественные родовые пути были в первой группе. Только 10 (20%) пациенткам данной группы выполнялось кесарево сечение, причем в 70% случаев оно выполнялось в плановом порядке. Во второй и третьей группах более 30% пациенток выполнялось кесарево сечение, причем у беременных, которым проводилась консервативная коррекция, в 37,5% случаев вмешательство выполнялось в экстренном порядке.

Неонатальные показатели в анализируемых группах представлены в таблице 3.

Таблица 3 — Исходы беременности для новорожденного в зависимости от метода коррекции ИЦН

Исход беременности	Метод коррекции ИЦН					
	Первая группа — хирургическая коррекция (n = 50)		Вторая группа — консервативная коррекция (n = 24)		Третья группа — сочетанная коррекция (n = 23)	
Родилось детей	50		24		23	
Дети, выписанные домой	38	76%	20	83,3%	21	91,3%
Дети, переведенные в ОИТР или на второй этап выхаживания	12	24%	4	16,7%	2	8,7%

Анализ данных показал довольно высокую частоту детей, переведенных в ОИТР или на второй этап выхаживания в первой группе. Это свидетельствует о том, что в данной группе чаще встречались перинатальные осложнения.

**Заключение.** Ретроспективный анализ показал отсутствие статистически значимых различий между результатами примененных методов коррекции. Исходя из этого, можно согласиться с мнением ряда исследователей, которые рекомендуют более сдержанно относиться к использованию агрессивных методов коррекции ИЦН, поэтому в дальнейшем уточнении нуждаются показания к выполнению трансвагинального серкляжа и критерии отбора пациентов для оперативной коррекции ИЦН.

### Литература

1. Сидельникова, В.М. Подготовка и ведение беременности у женщин с привычным невынашиванием: метод. пособия и клин. протоколы / В.М. Сидельникова. — 2-е изд. — М.: МЕДпресс-информ, 2011. — 224 с.
2. Lind, J. Pregnancy and the Ehlers-Danlos syndrome: a retrospective study in a Dutch population / J. Lind, H.C. Wallenburg // *Acta Obstet. Gynecol. Scand.* — 2002. — Vol. 81, № 4. — P. 293–300.
3. Ludmir, J. Anatomy and physiology of the uterine cervix / J. Ludmir, H.M. Sehdev // *Clin. Obstet. Gynecol.* — 2000. — Vol. 43, № 3. — P. 433–439.
4. Genetic contributions to disparities in preterm birth / E.A. Anum [et al.] // *Pediatr. Res.* — 2009. — Vol. 65, № 1. — P. 1–9.
5. Althuisius, S.M. Controversies regarding cervical incompetence, short cervix, and the need for cerclage / S.M. Althuisius, G.A. Dekker // *Clin. Perinatol.* — 2004. — Vol. 31, № 4. — P. 695–720.
6. Leitich, H. Controversies in diagnosis of preterm labour / H. Leitich // *J. Obstet. Gynecol.* — 2005. — Vol. 112, suppl. 1. — P. 61–63.
7. Ayati, S. Expectant management with bed rest despite advanced cervical dilatation: a successful challenge in second trimester / S. Ayati, F.V. Roodsari, L. Pournali // *Iran J. Med. Sci.* — 2008. — Vol. 33, № 4. — P. 252–254.
8. Noninvasive cerclage for the management of cervical incompetence: a prospective study / G. Acharya [et al.] // *Arch. Gynecol. Obstet.* — 2006. — Vol. 273, № 5. — P. 283–287.
9. Pessary use for the treatment of cervical incompetence and prevention of preterm labour / Z. Kimber-Trojnar [et al.] // *J. Matern. Fetal. Neonatal. Med.* — 2010. — Vol. 23, № 12. — P. 1493–1499.
10. Кокрановское руководство: беременность и роды / Д.Ю. Хофмейр [и др.]. — М.: Логосфера, 2010 — 156 с.

## THE COURSE OF PREGNANCY IN DIFFERENT METHODS OF CERVICAL INSUFFICIENCY CORRECTION

*Barsukov A.N., Sushkova O.S.*

*The Republican Scientific and Practical Center "Mother and Child", Minsk, Belarus*

A retrospective analysis of the course and outcomes of singleton pregnancies of 97 patients with cervical insufficiency was conducted. Depending on the method of treatment, the pregnant women were divided into three groups: the first (50 patients) — cerclage; second (24 pregnant women) — pessary; third (23 pregnant women) — combined correction. Conducted retrospective analysis showed no signs of statistically significant differences between the results of the applied correction methods. The need is observed in further clarification of indications for transvaginal cerclage and patients selection criteria for surgical correction of cervical insufficiency.

**Keywords:** miscarriage, cervical insufficiency, cerclage, pessary.

Поступила 22.10.2014

# ОСОБЕННОСТИ ТЕЧЕНИЯ И ИСХОДОВ БЕРЕМЕННОСТИ У ЖЕНЩИН ПОСЛЕ ЭКСТРАКОРПОРАЛЬНОГО ОПЛОДОТВОРЕНИЯ С СИНДРОМОМ ГИПЕРСТИМУЛЯЦИИ ЯИЧНИКОВ

*Вацилина Т.П.*

*РНПЦ «Мать и дитя», Минск, Беларусь*

**Реферат.** Синдром гиперстимуляции яичников (СГЯ) — это ятрогенное осложнение, поэтому особый интерес вызывает дальнейшее развитие беременности и особенности родоразрешения у данной группы женщин. С этой целью нами было обследовано 19 женщин в динамике беременности, которая наступила после ЭКО и осложнилась СГЯ. В результате исследования выявлено влияние СГЯ на состояние коагуляционного и гормонального гомеостаза и наиболее часто встречаемая патология в динамике беременности у данной группы женщин.

**Ключевые слова:** беременность, роды, экстракорпоральное оплодотворение, синдром гиперстимуляции яичников.

**Введение.** С каждым годом в нашей стране постепенно растет число женщин, у которых лечение бесплодия осуществляется путем применения экстракорпорального оплодотворения и переноса эмбрионов в полость матки.

Изучение особенностей беременности, наступившей после ЭКО, имеет важное практическое значение, т. к. только 55–70% данных беременностей заканчиваются рождением живых детей. Течение беременности у пациенток после ЭКО характеризуется высокой частотой развития акушерской патологии. Особое место занимает развитие беременности на фоне СГЯ [1]. СГЯ — ятрогенное осложнение, возникающее в результате медикаментозного вмешательства в естественный процесс овуляции, в основе которого лежит нефизиологический ответ яичников на экзогенное введение лекарственных средств — индукторов овуляции [2, 3]. На фоне синдрома гиперстимуляции яичников происходят нарушения в системе гомеостаза, которые в последующем могут влиять на развитие и течение беременности и родов у данной группы женщин.

**Цель работы** — анализ изменений в состоянии коагуляционного и гормонального гомеостаза на ранних сроках беременности, вызванных СГЯ, и анализ осложнений беременности у женщин после ЭКО с СГЯ в динамике беременности.

**Материал и методы.** Обследовано 19 женщин (основная группа), у которых в программе ЭКО развился СГЯ, и 30 женщин группы сравнения, беременность у которых наступила в естественном цикле. Все беременности были одноплодными и закончились рождением живых детей. Возраст беременных основной группы составил 31 (29–34) год. Возраст беременных группы сравнения не отличался от основной группы и составил в среднем 30 (28–34) лет. Женщинам основной и группы сравнения в сроке 6–8 недель проводилось определение гормонов фетоплацентарной системы (эстрадиол, эстриол, прогестерон, хорионический гонадотропин, а также кортизол и тестостерон), уровня трофобластического  $\beta$ -гликопротеина (ТБГ) и основных базисных тестов коагулограммы: протромбиновое время (ПВ) с вычислением международного нормализованного отношения (МНО), активированное частичное (парциальное) тромбластиновое время (АЧТВ, АПТВ), тромбиновое время (ТВ), активность факторов протромбинового комплекса (АФПК), содержание урвней фибриногена и D-димера.

Женщины с СГЯ под контролем коагулограммы получали на ранних сроках беременности низкомолекулярные гепарины (далтепарин натрия, энксапарин натрия) для купирования синдрома гиперстимуляции яичников (суточная доза 10000–15000 ЕД) Все женщины были обследованы в динамике беременности и родоразрешены в ГУ РНПЦ «Мать и дитя». Анализ полученных данных осуществлялся с использованием статистических программ Microsoft Excel, BIOSTAT и Statistica.

**Результаты и их обсуждение.** При исследовании коагуляционного гемостаза на ранних сроках беременности (6–8 недель) было выявлено достоверное снижение АФПК, укорочение ТВ и повышение концентраций фибриногена и D-димера по сравнению с группой сравнения (таблица 1).

Таблица 1 — Результаты исследования коагулограммы у пациенток обследуемых групп, Ме (25–75%)

Показатели коагулограммы Ме (25–75%)	Основная группа (с СГЯ), n = 19	Группа сравнения, n = 30
АЧТВ, с	27,7 (25,1–28,9)*	24,3 (23,1–26,4)
ПВ, с	15,4 (12,8–16,5)*	12,1 (10,5–12,3)
МНО	1,06 (0,98–1,14)	0,99 (0,95–1,08)
АФПК, %	85,5 (74–103)*	106 (87–109)
ТВ, с	13,8 (13–14,2)*	15,9 (14,9–17,2)
Фибриноген, г/л	4,1 (3,5–4,6)*	3,6 (2,4–3,7)
D-димер, нг/мл	347 (289–403)*	189 (156–245)

Примечание — \*Достоверные различия с группой сравнения  $p < 0,05$ ; n — количество беременных в исследуемых группах.

При исследовании гуморального гомеостаза у женщин основной группы отмечались достоверно более высокие значения концентраций эстрадиола, прогестерона, тестостерона и эстриола по сравнению с группой сравнения, одновременно был выявлен более низкий уровень концентрации ТБГ в сыворотке крови (таблица 2).

Таблица 2 — Результаты исследования гормонов фетоплацентарной системы и уровня ТБГ у пациенток обследуемых групп, Ме (25–75%)

Показатели коагулограммы Ме (25–75%)	Основная группа (с СГЯ), n = 19	Группа сравнения, n = 30
Эстрадиол	2475 (1475,9–3356,4)*	680,8 (477,9–796,2)
Прогестерон	133 (45,4–149,3)*	29 (10,9–32,8)
Эстриол	0,8 (0,5–1,08)*	0,6 (0,35–0,68)
Плацентарный лактоген	0,04 (0,01–0,13)	0,06 (0,02–0,07)
Кортизол	228,1 (179,5–279,4)	197,12 (148,5–256,4)
Тестостерон	1,66 (1,4–2,1)*	1 (0,85–1,15)
ТБГ	1441,9 (744,7–4414,9)*	5924 (3173,1–9183,8)

Примечание — \*Достоверные различия с группой сравнения  $p < 0,05$ .

Распределение осложнений беременности по триместрам в основной и группе сравнения, позволяющее предположить связь между влиянием синдрома гиперстимуляции яичников на ранних сроках беременности и развитием выявленных осложнений в динамике беременности, отражено в таблице 3.

Таблица 3 — Распределение осложнений беременности по триместрам в исследуемых группах

Акушерская и перинатальная патология	Группы				$\chi^2$	Р
	Основная группа, n = 19		Группа сравнения, n = 30			
	кол-во случаев	удельный вес, %	кол-во случаев	удельный вес, %		
I триместр						
Угроза прерывания беременности	9	47	3	10	8,8	<0,01
Риск ТЭО по данным коагулограммы	12	63,2	–	–	25,1	<0,001
Анемия беременных	4	21	2	6,7	2,2	–
II триместр						
Угроза прерывания беременности	7	36,9	2	6,7	7,1	<0,01
Риск ТЭО по данным коагулограммы	5	26,3	–	–	9,9	<0,01
Анемия беременных	3	15,8	3	10	0,4	–
III триместр						
Угрожающие преждевременные роды	7	36,8	2	6,7	7,1	<0,01
Риск ТЭО по данным коагулограммы	11	57,9	4	13,3	10,9	<0,001
Анемия беременных	5	26,3	3	10	2,7	–
Нарушение фетоплацентарного кровотока	3	15,8	2	6,7	1,1	–
Синдром задержки развития плода	1	5,2	–	–	1,6	–
Гестоз	2	10,5	4	13,3	0,1	–

Анализ осложнений беременности по триместрам в исследуемых группах выявил, что первое место занимала угроза прерывания беременности. В I триместре в основной группе у женщин после ЭКО с СГЯ выявлено 9 случаев (47%), это в 4,7 раза превышало число случаев угрозы прерывания в группе сравнения ( $\chi^2 = 8,8$ ;  $p < 0,01$ ). Во II триместре в основной группе угроза прерывания беременности составила 7 (36,9%) случаев, это в 5,5 раза больше, чем в группе сравнения ( $\chi^2 = 7,1$ ;  $p < 0,01$ ). В III триместре угроза преждевременных родов в основной группе была

выявлена в 7 (36,9%) случаях, что более чем в 5 раз превышает частоту преждевременных родов в группе сравнения ( $\chi^2 = 7,1$ ;  $p < 0,01$ ).

Риск тромбоэмболических осложнений (ТЭО) по данным коагулограммы в I триместре в основной группе был выявлен у 12 (63,2%) женщин, в группе сравнения риска тромбоэмболических осложнений по данным коагулограммы в I триместре выявлено не было ( $\chi^2 = 25,1$ ;  $p < 0,001$ ). Во II триместре беременности риск ТЭО по данным коагулограммы в основной группе был выявлен у 5 (26,3%) женщин, в группе сравнения риска ТЭО по данным коагулограммы выявлено не было ( $\chi^2 = 9,9$ ;  $p < 0,01$ ). В III триместре также были выявлены значительные различия в риске развития ТЭО в основной группе после ЭКО с СГЯ по сравнению с группой сравнения. Риск ТЭО по данным коагулограммы в III триместре в основной группе был выявлен у 11 (57,9%) женщин, что более чем в 4 раза больше, чем в группе сравнения, в которой риск ТЭО наблюдался у 4 (13,3%) женщин ( $\chi^2 = 10,9$ ;  $p < 0,001$ ).

Анемия беременных в I триместре беременности в основной группе была выявлена у 4 (21%) женщин, а в группе сравнения — у 2 (6,7%). На более поздних сроках беременности анемия также чаще отмечалась у женщин основной группы, однако, различия в ее частоте не были столь значимы.

В III триместре беременности в исследуемых группах были выявлены акушерские осложнения, такие как гестоз, синдром задержки развития плода (СЗРП), нарушение фетоплацентарного кровотока (ФПК). Различия в группах были выявлены при диагностике нарушений ФПК по данным доплерометрии. Данная патология в основной группе была выявлена в 3 (15,8%) случаях, что было более чем в 2 раза больше, чем в группе сравнения, число случаев нарушения ФПК в которой составило 2 (6,7%) случая.

Все женщины были родоразрешены в сроке доношенной беременности (37 недель и более). В основной группе путем операции кесарево сечение было родоразрешено 7 (36,8%) женщин, а в группе сравнения — 4 (13,3%). Все дети были рождены живыми. В основной группе показания для операции кесарево сечение были сочетанными и включали в себя тазовое предлежание плода, неготовность родовых путей к родам, осложненный акушерский анамнез (рубец на матке, бесплодие первичное или вторичное), возрастная первородящая. В группе сравнения показаниями для кесарева сечения служили рубец на матке, тазовое предлежание плода.

**Заключение.** При исследовании состояния гемостаза у женщин после ЭКО с СГЯ на ранних сроках беременности получены результаты, которые характерны для активации плазменного звена свертывающей системы крови, приводящие к состоянию гиперкоагуляции системы гемостаза у женщин группы ЭКО с СГЯ. Кроме этого, у женщин основной группы было выявлено удлинение АЧТВ и ПВ, что, вероятно, связано с лечением антикоагулянтами и нарушением белково-синтетической функции печени.

При оценке гуморального гемостаза выявленный повышенный уровень концентрации эстрадиола, эстриола в основной группе на ранних сроках беременности обусловлен проводимой гормональной подготовкой с целью достижения суперовуляции. Отмечаемый в эти сроки высокий уровень концентрации тестостерона, вероятно, также обусловлен программой суперовуляции. Высокие значения концентрации прогестерона вызваны поддерживающей терапией природными гестагенами. Низкие значения концентрации ТБГ у женщин с СГЯ свидетельствуют о риске прерывания беременности и развитии плацентарной недостаточности (ПН). Имеющиеся из-

менения гормонального гомеостаза на ранних сроках беременности, осложнившейся развитием СГЯ, могут обуславливать развитие первичной плацентарной недостаточности и требуют индивидуально проводимой терапии в соответствии с уровнем концентрации гормонов в сыворотке крови.

Анализ особенностей течения беременности в исследуемых группах показал, что у женщин после ЭКО с СГЯ достоверно чаще возникали осложнения беременности, которые могли быть следствием синдрома гиперстимуляции яичников, развившегося на ранних сроках беременности.

Кроме этого, развившиеся в динамике беременности осложнения повышают число оперативных родоразрешений в основной группе по сравнению с группой сравнения. Следовательно, женщины после ЭКО с СГЯ входят в группу высокого риска по развитию акушерской патологии на всех этапах беременности, начиная с I триместра беременности и заканчивая родами.

#### **Выводы:**

1. Женщины после ЭКО с СГЯ характеризуются наличием нарушений в системе коагуляционного и гормонального гомеостаза, обусловленные наличием факторов бесплодия и корригирующей терапией.
2. Развитие синдрома гиперстимуляции яичников предрасполагает к развитию осложнений в динамике беременности у женщин после ЭКО.
3. Женщины после ЭКО с СГЯ входят в группу высокого риска по развитию акушерской патологии на всех этапах беременности.

#### **Литература**

1. Таскина, О.А. Современные представления и методы профилактики синдрома гиперстимуляции яичников (обзор литературы) / О.А. Таскина // Пробл. репродукции. — 2007. — № 5. — С. 42–48.
2. Хашиша, М.Х. Гормональные и гемостазиологические параметры у женщин с осложненным течением беременности в I триместре после экстракорпорального оплодотворения / М.Х. Хашиша, В.В. Гнипова // Акушерство и гинекология. — 2007. — № 4. — С. 26–29.
3. Allen, V.M. Pregnancy outcomes after assisted reproductive technology/ V.M. Allen, R.D. Wilson, A. Cheung // J. Obstet. Gynecol. Can. — 2006. — Vol. 28. — P. 220–250.

## **THE COURSE AND OUTCOMES OF PREGNANCY IN WOMEN AFTER IN VITRO FERTILIZATION OF OVARIAN HYPERSTIMULATION**

*Vaschilina T.P.*

*The Republican Scientific and Practical Centre "Mother and Child", Minsk, Belarus*

Hyperstimulation syndrome yaichnikov — this iatrogenic complications, therefore of particular interest is the further development of pregnancy and delivery, especially in this group of women. To this end, we have obsledovano 19 women in the course of pregnancy in which the pregnancy after IVF and ovarian hyperstimulation syndrome complicated. The study revealed the effect of extreme weather events on the state of hemostasis and humoral homeostasis and the most frequent pathologies in the course of pregnancy in this group of women.

**Keywords:** pregnancy, childbirth, in vitro fertilization, ovarian hyperstimulation syndrome.

Поступила 22.10.2014

## ВЛИЯНИЕ ПРИЕМА РАЗЛИЧНОЙ ДОЗЫ ЙОДА ВО ВРЕМЯ БЕРЕМЕННОСТИ НА ТЕЧЕНИЕ БЕРЕМЕННОСТИ, РОДОВ И СОСТОЯНИЕ ЗДОРОВЬЯ НОВОРОЖДЕННЫХ

*Жемойтяк В.А., Толкина В.Ю.*

*Гродненский государственный медицинский университет, Гродно, Беларусь*

**Реферат.** Проанализирован прием различных доз йода во время беременности. Выявлено, что наиболее благоприятное течение беременности, родов, а также состояние здоровья новорожденных было у женщин, получавших йодистый калий в дозе 200 мкг в сут совместно с поливитаминными комплексами для беременных, содержащих 150 мкг йода.

**Ключевые слова:** йод, профилактика, беременность, роды, новорожденный.

**Введение.** Факт ухудшения состояния здоровья населения йододефицитных регионов хорошо известен [1]. Йододефицит особенно опасен для младенцев и детей раннего возраста. Если дефицит микроэлементов у взрослых может длительно протекать латентно, то компенсаторные возможности ребенка весьма ограничены. Потребность в этих возрастных группах в йоде выше, чем у остального населения, эффекты дефицита йода наиболее неблагоприятны. С позиции дефицита йода можно относить к группам риска младенцев и детей раннего возраста, беременных и кормящих женщин — к группами суперкритического риска [2, 3].

В соответствии с рекомендациями ВОЗ, базовым средством для массовой профилактики йододефицитных заболеваний является йодированная соль. Однако для групп с повышенным риском развития недостаточности йода — дети, подростки, беременные и кормящие матери — необходимо использовать лекарственные препараты йода.

Потребность в йоде в пересчете на 1 кг массы тела в сут значительно снижается с возрастом: у новорожденного она составляет 15 мкг/кг, уменьшается почти в 2 раза к концу первого года жизни, а для взрослого эта величина находится на уровне 2–2,5 мкг/кг.

Для удовлетворения потребности организма в йоде для беременных и кормящих рекомендуется ежедневно потреблять 200 мкг йода в сут.

При этом данного количества может не хватить для покрытия потребностей организма матери и ребенка в йоде. Содержание элемента в грудном молоке в условиях адекватного обеспечения йодом составляет 150–180 мкг/л, продукция молока — от 0,5 до 1,1 л в день в первые 6 мес. кормления, а ежедневные потери йода с молоком из организма матери — от 75 до 200 мкг. Таким образом, потребность в йоде в период грудного вскармливания у женщин должна составлять от 250 до 350 мкг/сут.

Исходя из этих предпосылок, группой экспертов ВОЗ были разработаны рекомендации по оптимизации уровней потребления йода беременными и кормящими грудью женщинами и детьми в возрасте до 2 лет. Рекомендовано увеличить суточный норматив потребления йода у беременных и кормящих женщин до 250 мкг/сут. Наряду с этим экспертами ВОЗ впервые были установлены уровни потребления йода, свыше которых не следует ожидать дополнительного позитивного влияния на функциональное состояние щитовидной железы. Вместе с тем верхний предел безопасного уровня потребления йода остается неизменным — 1000 мкг/сут.

**Цель** работы — определение влияния различной профилактической дозы йода у беременных и кормящих на течение беременности, родов и состояние здоровья их детей после рождения.

**Материал и методы.** Проведено анкетирование 100 женщин в возрасте от 18 до 38 лет, проживающих в г. Гродно.

Все опрошенные женщины в зависимости от вида профилактики дефицита йода были разделены на следующие группы:

- первая группа — принимавшие витаминно-минеральные комплексы с содержанием йода 150 мкг/сут («Витрум пренаталь форте», «Мультитабс перинатал», «Теравит прегна»);

- вторая группа — получавшие одновременно поливитаминно-минеральные комплексы с содержанием йода 150 мкг/сут («Витрум пренаталь форте», «Мультитабс перинатал», «Теравит прегна») с йод-содержащими лекарственными средствами в дозе 200 мкг/сут («Йодбаланс-200»). Суммарная доза по йоду в этой группе составила 350 мкг/сут;

- третья группа — женщины, которые не принимали йод-содержащих лекарственных средств, несмотря на рекомендации лечащих врачей. Они мотивировали свой отказ тем, что беременность — это естественное состояние организма, ссылаясь на сведения, полученные из интернета «прием беременными поливитаминов ведет к различным формам аллергии и рождению детей с большой массой тела при рождении»;

- четыре женщины принимали во время беременности только йод-содержащие лекарственные средства. Учитывая малую численность этих женщин, результаты их анкетирования не были подвержены статистической обработке.

Было проанализировано: течение беременности, сроки родов и состояние здоровья детей в зависимости от проведенного метода профилактики йодной недостаточности.

Полученные данные обработаны статистически при помощи программы Statistica 6. При сравнении долей (процентов) использовался метод Фишера (Fisher exact, two-tailed). Различия сравниваемых величин признавали статистически достоверными при уровне значимости  $p < 0,05$ .

**Результаты и их обсуждение.** Все дети родились от женщин с отягощенным соматическим и акушерско-гинекологическим анамнезом. Хронические соматические заболевания были выявлены у 90 (90%) женщин, заболевания репродуктивных органов — у 12 (12%), инфекционно-воспалительные заболевания — у 59 (59%). У 91 (92%) женщины наблюдалось неблагоприятное течение беременности в виде угрозы прерывания (39, или 39%), гестоза (36, или 36%), фетоплацентарной недостаточности (31, или 31%). Осложнения в родах в виде длительного безводного периода и стимуляция родов окситоцином имели место у 58 (58%) женщин.

При оценке влияния йод-содержащих лекарственных средств, на течение беременности были получены статистически достоверные различия с показателями группы женщин, не получавших йод-содержавшие лекарственные средства ни в каком виде.

У женщин третьей группы, не принимавших йод, имели место инфекционно-воспалительные заболевания во время беременности ( $p = 0,004$ ). Угроза прерывания ( $p = 0,003$ ) и длительный безводный промежуток ( $p = 0,0009$ ) выявлены при сравнении I и III группы, II и III группы. Гестоз и ФПН достоверной разницы между группами не несет ( $p > 0,05$ ).

Таблица 1 — Течение беременности и родов при различных видах профилактики йода во время беременности

Показатель	Группа 1		Группа 2		Группа 3		P
	n	%	n	%	n	%	
Инфекционно-воспалительные заболевания во время беременности	31	53	8	42	20	95	0,004* 0,03**
Угроза прерывания	22	39	3	15	14	66	0,003*
Гестоз	20	35	4	21	10	47	—
ФПН	16	30	4	23	8	40	—
Осложнения в родах (длительный безводный промежуток в родах и стимуляция родов окситоцином)	34	60	6	31	18	85	0,0009*
Токсикоз 1 и 2-й половины беременности	37	66	8	42	18	85	0,007*

Примечания:

1 — <->Отсутствие достоверных различий ( $p > 0,05$ ).

2 — \*Достоверные различия между II и III группой.

3 — \*\*Достоверные различия между I и III группой.

Большая часть детей (77, или 77%) родились естественным путем. Родоразрешение путем кесарева сечения было проведено в 33 (33%) случаях. Наибольший процент кесарева сечения наблюдался в III группе — 66,6% ( $p < 0,05$ ) женщин, во II группе — 9% женщин ( $p < 0,05$ ) и в I группе — 8% женщин ( $p < 0,05$ ).

Было проанализировано состояние здоровья новорожденных от матерей I, II, III группы. Из 100 детей было 54 мальчика и 46 девочек.

Неблагоприятные факторы, наблюдавшиеся в ante- и интранатальном периодах, обусловили рождение 90 детей (90%) со II и III группой здоровья (3%). Преобладающей оказалась группа риска по перинатальному поражению ЦНС — 83 (83%) ребенка, по ВУИ — 43 (43%), по анемии — 44 (44%) и по трофическим нарушениям — 17 (17%) детей.

Наибольший процент по поражению ЦНС наблюдался у новорожденных от матерей в III группе — 61% ( $p < 0,045$ ), во II группе — 15% ( $p < 0,05$ ) и в I группе — 24% ( $p < 0,05$ ) детей.

Группа риска по ВУИ наиболее часто наблюдалась в III группе — 90% ( $p < 0,05$ ) новорожденных, во II группе — 1% ( $p < 0,05$ ), в I группе — 8% ( $p < 0,05$ ) детей.

Анемия у новорожденных наиболее часто наблюдалась от матерей III группы — 57% ( $p < 0,027$ ) детей, во II группе — 21% ( $p < 0,05$ ), в I группе — 27% ( $p < 0,05$ ).

При оценке патологических состояний в период новорожденности выявлено:

- отставание в росте при рождении (менее 25 центилей) у 20% детей;
- отставание в массе при рождении (менее 25 центилей) в 53% случаях;
- поздние сроки отпадения пуповины (с 6 по 9-е сут) у 25 (25%) новорожденных;
- пролонгированная желтуха у 34 (34%) детей;
- пупочная грыжа у 27 (27%) детей;
- анемия 42 (42%) новорожденных;

• синдром повышенной нервно-рефлекторной возбудимости, выставленный неврологом 43 (43%) детям;

- врожденная пневмония у 23 (23%) детей;
- задержка внутриутробного развития (ЗВУР) у 30 (30%) детей;
- гипоксия плода внутриутробно в 27 (27%) случаях;
- гипотрофия внутриутробно у 17 (17%) детей.

Дети из II группы по сравнению с детьми из III третьей группы значительно реже имели пролонгированную желтуху ( $p = 0,045$ ), пупочную грыжу ( $p = 0,025$ ), анемию ( $p = 0,027$ ), синдром повышенной нервно-рефлекторной возбудимости ( $p = 0,004$ ), врожденную пневмонию ( $p = 0,0001$ ), ЗВУР ( $p = 0,0068$ ), гипотрофию внутриутробно ( $p = 0,0001$ ) — при сравнении I и III группы, II и III группы.

Таблица 2 — Состояние здоровья новорожденных в зависимости от вида йодопрфилактики у их матерей

Показатель	Группа 1		Группа 2		Группа 3		P
	n	%	n	%	n	%	
Патологические сроки отпадения пупавины (6–9-е сут)	5	8,9	3	15	17	80	0,0001* 0,0001**
Пролонгированная желтуха	16	28,5	4	21	14	66,6	0,045* 0,028**
Пупочная грыжа	13	23	4	21	11	52	0,025*
Анемия	26	46	4	21	12	57	0,027*
Синдром повышенной нервно-рефлекторной возбудимости	27	48	3	15	13	61	0,004* 0,015**
Врожденная пневмония	4	7	0	0	19	90	0,0001**
ЗВУР	13	23	5	26	12	63	0,0068**
Гипотрофия внутриутробно	2	3	1	5	14	66	0,0001* 0,0001**

Примечания:

1 — \*Достоверные различия между II и III группой.

2 — \*\*Достоверные различия между I и III группой.

### Выводы:

1. Тот факт, что 21 (21%) женщина не получала профилактическую дозу йодсодержащих лекарственных средств ни в каком виде, указывает на низкую комплаентность беременных при профилактике дефицита йода. Для улучшения данных показателей необходимо улучшить просветительную работу в СМИ и женских консультациях;

2. Исходя из полученных данных, оптимальной дозой для покрытия нужд организма беременной, благоприятного течения родов и состояния здоровья новорожденных являлась доза 350 мкг/сут.

### Литература

1. Результаты мониторинга йододефицитных заболеваний в Российской Федерации (2000–2005 гг.) / И.И. Дедов [и др.]. — М., 2005. — 124 с.

2. Дедов, И.И. Йододефицитные заболевания у детей и подростков: диагностика, лечение, профилактика: научно-практическая программа / И.И. Дедов, А.А. Баранов. — М., 2005. — 48 с.
3. Шарапова, О.В. Йододефицитные состояния у детей в Российской Федерации / О.В. Шарапова // *Вопр. соврем. педиатрии*. — 2004. — Т. 3, № 3. — С. 8–14
4. Щеплягина, Л.А. Эффективность профилактики и коррекции дефицита йода у детей раннего возраста / Л.А. Щеплягина, С.И. Долбова // *Педиатрия*. — 2006. — № 4. — С. 1–4.

## **EFFECT OF THE DIFFERENT DOSES OF IODINE DURING PREGNANCY ON PREGNANCY, BIRTH AND STATE OF HEALTH OF THE NEWBORN**

*Tolkina V.Y., Zhemoytiak V.A.*

*Grodno State Medical University, Grodno, Belarus*

Influence of the different prophylactic doses of iodine receiving by the mother during pregnancy (150 micrograms, 350 micrograms and not taking iodine-containing drugs at all) on the state of pregnancy, childbirth and the health of babies was studied. Was the most effective dose of 350 micrograms of iodine per day.

**Keywords:** iodine, prevention, pregnancy, childbirth, newborn.

Поступила 22.10.2014

## **РОЛЬ УРОГЕНИТАЛЬНЫХ МИКОПЛАЗМ В РАЗВИТИИ ОСЛОЖНЕНИЙ БЕРЕМЕННОСТИ, РОДОВ, ПОСЛЕРОДОВОГО И НЕОНАТАЛЬНОГО ПЕРИОДОВ**

*Захаренкова Т.Н.<sup>1</sup>, Недосейкина М.С.<sup>1</sup>, Барановская Е.И.<sup>2</sup>*

*<sup>1</sup>Гомельский государственный медицинский университет, Гомель;*

*<sup>2</sup>Белорусский государственный медицинский университет, Минск, Беларусь*

**Реферат.** Проанализированы осложнения беременности, родов, послеродового и неонатального периодов у женщин с микоплазменной инфекцией. Диагностику микоплазмоза проводили методами количественной ПЦР. Впервые количественно оценен биоценоз влагалища у беременных с урогенитальным микоплазмозом. Бактериальный дисбиоз имел место у 60,5% пациенток, в 81,2% случаев наблюдались клинико-лабораторные признаки вагинита, рецидивы которого повышали риск врожденной пневмонии, диагностированной у 28,7% новорожденных. В 43,5% случаев беременность осложнялась досрочным развитием родовой деятельности, в 36,1% — преждевременным излитием околоплодных вод.

**Ключевые слова:** урогенитальный микоплазмоз, беременность, дисбиоз, преждевременные роды, врожденная пневмония.

**Введение.** Важной медико-социальной проблемой современной перинатологии является внутриутробная инфекция, неблагоприятно влияющая на течение беременности и развитие плода, здоровье новорожденного. Спектр перинатально значимых инфекций достаточно широк. Одним из самых дискуссионных является вопрос о роли урогенитальных микоплазм в развитии ряда осложнений беременности, родов и влиянии на состояние плода и новорожденного. В этой связи остается нерешенным вопрос о том, какова должна быть лечебно-диагностическая тактика в отношении микоплазм. С одной стороны, высокая частота выделения урогениталь-

ных микоплазм у беременных и отсутствие данных об их патогенности привело к тому, что отсутствует скрининг данной инфекции и соответственно не назначается лечение. С другой стороны, множество исследований последних лет доказывает неблагоприятное влияние урогенитального микоплазмоза на течение беременности. При генитальном микоплазмозе во время беременности повышается частота развития гипотрофии плода, фетоплацентарной недостаточности, много- и маловодия, несвоевременного излития околоплодных вод [1]. Колонизация полового тракта беременных *M. hominis* и *U. spp.* предрасполагает к спонтанным абортam, стойкой к терапии токолитиками преждевременной родовой деятельности, а у недоношенных детей — к развитию бронхолегочной дисплазии и внутрижелудочковых кровоизлияний [2, 3]. Выраженность патологического процесса у новорожденного вариabельна: от стертых форм до генерализованной микоплазменной инфекции с поражением органов дыхания, зрения, печени, почек [4]. Выявлена роль *M. genitalium* и *M. hominis* в развитии послеабортных инфекционно-воспалительных осложнений, раневой инфекции после кесарева сечения [5, 6].

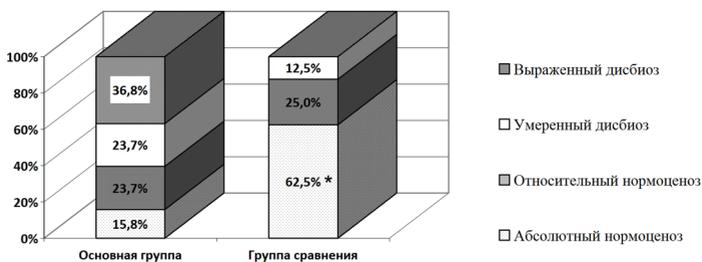
**Цель работы** — выявление осложнений беременности, родов, послеродового и раннего неонатального периодов у пациенток с диагностированным микоплазмозом, разработка критериев включения беременных в группу обследования на микоплазмоз и проведения лечебно-профилактических мероприятий.

**Материал и методы.** Обследовано 139 беременных, которым методом полимеразной цепной реакции в режиме реального времени (ПЦР-РВ) определяли видовую принадлежность и количество геном-эквивалентов (ГЭ) *M. hominis*, *U. urealyticum*, *U. parvum*, *M. genitalium* в соскобах эпителия шейки матки с помощью коммерческих ПЦР-тест-системы «АмплиСенс *M. genitalium*-скрин-титр-FL», «АмплиСенс ФлороЦеноз/Микоплазмы-FL» (ЦНИИ Эпидемиологии МЗ, РФ). Основную группу составили 108 беременных с выделенными микоплазмами, в группу сравнения вошла 31 женщина без таковых. Для более детального исследования состава микрофлоры урогенитального тракта соскобы из цервикального канала были исследованы методом ПЦР-РВ с использованием тест-системы «Фемофлор-16» у 46 беременных: 38 из основной группы и 8 — из группы сравнения.

Для описания качественных признаков использованы абсолютные и относительные частоты с указанием доли (P, %) и ошибки доли (sp%). Для установления значимости различий частот наблюдений при межгрупповом сравнении по долям рассчитаны критерий Фишера (p), критерий  $\chi^2$ . Количественные признаки описаны с представлением медианы (Me) и интерквартильного размаха (25; 75 процентилей). Для сопоставления двух независимых групп по количественным признакам использовали критерий Манна-Уитни (U). Наличие и силу статистической связи признаков оценивали с помощью коэффициентов Спирмена (rS), Кендалла (τ). Определяли отношение шансов события в одной группе к шансам этого же события в другой (OR) и 95% доверительный интервал для них (95%CI). Для получения диагностически значимых показателей количественных признаков использован метод построения ROC-кривых с расчетом площади под кривой (AUC), чувствительности (Se) и специфичности (Sp) полученных моделей. Статистическая обработка данных производилась при помощи программы «MedCalc 10.2.0.0» (MedCalc, Mariakerke, Belgium).

**Результаты и их обсуждение.** Было выявлено статистически значимое увеличение частоты развития вагинитов у беременных с урогенитальной персистен-

цией микоплазм (OR = 9,1 CI 95% 3,7; 22,2; p<0,0001): вагиниты отмечались у 91 (81,2±3,7%) женщины основной группы по сравнению с 10 (32,3±8,4%) женщинами группы сравнения. При оценке биоценоза влагалища в 22 из 46 (47,8±7,4%) случаях биотоп был представлен как нормоценоз, причем у беременных без микоплазм нормоценоз наблюдался значительно чаще, чем при урогенитальном микоплазмозе — 87,5 и 39,5% соответственно (OR = 10,7; CI 95% 1,2; 96,3; p=0,03). Выявленные варианты биоценозов представлены на рисунке 1.



**Рисунок 1 — Варианты биоценоза, выявленные у беременных до начала терапии микоплазмоза: \* — статистически значимые различия с основной группой**

Абсолютный нормоценоз диагностирован у 5 из 8 (62,5±18,3%) беременных группы сравнения и значительно реже у 6 из 38 (15,8±5,9%) женщин с наличием в урогенитальном тракте микоплазм (OR = 8,9; CI 95% 1,7; 47,5; p=0,01).

Относительный нормоценоз отмечался у 9 (23,7±6,9%) женщин основной группы и у 2 (25,0±16,4%) женщин без наличия микоплазм.

Умеренный дисбиоз выявлен у 1 (12,5±12,5%) женщины группы сравнения и у 9 (23,7±6,9%) беременных с микоплазмами. Умеренное нарушение биоты влагалища у беременных наблюдалось за счет незначительного повышения содержания анаэробов при уровне лактобактерий от 52 до 100%. Выраженный дисбиоз и кандидоз наблюдался только у пациенток основной группы, причем у 11 из 38 (29,0±7,4%) беременных диагностирован выраженный анаэробный дисбиоз с отсутствием или значительным снижением уровня лактобактерий ниже 40% и повышением уровня анаэробов от 15 до 100%. У 3 (7,9±4,4%) беременных с урогенитальным микоплазмозом диагностирован выраженный кандидоз с титром *Candida spp.* — 4,5–5,7 lg ГЭ/мл.

Концентрации ДНК некоторых анаэробных и аэробных микроорганизмов влагалищного биотопа в группах исследования представлены в таблице 1.

Была выявлена тенденция к увеличению концентрации *Eubacterium spp.* у пациенток с наличием микоплазм в урогенитальном тракте по сравнению с беременными группы сравнения (U = -1,81; p = 0,07).

Таблица 1 — Нормированные концентрации ДНК микроорганизмов влагалищного биотопа, исследованных методом ПЦР-РВ с использованием тест-системы «Фемофлор-16», n, Me (25; 75%), Ig ГЭ/мл

Микроорганизм	Основная группа (n = 38)	Группа сравнения (n = 8)
<i>Lactobacillus spp.</i>	33; 6,6 (6,2; 7,4)	8; 7,1, (6,3; 7,3)
<i>G. vaginalis/P. bivia/ Porph. spp.</i>	31; 4,1 (3,6; 6,3)	7; 4,0 (3,1; 5,3)
<i>Candida spp.</i>	20; 3,5 (3,3; 4,1)	5; 3,4 (3,2; 3,8)
<i>Eubacterium spp.</i>	26; 5,0 (4,2; 5,9)	6; 4,4 (3,4; 4,9)
<i>Lachnobacterium spp./Clostridium spp.</i>	26; 3,4 (3,1; 3,9)	7; 3,1 (3,1; 3,2)
<i>Staphylococcus spp.</i>	16; 3,8 (3,5; 4,5)	4; 3,7 (3,2; 4,1)
<i>Streptococcus spp.</i>	13; 3,7 (3,2; 4,2)	3; 3,4 (3,2; 4,4)

Угроза прерывания беременности наблюдалась у 62 (55,4±4,7%) женщин основной группы и 14 (45,2±8,9%) женщин группы сравнения ( $p = 0,40$ ). Инфекции мочевыводящих путей были диагностированы у 30 (26,8±4,2%) беременных с наличием микоплазм в генитальном тракте и у 8 (25,8±7,9%) женщин без микоплазм ( $p = 0,91$ ). В течение беременности анемия наблюдалась у 55 (49,1±4,7%) женщин с наличием микоплазм в урогенитальном тракте, а в группе сравнения была диагностирована у 18 (58,1±8,9%) пациенток ( $p = 0,38$ ).

У 4 (3,6±1,8%) женщин основной группы настоящая беременность прервалась самопроизвольно до 22 недель. У одной из женщин при предполагаемом сроке 9–10 недель была диагностирована при УЗИ замершая беременность на сроке 5–6 недель. У второй пациентки при плановом УЗИ в 20 недель беременности зарегистрировано отсутствие сердечной деятельности плода. У третьей женщины после кордоцентеза по генетическим показаниям появились признаки инфицирования и произошел поздний самопроизвольный аборт на сроке 21–22 недели беременности. У четвертой пациентки с подтвержденным диагнозом «первичный антифосфолипидный синдром» на фоне терапии антикоагулянтами, дезагрегантами произошло прерывание беременности на сроке 20 недель по типу несостоявшегося позднего выкидыша.

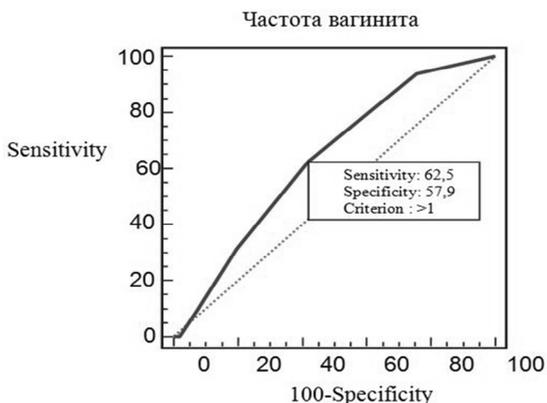
Преждевременные роды чаще отмечались в группе женщин с урогенитальным микоплазмозом: они произошли у 47 из 108 (43,5±4,8%) женщин основной группы и у 3 из 31 (9,7±5,3%) женщины группы сравнения (OR = 7,2; CI 95% 2,1; 25,1;  $p = 0,002$ ).

У беременных с урогенитальной персистенцией микоплазм значимо чаще наблюдалось преждевременное излитие околоплодных вод: у 39 из 108 (36,1±4,6%) пациенток основной группы по сравнению с 4 из 31 (12,9±6,0%) женщины группы сравнения (OR = 3,8; CI 95% 1,2; 11,7;  $p = 0,02$ ). В группе инфицированных женщин увеличение длительности безводного промежутка ассоциировалось с развитием в плаценте выраженных воспалительных изменений, таких как мембранит и омфаловаскулит ( $r_s = 0,22$ ;  $p = 0,006$  и  $r_s = 0,24$ ;  $p = 0,01$  соответственно) и развитием пневмонии у новорожденного ( $r_s = 0,47$ ;  $p < 0,0001$ ).

Хориоамнионит, диагностированный по клинико-лабораторным данным (повышение температуры тела, лейкоцитоз крови матери, сдвиг лейкоцитарной формулы

влево, воспалительные изменения мазка из влагалища, гнойвидные выделения из половых путей, тахикардия у плода при аускультации тонов и на кардиотокограмме, макроскопические изменения в последе после родов), был выставлен 9 из 108 ( $8,3 \pm 2,7\%$ ) женщин основной группы и 2 из 31 ( $6,5 \pm 4,4\%$ ) женщины группы сравнения ( $p = 0,73$ ).

У новорожденных от матерей с персистенцией микоплазм в урогенитальном тракте значимо чаще отмечались инфекционно-воспалительные осложнения в раннем неонатальном периоде. Пневмония чаще диагностировалась у новорожденных от матерей с микоплазмозом — у 31 из 108 ( $28,7 \pm 4,4\%$ ) новорожденных по сравнению с 2 из 31 ( $6,5 \pm 4,4\%$ ) от женщин без наличия микоплазм в урогенитальном тракте ( $OR = 5,8$ ;  $CI\ 95\% 1,3; 26,01$ ;  $p = 0,02$ ). При наличии в течение настоящей беременности более 1 случая выявления вагинита у матери отмечалось увеличение частоты развития пневмонии у новорожденного ( $Se = 62,5\%$ ,  $Sp = 57,9\%$ ,  $AUC = 0,63$ ,  $CI\ 0,55-0,71$ ,  $p = 0,03$ ) (рисунок 2).



**Рисунок 2 — Модель развития пневмонии новорожденного при рецидивирующем вагините во время беременности**

Число случаев послеродовых инфекционно-воспалительных осложнений, наблюдавшихся у 46,3% пациенток основной группы, было значимо выше, чем в группе сравнения — 22,6% ( $OR = 3,2$ ;  $CI\ 95\% 1,3; 8,0$ ;  $p = 0,013$ ). Степень проявления и частота развития таких осложнений, как субинволюция, лохиометра, гипертермия и расхождение швов на послеоперационной ране коррелировала с концентрацией ДНК *M. genitalium* в урогенитальном тракте беременных накануне родов ( $\tau = 0,25$ ;  $p = 0,0001$ ).

Структура послеродовых осложнений в группах представлена в таблице 2.

Таблица 2 — Структура послеродовых осложнений в группах, n (p±sp,%)

Послеродовые осложнения	Основная группа (n = 108)	Группа сравнения (n = 31)
Субинволюция матки	21 (19,4±3,8%)	3 (9,7±5,3%)
Лохиометра	9 (8,3±2,7%)	2 (6,5±4,4%)
Фебрильная лихорадка	16 (14,8±3,4%)	2 (6,5±4,4%)
Расхождение швов на послеоперационной ране	3 (2,8±1,6%)	0
Тромбофлебит подкожных вен голени	1 (0,9±0,9%)	0
Итого случаев послеродовых инфекционно-воспалительных осложнений	50 (46,3±4,8%)*	7 (22,6±7,5%)

Примечание — \*Статистически значимые различия с группой сравнения.

**Заключение.** При урогенитальном микоплазмозе по сравнению с женщинами без микоплазмоза беременность значимо чаще осложнялась развитием вагинитов (81,2%,  $p < 0,0001$ ), преждевременным излитием околоплодных вод (36,1%,  $p = 0,02$ ), досрочным началом родовой деятельности (43,5%,  $p = 0,002$ ), у новорожденных чаще диагностировалась врожденная пневмония (28,7%,  $p = 0,02$ ), риск которой возрастал при рецидивах вагинита, наблюдался высокий процент послеродовых инфекционно-воспалительных осложнений у рожениц (46,3%,  $p = 0,013$ ), частота развития которых коррелировала с концентрацией ДНК *M. genitalium* в урогенитальном тракте ( $p = 0,0001$ ).

Обследованию на урогенитальный микоплазмоз и соответственно комплексному лечению подлежат беременные с осложненным течением настоящей беременности (угроза прерывания беременности, истмико-цервикальная недостаточность, фетоплацентарная недостаточность, вагинит, бактериальный вагиноз, наличие инфекций передаваемых половым путем), с преждевременными родами и инфекционно-воспалительными заболеваниями послеродового периода.

При развитии инфекционно-воспалительных осложнений раннего неонатального периода у новорожденных от матерей с урогенитальным микоплазмозом необходимо включать в комплексное лечение антибактериальные лекарственные средства группы макролидов.

### Литература

1. Занько, А.С. Структура акушерских и перинатальных осложнений у беременных с урогенитальным микоплазмозом / А.С. Занько, И.М. Арестова, Г.К. Баркун // Охрана материнства и детства. — 2011. — № 2 (18). — С. 25–31.
2. Passos, M.D. Ureaplasma urealyticum and Mycoplasma hominis in preterm labor / M.D. Passos, A. Jayaram, S.S. Witkin // J. Bras. DST. — 2011. — Vol. 23. — P. 138–141.
3. In utero exposure to Ureaplasma spp. is associated with increased rate of bronchopulmonary dysplasia and intraventricular hemorrhage in preterm infants / D.C. Kasper [et al.] // J. Perinat. Med. — 2011. — Vol. 39, № 3. — P. 331–336.
4. Цинзерлинг, В.А. Перинатальные инфекции. Вопросы патогенеза, морфологической диагностики и клинико-морфологических сопоставлений: практ. руководство / В.А. Цинзерлинг, В.Ф. Мельникова. — СПб.: Элби СПб, 2002. — 352 с.
5. Bjartling, C. The association between Mycoplasma genitalium and pelvic inflammatory disease after termination of pregnancy / C. Bjartling, S. Osser, K. Persson // BJOG. — 2010. — Vol. 117. — P. 361–364.

## ROLE UROGENITAL MYCOPLASMA IN DEVELOPMENT OF COMPLICATIONS OF PREGNANCY, LABOUR, POSTPARTUM AND NEONATAL HEALTH

*Zakharenkova T.N.<sup>1</sup>, Nedoseikina M.S.<sup>1</sup>, Baranovskaya E.I.<sup>2</sup>*

<sup>1</sup>*Gomel State Medical University, Gomel;*

<sup>2</sup>*Belarusian State Medical University, Minsk, Belarus*

The aim of this article is analysis of the role urogenital *Mycoplasma* by the complications of pregnancy, labor, postpartum and neonatal periods. Diagnosis of *Mycoplasma* was performed by quantitative PCR. First was studied the vaginal flora in women with *Mycoplasma* infection. Bacterial vaginosis was occurred in 60.5% of the patients, in 81.2% of cases were observed clinical and laboratory signs of vaginitis, relapses is increased risk of congenital pneumonia was diagnosed from 9 to 28%. *Mycoplasma* infection in pregnant women was associated with preterm labor (43.5%) and with the preterm premature rupture of membranes (36.1%). Therefore, a screening of the pregnant women and newborns with infectious complications for the presence of *Mycoplasma* is needed for the ensuing etiotropic treatment.

**Keywords:** urogenital mycoplasmosis, pregnancy, vaginal dysbiosis, premature birth, congenital pneumonia.

Поступила 22.10.2014

## ОПТИМИЗАЦИЯ ЛЕЧЕНИЯ УРОГЕНИТАЛЬНЫХ ИНФЕКЦИЙ

*Ильина Н.А., Савицкая В.М., Коришкова Р.Л.,*

*Павлюкова С.А., Терешко Е.В., Пацеев С.В.*

*Белорусский государственный медицинский университет, Минск, Беларусь*

**Реферат.** В статье проанализирована частота генитальных инфекций у беременных, особенности течения беременности и исход родов у данной группы пациентов. Подтверждена роль инфекционного фактора в тяжести проявлений хронической плацентарной недостаточности. Проведена сравнительная оценка анализа антибиотикочувствительности.

**Ключевые слова:** уrogenитальные инфекции, ИППП, экстрагенитальная патология, гестация, уреapлазмы, кандиды.

**Введение.** Прогресс современной перинатологии привел к необходимости решения новых проблем, связанных с гестационным процессом и антенатальной охраной плода. Частота распространения уrogenитальных инфекций остается стабильно высокой на всех континентах мира. Проблема совершенствования акушерско-гинекологической помощи женщинам, страдающим генитальной инфекцией, вошла в число наиболее важных медицинских проблем и обусловлена высоким уровнем и постоянным ростом заболеваемости, хроническим течением процесса и недостаточной эффективностью терапии [1, 2].

Общее абсолютное число официально зарегистрированных пациентов в 2009 г. превысило 149000, в 2010 г. — 158000, а в 2011 г. — 171000. Доказано, что все генитальные инфекции вызывают очень большие изменения в метаболизме клеток организма хозяина: нарушают обмен аминокислот, синтез белков, нуклеиновых кислот, привносят новую генетическую информацию. Они увеличивают количество свободной арахидоновой кислоты, приводя к активации синтеза простагландинов, что в свою очередь может стать причиной спонтанных аборт, преждевременных родов, мертворождений, патологии беременности и родов [5, 6].

**Цель работы** — оптимизация лечения урогенитальных инфекций у беременных.

**Материал и методы.** Проведено комплексное клиничко-лабораторное обследование 45 беременных с урогенитальной инфекцией на базе УЗ «1-я городская клиническая больница» г. Минска; ретроспективный анализ исходной клинической характеристики особенностей течения беременности и родов, лабораторных методов исследования, состояния плодов и новорожденных, а также анализ эффективности лечения ИППП.

**Результаты и их обсуждение.** Основную группу составили 30 беременных с генитальной инфекцией, в группу сравнения были включены 15 неинфицированных беременных.

Возраст беременных составил от 19 до 40 лет (средний возраст —  $28,2 \pm 1,1$  года). При анализе массо-ростовых соотношений у обследованных женщин отклонений от нормы не выявлено, средняя масса тела перед наступлением беременности была  $68,4 \pm 1,9$  кг, средний рост —  $167,6 \pm 0,9$  см. Все женщины имели правильный тип телосложения. Средний возраст наступления менархе во всех группах был одинаковым и составил в среднем  $13,2 \pm 1,2$  года. У большинства женщин менархе было своевременным, позднее менархе наблюдалось у 6 пациенток, раннее — у 2. При сборе анамнеза жизни и данных о перенесенных экстрагенитальных заболеваниях выявлено, что в основной группе экстрагенитальная патология диагностирована у 29 беременных. При этом заболевания мочевыделительной системы выявлены в 66% случаев, желудочно-кишечного тракта — в 4%, сердечно-сосудистой системы — в 19% случаев.

В группе сравнения экстрагенитальная патология была диагностирована у 4 беременных. Заболевания лор-органов и мочевыделительной системы встречались у 13% обследованных женщин.

В основной группе гинекологические заболевания выявлены у 28 беременных. При этом кольпит отмечен в 47% случаев, эрозия шейки матки — в 33%, вторичное бесплодие — в 13% случаев.

В группе сравнения гинекологические заболевания выявлены у 3 беременных, эрозия шейки матки отмечена в 20% случаев.

Нами была проанализирована структура урогенитальных инфекций. Чаще всего встречается: *Escherichia coli* (22%), *Streptococcus agalactiae* (21%), эпидермальный стафилококк (13%), золотистый стафилококк (11%), фекальный энтерококк (10%), кандиды (8%), микоплазма (6%), уреаплазма (5%), трихомонада и хламидии (2%) (таблица 1).

Таблица 1 — Структура урогенитальных инфекций

Микроорганизм	Количество пациентов	Процентное содержание, %
<i>Escherichia coli</i>	25	22
<i>Streptococcus agalactiae</i>	24	21
<i>Staphylococcus epidermidis</i>	16	13
<i>Staphylococcus aureus</i>	14	11
<i>Enterococcus faecalis</i>	13	10
<i>Candida sp.</i>	11	8
<i>Mycoplasma hominis</i>	9	6
<i>Ureaplasma urealyticum</i>	7	5
<i>Trichomonas vaginalis</i>	2	2
<i>Chlamydia trachomatis</i>	2	2

При оценке анализа на антибиотикочувствительность было выявлено, что *E. coli* чувствительна к антибиотикам группы макролидов (спирамицин 45%), цефалоспорином (цефазолин, цефепим нечувствительны) из этой группы чувствительность к цефотаксиму — 86%, чувствительность к карбапенемам (меропенем, имипенем — 100%), фторхинолоны (норфлоксацин — 83%, офлоксацин — 100%) (рисунок 1).

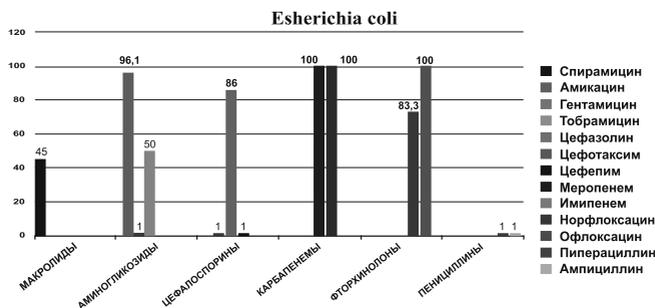
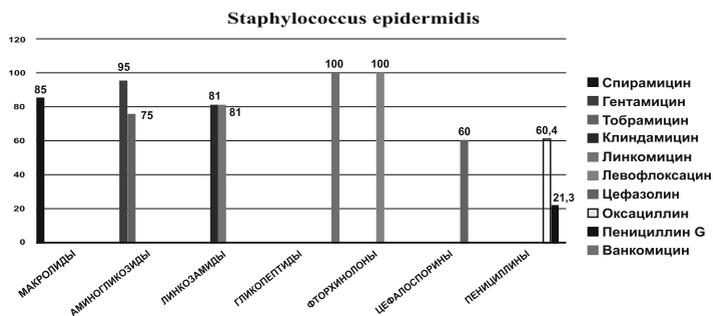


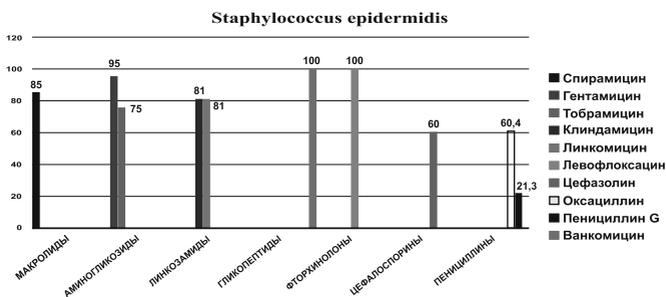
Рисунок 1 — Анализ антибиотикочувствительности *E. coli*

Стафилококк эпидермальный чувствителен к макролидам (спирамицину — 85%), цефалоспорином (цефазолин — 60%), гликопептидам (ванкомицин — 100%), фторхинолонам (левофлоксацин — 100%) (рисунок 2).

Золотистый стафилококк чувствителен к макролидам (спирамицин — 100%), цефалоспорины (цефазолин — 67%), аминогликозидам (гентамицин, тобрамицин — 100%), линкозамидам (клиндомицин, линкомицин — 100%), фторхинолоны (левофлоксацин — 100%) (рисунок 3).

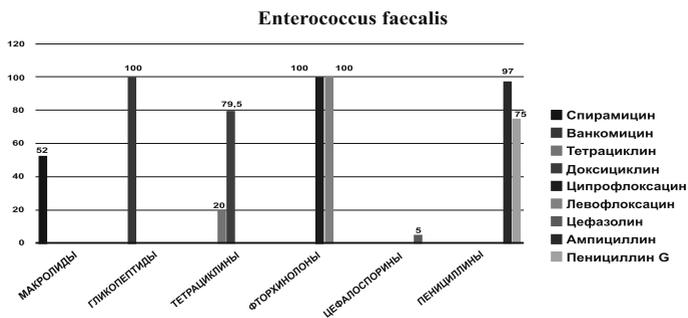


**Рисунок 2 — Анализ антибиотикочувствительности *Staphylococcus epidermidis***



**Рисунок 3 — Анализ антибиотикочувствительности *Staphylococcus aureus***

Фекальный энтерококк чувствителен к макролидам (спирамицин — 52%), цефалоспорины (цефазолин — 5%), гликопептидам (Ванкомицин — 100%), фторхинолонам (ципрофлоксацин, левофлоксацин — 100%) (рисунок 4).



**Рисунок 4 — Анализ антибиотикочувствительности *Enterococcus faecalis***

При изучении особенностей течения беременности у женщин с урогенитальными инфекциями при помощи функциональных методов исследований был выявлен ряд особенностей (таблица 2):

Таблица 2 — Данные функциональных методов исследования

Выявленные особенности	Абсолютное число	%
Снижение фето- и маточно-плацентарного кровотока	55	63
Внутриутробное страдание плода	37	42
Задержка внутриутробного развития плода	24	27
Многоводие	16	18
Истончение плаценты	11	13
Утолщение плаценты	8	9
Маловодие	5	6

При анализе родов выявлено, что в основной группе частота своевременных родов составила 76%, преждевременных — 24%, кесаревых сечений — 53%, что, возможно, связано с исходным неблагоприятным фоном и наибольшей частотой осложнений гестационного периода у этих пациенток. В группе сравнения частота своевременных родов составила 93%, преждевременных — 7%, кесаревых сечений — 13%, роды через естественные родовые пути отмечены в 87% случаев.

При анализе исхода родов для новорожденных установлено, что в основной группе в 37% случаев наблюдается внутриутробное инфицирование, в 27% случаев дети родились недоношенными, у 14% встречалась гипотрофия плода, в 3% — антенатальная гибель плода.

**Заключение.** Наличие инфекций урогенитального тракта сопровождается высокой частотой осложнения беременности, родов и послеродового периода. Среди возбудителей урогенитальных инфекций первое место занимают *Escherichia coli*, *Streptococcus agalactiae*. Наиболее часто из урогенитальных инфекций наблюдается кольпит (32%), обострение хронического пиелонефрита (25%), гестационный пиелонефрит (22%). Наличие инфекции урогенитального тракта сопровождается высокой частотой осложнения беременности, наиболее часто встречалось: снижение фето- и маточно-плацентарного кровотока (63%), внутриутробное страдание плода (42%). Инфекции урогенитального тракта отягощают гестационный процесс и повышают риск заболевания новорожденных. Это подтверждается нашими исследованиями: пневмония встречалась в 21% случаев, ассоциирована с *Streptococcus agalactiae*, воспалительные изменения ОАК наблюдались в 19% случаев, недоношенными рождались в 17%, асфиксия — в 8%.

По результатам нашего исследования наиболее чувствительными к антибиотикам группы макролидов (спирамицин, в наших исследованиях пациентки принимали дорамидин), чувствительность к дорамидину составила 93%) стали *Escherichia coli*, *Staphylococcus epidermidis*, *Staphylococcus aureus*, *Enterococcus faecalis*.

К антибиотикам группы цефалоспоринов (цефазолин) данные микроорганизмы менее чувствительны.

При сравнении основной и группы сравнения мы выявили, что результаты лечения спирамицином более эффективны, чем цефазолином и имеют статистически значимые различия (коэффициент  $p < 0,05$ ).

По литературным данным, спирамицин (дорамицин) является лекарственным средством выбора в лечении токсоплазмоза и хламидиоза у беременных в Европе, при этом риск передачи заболевания плоду снижается вдвое. Спирамицин относится к числу наименее токсичных антибиотиков. Он не оказывает тератогенного и эмбриотоксического действия. Его также можно применять у пациентов с заболеваниями почек, в т. ч. и при развитии хронической почечной недостаточности.

Ранняя диагностика и начало эффективного лечения урогенитальных инфекций у беременных могут служить существенным резервом для снижения как осложненный гестационного процесса, так и частоты внутриутробного инфицирования плода и перинатальной заболеваемости.

### Литература

1. Орджоникидзе, Н.В. Хроническая плацентарная недостаточность при бактериальной и/или вирусной инфекции / Н.В. Орджоникидзе, В.Л. Тютюнник // Акушерство и гинекология. — 1999. — № 4. — С. 46–50.
2. Плацентарная недостаточность / Г.М. Савельева, М.В. Федорова, П.А. Клименко, Л.Г. Сичинава // Медицина. — 1991. — № 2. — С. 272.
3. Мамедалиева, Н.М. Ранняя диагностика, прогнозирование и профилактика плацентарной недостаточности у беременных с привычным невынашиванием в анамнезе: дис. ... д-ра мед. наук / Н.М. Мамедалиева. — Минск, 1993.
4. Мельникова, В.Ф. Инфекционные плацентиты, особенности плаценты как иммунного барьера / В.Ф. Мельникова, О.А. Аксенов // Арх. патологии. — 1993. — № 55. — С. 78–81.
5. Милованов, А.П. Основные патогенетические механизмы хронической плацентарной недостаточности / А.П. Милованов, Е.И. Фокин, Е.В. Рогова // Арх. патологии. — 1995. — № 57. — С. 11–15.
6. Becker, V. Virus in the placenta. Alternative infection pathways / V. Becker // Pathologie. — 1992. — № 13. — P. 152–157.

## OPTIMIZING THE TREATMENT OF UROGENITAL INFECTIONS

*Ilina N.A., Savickaya V.M., Korshikova R.L., Pavlyukova S.A., Tereshko E.V., Paceev S.V.*  
*Belarusian State Medical University, Minsk, Belarus*

This article analyzed the frequency of genital infections in pregnant women, the course of pregnancy and birth outcomes in this group of patients. Confirmed the role of infectious factor in the severity of symptoms of chronic placental insufficiency. A comparative evaluation of the analysis of antibiotic susceptibility.

**Keywords:** reproductive tract infections, sexually transmitted infections (STIs), extragenital pathology, ureaplasma, Candida.

Поступила 22.10.2014

## ОСОБЕННОСТИ ТЕЧЕНИЯ И ИСХОДЫ В РОДАХ ПРИ ПРЕЖДЕВРЕМЕННОЙ ОТСЛОЙКЕ НОРМАЛЬНО РАСПОЛОЖЕННОЙ ПЛАЦЕНТЫ

*Коршикова Р.Л., Савицкая В.М., Акулич Н.С., Демешкевич Д.С.*

*РНПЦ «Мать и дитя», Минск, Беларусь*

**Реферат.** В статье проанализирована особенность течения и исход родов при преждевременной отслойке нормально расположенной плаценты (ПОНРП). Установлена взаимосвязь ПОНРП со сроком гестации. Установлены группы риска по развитию ПОНРП.

**Ключевые слова:** гестация, преждевременная отслойка нормально расположенной плаценты, беременные, гестоз, невынашивание беременности.

**Введение.** Преждевременная отслойка нормально расположенной плаценты (ПОНРП) — состояние, при котором плацента отслаивается от стенки матки во время беременности или в родах до рождения ребенка [1, 4]. Эта патология относится к тяжелым формам осложнений беременности и родов и сопровождается высокой материнской и перинатальной смертностью. По данным литературы [5, 7] встречается в 0,5–1% случаях. Выделяют центральную и краевую отслойку плаценты. Она может быть полной или частичной. Клиническая картина будет определяться видом и степенью отслойки плаценты. Отслойка плаценты на 1/3 приводит к гибели плода.

В литературе выделяют много предрасполагающих факторов, которые приводят к преждевременной отслойке [6, 7]. Одним из самых многочисленных является поздний гестоз, он встречался у 17% обследованных женщин. Предрасполагающим фактором является также отягощенный акушерский анамнез (где вакуум аспирации в прошлом подверглись 19% женщин) и преждевременные роды, которые встречались в 29% случаев в сроке 32–36 недель и в 8% случаев в сроке 28–32 недели [4, 6].

Изучение особенностей течения и исходов в родах при преждевременной отслойке нормально расположенной плаценты является актуальной темой.

**Цель работы** — выявление особенностей течения и исходов в родах при преждевременной отслойке нормально расположенной плаценты.

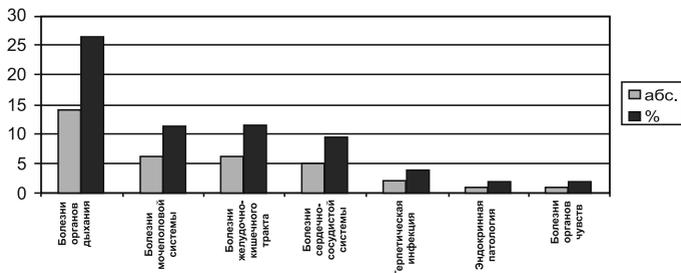
*Задачи:*

1. Определить степень тяжести ребенка и матери после родов.
2. Выявить особенности течения беременности при преждевременной отслойке нормально расположенной плаценты.

**Материал и методы.** Был проведен ретроспективный анализ историй родов. Анализ проводился на базе 1 ГКБ. В ходе анализа было обследовано 24 женщины, все были родоразрешены с помощью операции кесарева сечения. Средний возраст женщин составил 30,8 года.

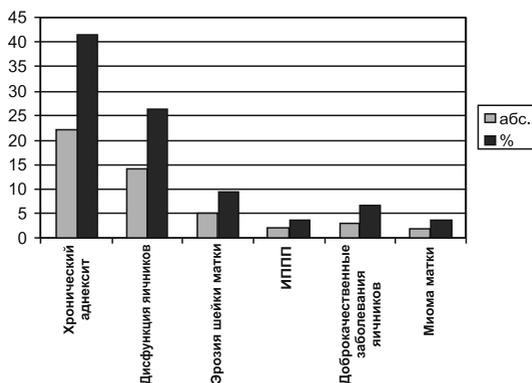
**Результаты и их обсуждение.** В ходе анализа было обследовано 24 женщины, все были родоразрешены с помощью операции кесарева сечения. Возраст беременных составил от 19 до 40 лет (средний возраст —  $30,8 \pm 1,1$  года). При анализе массовых соотношений у обследованных женщин отклонений от нормы не выявлено, средняя масса тела перед наступлением беременности была  $70,4 \pm 1,7$  кг, средний рост —  $167,6 \pm 0,8$  см. Все женщины имели правильный тип телосложения. Средний возраст наступления менархе во всех группах был одинаковым и составил в сред-

нем  $12,2 \pm 1,1$  года. У большинства женщин менархе было своевременным, позднее менархе наблюдалось у 6 пациенток, ранее — у 2. При сборе анамнеза жизни экстрагенитальная патология диагностирована у 29 беременных. При этом заболевания мочевыделительной системы выявлены в 13% случаев, желудочно-кишечного тракта — в 13%, заболевания сердечно-сосудистой системы — в 10% случаев, заболевания лор-органов — 26% обследованных женщин (рисунок 1).



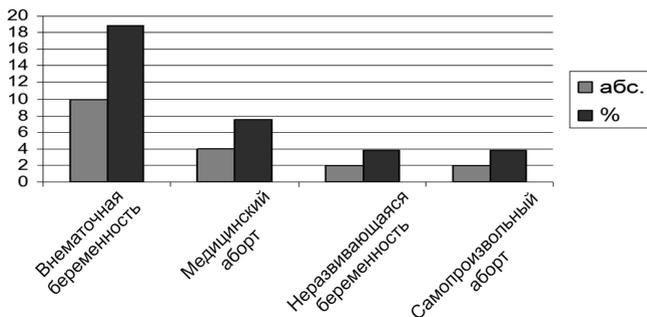
**Рисунок 1 — Экстрагенитальная патология**

Гинекологические заболевания выявлены у 28 беременных. При этом хронический аднексит отмечен в 47% случаев, дисфункция яичников — в 25%, эрозия шейки матки — в 8%, доброкачественные заболевания яичников — в 6%, ИППП — в 4% случаев.



**Рисунок 2 — Гинекологическая патология**

При сборе акушерского анамнеза выявлено следующее: у 18% женщин предшествовала внематочная беременность, у 7% — медицинский аборт, в 4% случаев была неразвивающаяся беременность, в 4% — самопроизвольный выкидыш (рисунок 3).



**Рисунок 3 — Осложнения акушерского анамнеза**

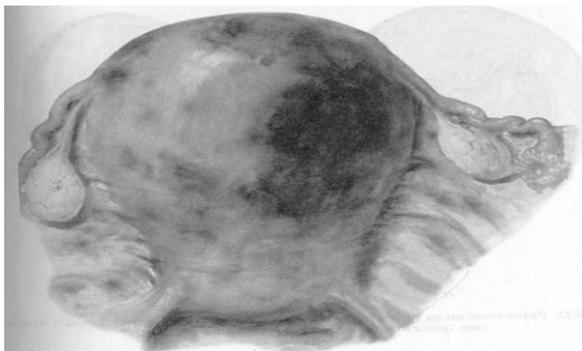
Нами установлено:

- частота ПОНРП составила 0,5–1,5% от общего числа родов;
- в 30% случаев ПОНРП сопровождается массивной кровопотерей. ПОНРП является самой частой причиной материнской смертности в результате кровотечений во время беременности

При анализе исхода родов выявлено: все женщины были родоразрешены с помощью кесарева сечения. У 62,5% женщин отслойка наступила при доношенной беременности и во время родов, у оставшихся — во время беременности, из них у 78% наступили преждевременные роды в сроке 32–36 недель, у 22% — преждевременные роды в сроке 28–32 недель. В ходе анализа была установлена связь между степенью отслойки и тяжестью состояния новорожденных. С вероятностью безошибочного прогноза 95% можно утверждать, что связь средней силы, прямая, статистически значима. Коэффициент Стьюдента равен 2,5 при  $n = 24$ .

Перинатальная смертность при ПОНРП достигает 30%, развитие маточно-плацентарной апоплексии (матки Кувелера, рисунок 4) наблюдается в 8% случаев (по данным литературы [2, 3]).

Из анализа состояния новорожденных детей после родов следует: 1) крайне тяжелое состояние было у 8% новорожденных; 2) очень тяжелое состояние — в 42% случаев; 3) тяжелое состояние — в 21%; 4) состояние средней степени тяжести было у 29% новорожденных. Из 24 родившихся детей 10 были переведены на ИВЛ на 5-й мин. Из всех обследуемых женщин было 37% недоношенных беременностей. Все роженицы были родоразрешены путем операции кесарева сечения. Ни у одной из обследуемых не развилась матка Кувелера, также не было выполнено ни одной экстирпации матки.



**Рисунок 4 — Матка Кувелера**

Группы риска по развитию преждевременной отслойки нормально расположенной плаценты:

*1. По данным литературы:*

- ПОНРП и невынашивание беременности в анамнезе;
- врожденные и приобретенные нарушения системы гемостаза; гипергомоцистеинемия, антифосфолипидный синдром;
- артериальная гипертензия, болезни почек;
- угроза прерывания с частичной отслойкой плодного яйца;
- хроническая плацентарная недостаточность с гемодинамическими нарушениями в маточно-плацентарном кровотоке.

*2. По нашим данным:*

- хроническая плацентарная недостаточность с гемодинамическими нарушениями в маточно-плацентарном кровотоке;
- гестоз;
- угроза прерывания с частичной отслойкой плодного яйца.

*3. Анамнез и фоновая патология:*

- ПОНРП и невынашивание беременности в анамнезе;
- врожденные и приобретенные нарушения системы гемостаза, гипергомоцистеинемия, антифосфолипидный синдром;
- артериальная гипертензия, болезни почек.

**Выводы:**

1. ПОНРП относится к тяжелой акушерской патологии, оказывающей негативное влияние на мать и плод. До 50% новорожденных появляются на свет с асфиксией тяжелой степени.

2. Группу риска по развитию ПОНРП составляют беременные в возрасте старше 30 лет, с долей повторнородящих 62,5% с наличием генитальной и экстрагенитальной патологии.

3. При ПОНРП 38% родов являются преждевременными, 22% — до 32 недель.

3. Тяжесть состояния, как матери, так и ребенка, определяется степенью отслойки плаценты, исходным состоянием матери, сроком гестации.

4. Своевременная диагностика данной патологии и адекватное оказание медицинской помощи позволяет избежать случаев перинатальной смертности, а также развития матки Кувелера.

5. Степень тяжести новорожденных имеет связь со степенью отслойки плаценты, гестационным возрастом плода и фоновой патологией.

Особенности кесарева сечения при ПОНРП. Целесообразно выполнение нижнесрединной лапаротомии (возможность ревизии органов брюшной полости и широкого осмотра матки) под эндотрахеальным наркозом.

После извлечения плода и последа необходимо вывести матку в рану и тщательно осмотреть ее стенки (в частности, ее заднюю поверхность). При выявлении петехиальных высыпаний на серозном покрове матки, признаках начинающейся гипокоагуляции (рыхлые сгустки крови, повышенная кровоточивость тканей), геморрагическом пропитывании стенок матки (матка Кувелера), свидетельствующих о наличии ДВС-синдрома, следует произвести экстирпацию матки (в случае необходимости с перевязкой подвздошных артерий). Выполнение надвлагалищной ампутации матки нельзя считать оправданным в этой ситуации, т. к. весьма велика вероятность возобновления кровотечения из культи шейки матки, что потребует релапаротомии.

*Показания к экстирпации матки:*

- сочетание матки Кувелера с гипотоническим кровотечением;
- прогрессирование ДВС-синдрома на фоне проводимой терапии;
- кровопотеря более 1,5% от массы тела женщины;
- кровотечение после кесарева сечения, проведенного ввиду отслойки плаценты.

При ПОНРП или предлежании плаценты вся терапия должна быть направлена на остановку кровотечения. Важными компонентами лечения при ПОНРП являются адекватное восполнение кровопотери и борьба с нарушениями в системе гемостаза, восполнение кровопотери всегда нужно начинать с введения плазмы и кристаллоидов.

После операции родильница должна находиться в операционной до стабилизации гемодинамических и коагуляционных показателей. Для предотвращения возможного кровотечения в послеоперационном периоде внутривенно вводят утеротонические средства. Осуществляют контроль над объемом кровопотери и показателями системы гемостаза, необходима пункция магистральной вены и выполнение трансфузионно-инфузионной терапии (введение лекарственных средств, способствующих восстановлению периферической гемодинамики, восполнение ОЦК), лечение функциональной недостаточности жизненно важных органов и систем организма.

*Профилактические мероприятия*, направленные на предотвращение ПОНРП, заключаются в следующем:

- с ранних сроков беременности в женской консультации осуществляют тщательный отбор и наблюдение за беременными группы высокого риска по возникновению акушерских кровотечений. У этого контингента беременных проводят тщательное (неформальное) обследование и лечение сопутствующих заболеваний и осложнений с контролем эффективности терапии;

- особое внимание следует уделить беременным с гестозом. Необходима своевременная госпитализация в стационар при отсутствии эффекта от лечения в амбулаторных условиях, а также обязательная дородовая госпитализация на 38-й неделе беременности;

- соблюдение принципа преемственности между тактикой ведения беременных в женской консультации и в стационаре;
- выбор оптимального метода родоразрешения и рациональное ведение родов.

#### Литература

1. Чернуха, Е.А. Родовой блок / Е.А. Чернуха. — М.: Триада-Х, 2005. — 533 с.
2. Гинекология: учебник / Под ред. С.Н. Занько. — Минск: Выш. шк., 2010.
3. Клинические протоколы диагностики и лечения в акушерстве и гинекологии / М-во здравоохран. Респ. Беларусь. — Минск, 2012.
4. Серов, В.Н. Неотложная помощь в акушерстве и гинекологии: краткое руководство / В.Н. Серов. — М.: ГЭОТАР-Медиа, 2007. — 256 с.
5. Ковганко, П.А. Операция кесарево сечение — прошлое и настоящее [Электронный ресурс] / П.А. Ковганко. — Режим доступа: <http://www.noviyegrani.com/archives/title/343>. — Дата доступа: 09.09.2014.
6. Основные причины развития и клинические особенности формирования осложненных форм гнойного воспаления у акушерских и гинекологических больных / В.И. Краснопольский [и др.] // Рос. вестн. акушера-гинеколога. — 2003. — Т. 3, № 3. — С. 58–61.
7. Наш опыт ведения послеродового периода у женщин группы высокого риска / В.М. Стругацкий [и др.] // Акушерство и гинекология. — 2002. — № 2. — С. 47–50.

## THE COURSE AND OUTCOMES IN CHILDBIRTH, WHEN ABRUPTION PLACENTAE

*Korshikova R.L., Savickaya V.M., Akulich N.S., Demeshkevich D.S.*

*The Republican Scientific and Practical Centre "Mother and Child", Minsk, Belarus*

The article analyzes the course and outcome of labor in premature detachment of placenta. The interrelation abruption placentae with gestation periods. Installed at risk of developing abruption placentae:

**Keywords:** gestation, abruption placentae, pregnant, gestosis, miscarriage.

Поступила 22.10.2014

## ПРИЧИНЫ И СТРУКТУРА АКУШЕРСКИХ КРОВОТЕЧЕНИЙ

*Курлович И.В.<sup>1</sup>, Римашевский В.В.<sup>2</sup>, Дашкевич Э.В.<sup>3</sup>, Митрошенко И.В.<sup>1</sup>,  
Зубовская Е.Т.<sup>1</sup>, Белуга М.В.<sup>1</sup>, Грибок А.П.<sup>1</sup>, Демидова Р.Н.<sup>1</sup>*

<sup>1</sup>РНПЦ «Мать и дитя», Минск;

<sup>2</sup>Белорусская медицинская академия последипломного образования, Минск;

<sup>3</sup>РНПЦ трансфузиологии и медицинских биотехнологий, Минск, Беларусь

**Реферат.** Для определения уровня значимости проблемы массивных акушерских кровотечений в регионах и планирования акушерско-гинекологической, анестезиолого-реанимационной и трансфузиологической помощи в Республике Беларусь выполнено исследование частоты встречаемости, причин и исходов беременности и родов у женщин с данной патологией. Применение трансфузионных сред при акушерской патологии достигает 30%, а адекватность терапии определяет уровень материнской смертности, количество осложнений, сохранение репродуктивного здоровья женщин и прямо влияет на демографическую безопасность.

**Ключевые слова:** акушерские кровотечения, заместительная трансфузионная терапия.

**Введение.** Акушерские кровотечения являются одной из ведущих причин материнской смертности, составляя в ее структуре в чистом виде 20–25%, как конкурирующая причина — 42%, а как фоновая — до 78%. Самыми частыми в акушерской практике являются синдромы анемии, коагулопатии, тромбоцитопении, массивной кровопотери и геморрагического шока, исход которых во многом определяется качественными и количественными характеристиками трансфузионной терапии. Массивная кровопотеря, коагулопатия и геморрагический шок, согласно данным литературных источников, являются основной причиной материнской смертности в акушерстве и составляют около 25% в ее структуре. Частота послеродовых кровотечений (более 500 мл) составляет около 6% от всех беременностей, тяжелых послеродовых кровотечений (более 1000 мл) — около 2%. В структуре акушерских кровотечений 70% составляют атонические послеродовые кровотечения, 20% — отслойка плаценты, травмы и разрывы родовых путей, 10% — приращение/нарушение отделения плаценты, около 1% — исходная врожденная гипокоагуляция. Самыми опасными кровотечениями, определяющими уровень материнской смертности, являются кровотечения, связанные с отслойкой плаценты, предлежанием/приращением плаценты и коагулопатией.

Разработка подходов для составления программ трансфузионной терапии в акушерской практике является важным этапом с определением критериев и сроков оценки эффективности трансфузионной терапии, клинических, в т. ч. связанных с беременностью, гемодинамических (определение объема, скорости и прогноза кровопотери), лабораторных параметров (иммуногематологического, кислотно-основного электролитного, гемостазиологического). Разработка принципов составления программы трансфузионной терапии позволит, опираясь на комплекс критериев, проводить расчет потребности в трансфузионных средах учреждений акушерского профиля Республики Беларусь.

**Цель работы** — определение частоты и структуры причин акушерских кровотечений, повлекших репродуктивные потери и массивную трансфузионную терапию, оценка организации анестезиолого-реанимационной и трансфузиологической помощи при данной патологии.

**Материал и методы.** Работа выполнялась на базе лаборатории акушерской и гинекологической патологии, родильного физиологического и observationalного отделений и отделения анестезиологии, реанимации и интенсивной терапии для беременных, рожениц и родильниц ГУ РНПЦ «Мать и дитя». С целью определения эффективности анестезиолого-реанимационной и инфузионно-трансфузионной терапии в зависимости от объема кровопотери анализировались истории родов пациенток с акушерскими кровотечениями, взятые в архиве ГУ РНПЦ «Мать и дитя».

С целью определения уровня значимости проблемы массивных акушерских кровотечений в регионах и организации планирования акушерско-гинекологической, анестезиолого-реанимационной и трансфузиологической помощи в Республике Беларусь выполнено исследование частоты встречаемости, причин и исходов беременности и родов у женщин с массивными акушерскими кровотечениями.

Объект исследования — 44 пациентки с акушерскими кровотечениями, которым проводили трансфузионную терапию, компоненты крови (криопреципитат, СЗП); оказание медпомощи в РБ пациентам с акушерскими кровотечениями в 2012 г.

**Результаты и их обсуждение.** На основании базы ретроспективных данных, сформированной из показателей историй родов (форма № 096/у архивного материала РНПЦ «Мать и дитя» за период с 2007 по 2011 гг.), включающей 44 пациентки с кровотечениями, проведен анализ частоты и структуры причин акушерских кровотечений.

В зависимости от объема кровопотери по степени тяжести сформированы группы для проведения сравнительного анализа. Основная группа (44 пациентки с кровотечениями) была подразделена на четыре подгруппы: в 1-ю подгруппу вошло 8 (18,2%) пациенток с объемом кровопотери <750 мл — I степень кровопотери. Среднее значение скорости кровопотери в этой подгруппе — 15,5 мл/мин.

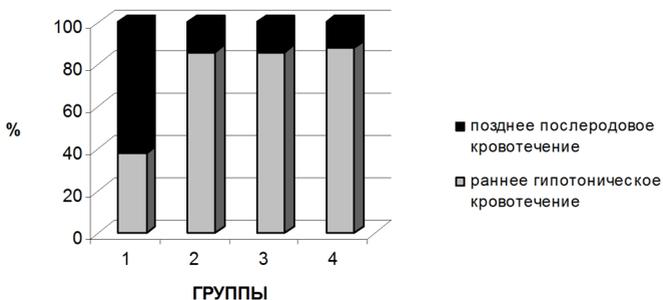
Вторую подгруппу составила 21 (47,7%) родильница с объемом кровопотери 750–1500 мл — II степень кровопотери. Среднее значение скорости кровопотери — 20,5 мл/мин.

В третью подгруппу были включены 7 (15,9%) пациенток, кровопотеря у которых составила 1500–2000 мл — III степень кровопотери. Среднее значение скорости кровопотери — 56,9 мл/мин.

Четвертая подгруппа включала 8 (18,2%) родильниц с кровопотерей >2000 мл — IV степень кровопотери. Среднее значение скорости кровопотери — 79,6 мл/мин.

Роды были первыми у 5 (62,5%) пациенток 1-й подгруппы, 13 (61,9%) рожениц 2-й подгруппы, 6 (85,7%) пациенток 3-й и 2 (25,0%) рожениц 4-й подгрупп. Повторными (2 и более) роды были у 3 (37,5%) пациенток 1-й подгруппы, 8 (38,1%) рожениц 2-й, у 1 (14,3%) пациентки 3-й и 6 (75,0%) рожениц 4-й подгрупп. Срочные роды отмечены у 6 (75,0%) пациенток 1-й подгруппы, 15 (71,4%) рожениц 2-й, 3 (42,9%) пациенток 3-й и 6 (75,0%) рожениц 4-й подгрупп. Преждевременные роды были у 2 (25,0%) пациенток 1-й подгруппы, 6 (28,6%) рожениц 2-й, у 4 (57,1%) пациенток 3-й и 2 (25,0%) рожениц 4-й подгрупп.

На рисунке представлен удельный вес случаев позднего и раннего послеродового кровотечения в группах.



**Рисунок — Удельный вес случаев позднего и раннего послеродового кровотечения в группах**

Анализ состояния пациенток 1-й подгруппы показал наличие акушерской и экстрагенитальной патологии у 100% беременных. Причиной кровотечения была гипотония матки, причем у 3 (37,5%) родильниц имело место раннее гипотоническое

кровотечение, у 5 (62,5%) — позднее послеродовое кровотечение, из них 1 женщина с гематометрой. Представленное процентное распределение, причины и объемы кровотечения указывают, что менее тяжелые кровотечения (I степень) обусловлены гипотонией матки на фоне имеющихся акушерских и экстрагенитальных заболеваний, в позднем послеродовом периоде, причем тяжесть состояния пациенток была обусловлена именно кровопотерей, сопутствующие заболевания являлись фоновыми и не влияли на течение и прогноз акушерского кровотечения.

Во 2-й подгруппе пациенток основной причиной кровотечения была также гипотония матки, которая развивалась на фоне акушерской и экстрагенитальной патологии, причем у 18 (85,7%) родильниц отмечено раннее гипотоническое кровотечение, у 3 (14,3%) — позднее послеродовое кровотечение, из них 1 женщина с гематомой влагалища. Предлежание плаценты, обусловившее раннее кровотечение, отмечено у 23,8% пациенток. Представленное распределение, сопутствующая патология, объем кровопотери указывают, что кровотечения II степени обусловлены двумя основными причинами: гипотонией матки и предлежанием плаценты, которые определяют в основном потерю крови в раннем послеродовом периоде. Сопутствующие заболевания также являлись фоновыми и не влияли на течение и прогноз акушерского кровотечения.

Причиной кровотечения у пациенток 3-й подгруппы были гипотония матки, предлежание плаценты, которые сочетались с экстрагенитальной и акушерской патологией, причем у 6 (85,7%) родильниц имело место раннее гипотоническое кровотечение. Скорость и объем кровопотери определили высокую частоту развития ДВС-синдрома (42,85%), только у 1 (14,3%) родильницы было позднее послеродовое кровотечение на фоне субинволюции матки.

В 4-й подгруппе имели место наиболее массивные и тяжелые кровотечения, причинами которых была гипотония матки и в 66,7% случаев предлежание и/или плотное прикрепление и приращение плаценты. В 7 (87,5%) случаях у родильниц отмечено раннее гипотоническое кровотечение, из них 1 имела геморрагический шок III степени, 2 — геморрагический шок II степени, ДВС-синдром, у 1 (12,5%) пациентки было позднее послеродовое кровотечение на фоне хронического ДВС-синдрома.

Для планирования организации помощи беременным и расчета потребности в трансфузиологических средах в РБ проведен анализ частоты акушерских кровотечений, числа родильниц, которым проводилось переливание крови и ее компонентов за 2012 г. Определена частота гистерэктомий как одного из критериев качества оказания акушерской, реанимационной и трансфузиологической помощи. Для расчета необходимости обеспечения учреждений здравоохранения I уровня отдельно приведен анализ случаев акушерских кровотечений по регионам РБ. Результаты приведены в таблице 1.

Анализ основных причин, определяющих уровень материнской и перинатальной смертности в РБ, показывает достаточно высокую частоту развития серьезных осложнений в виде акушерских кровотечений. Так, на 115073 родов в РБ в 2012 г. регистрируется 1746 случаев массивных акушерских кровотечений, что составляет 1,5% от числа всех родов. Из них около половины приходилось на кровотечения, обусловленные отслойкой плаценты, и в 50% случаев — в послеоперационном/послеродовом периоде.

Таблица 1 — Причины акушерских кровотечений, гемотрансфузиологическая помощь, сохранение репродуктивной функции у беременных при акушерских кровотечениях в РБ в 2012 г.

Область	Число родов (всего)	Кровотечение в связи с отслойкой плаценты		Кровотечение в послеродовом периоде		Число гистерэктомий		Число родильниц, которым проведено переливание крови и ее компонентов	
		абс.	на 100 родов	абс.	на 100 родов	абс.	на 100 родов	абс.	на 100 родов
I уровень Брестская	5251	51	1,0	93	1,8	2	0,0	69	1,3
I уровень Витебская	1706	15	0,9	13	0,8	0	0,0	13	0,8
I уровень Гомельская	1881	31	1,6	70	3,7	2	0,1	33	1,8
I уровень Гродненская	1575	6	0,4	10	0,6	0	0,0	59	3,7
I уровень Минская	6577	51	0,8	63	1,0	6	0,1	63	1,0
I уровень Могилевская	2270	27	1,2	35	1,5	1	0,0	41	1,8
<b>I уровень Республика Беларусь</b>	<b>19260</b>	181	0,9	284	1,5	11	0,1	278	1,4
<b>Всего по Республике Беларусь</b>	<b>115073</b>	868	0,8	878	0,8	121	0,1	2005	1,7
<b>% I уровня от общего по Республике</b>	<b>16,7</b>	20,9		32,3		9,1		13,9	

На I уровне оказания медицинской помощи беременным наблюдались 20,9% кровотечений в связи с отслойкой плаценты и 32,3% кровотечений — в послеродовом периоде. Выявленная высокая частота акушерских кровотечений у пациенток без факторов риска (I уровень) диктует необходимость организации помощи при кровотечении в полном объеме на всех уровнях оказания медпомощи беременным, роженицам и родильницам. Неудовлетворительным является факт высокой доли операции гистерэктомии для остановки массивного кровотечения. Удаление матки сопряжено с утратой репродуктивной функции, ухудшением общего состояния здоровья женщин и отрицательно влияет на демографические показатели государства. В 2012 г. по поводу кровотечений выполнена 121 операция гистерэктомии, что составляет 7% от числа всех акушерских кровотечений. Дана оценка качества оказания помощи беременным с данной патологией. Критерии включения в исследование: потеря крови со скоростью более 150 мл/мин, не менее 50% ОЦК в те-

чение 3 ч, объем кровопотери — 1500–2000 мл, потребность более чем в 10 дозах эритроцит-содержащей среды в течение 24 ч, уменьшение гематокрита на 10% и гемодинамические нарушения. Возмещение кровопотери, интенсивная терапия, хирургическая тактика осуществлялись в соответствии с действующими в Республике Беларусь протоколами оказания медицинской помощи беременным, роженицам и родильницам, анестезиолого-реанимационной и трансфузиологической помощи. Анализ эффективности оказания медицинской помощи проводился по результатам лечения пациенток с массивными кровотечениями. При оценке эффективности лечения данных пациенток учитывались следующие показатели: летальность, количество койко-дней в отделении реанимации, количество койко-дней после родоразрешения и общее количество койко-дней, частота осложнений инфузионно-трансфузионной терапии, анестезии и интенсивной терапии, сохранение репродуктивной функции. Результаты лечения приведены в таблице 2.

Таблица 2 — Результаты лечения пациенток с массивными акушерскими кровотечениями в ГУ РНПЦ «Мать и дитя» за период 2008–2012 гг.

Показатель	Пациенты с массивными акушерскими кровотечениями (n = 44)
Летальность (n%)	0
Кол-во койко-дней в ОИТР, сут	8,0±0,9
Кол-во койко-дней после родоразрешения, сут	18,0±2,1
Общее кол-во койко-дней в стационаре, сут	28,0±3,0
Кол-во осложнений (хирургические, анестезиолого-реанимационные), n (%)	13 (28,3)
Осложнения инфузионно-трансфузионной терапии, n (%)	12 (26,1)
Гистерэктомии, n (%)	6 (13%)

Анализ результатов лечения акушерских пациентов с массивными акушерскими кровотечениями показывает отсутствие летальности при оказании высокотехнологичной помощи в специализированном стационаре за исследуемый период времени. Вместе с тем отмечается высокая частота развития осложнений при ведении данных пациенток. Так, частота осложнений, связанных с ошибками инфузионно-трансфузионной терапии, в исследуемой группе составила 26,1%. Здесь преобладали синдромы анемии, коагулопатии различного генеза, гипофибриногенемии, аллергические и пирогенные реакции на препараты крови, повреждения легких, связанные с массивной трансфузией, воздействие цитрата. Осложнения, связанные с хирургическим вмешательством, проведением анестезиологического обеспечения и интенсивной терапии в отделении реанимации, отмечены в 28,3% случаев. Основную массу осложнений составили ошибки при составлении программы инфузионно-трансфузионной терапии в послеоперационном периоде, приведшие к нарушениям водно-электролитного баланса, кислотно-основного состояния, ухудшению функции почек, сердечно-сосудистой, пищеварительной и дыхатель-

ной систем. Операции гистерэктомии (утрата репродуктивной функции) выполнены 6(13%) пациенткам как условие прекращения акушерского кровотечения и сохранение жизни. Тяжесть состояния и установленные ошибки в ведении данного контингента пациенток обусловили необходимость длительного стационарного лечения при развитии акушерских кровотечений. Так, общая продолжительность пребывания пациентов в стационаре составила 28,0 сут, из них 18,0 сут пациенты получали лечение после эпизода кровотечения, длительность интенсивной терапии в отделении реанимации до стабилизации состояния и коррекции всех критических нарушений составила 8,0 сут.

**Заключение.** Проблема акушерских кровотечений продолжает оставаться актуальной в настоящее время. Для улучшения качества помощи и повышения безопасности родоразрешения пациенток необходима стандартизация оценки объема и степени кровопотери, организация акушерской, анестезиолого-реанимационной и трансфузиологической помощи. Эффективное лечение кровопотери, использование современных хирургических методов коррекции гемостаза и протоколов интенсивной терапии в соответствии с ведущими патологическими синдромами может уменьшить количество осложнений, сохранить репродуктивное здоровье, улучшить демографические показатели и обеспечить значительный экономический эффект.

#### Литература

1. Методы сбережения крови в акушерско-гинекологической клинике / В.И. Кулаков [и др.] // Бескровная хирургия на пороге XXI века. — М., 2000. — С. 101–107.
2. Жибурт, Е.Б. Совершенствование лабораторной диагностики в службе крови / Е.Б. Жибурт // Трансфузиология. — 2005. — № 2. — С. 100–105.
3. Богомазова, И.В. Восполнение интраоперационной кровопотери при абдоминальной гистерэктомии: автореф. дис. ... канд. мед. наук / И.В. Богомазова. — М., 2004. — 27 с.
4. Критская, О.А. Гематология и трансфузиология / О.А. Критская, В.А. Елыкомов // Сибир. мед. журн. — 2013. — Т. 28, № 1.
5. Krueer, R.M. Colloids in the intensive care unit / R.M. Krueer, C.R. Ensor. // Am. J. Health-System Pharm. — 2012. — Vol. 69. — P. 1635.
6. Буланов, А.Ю. Инфузионная терапия: современное состояние, проблемы, перспективы / А.Ю. Буланов // Вестн. службы крови России. — 2005. — № 4.

#### CAUSES AND STRUCTURE OBSTETRIC HEMORRHAGE

*Kurlovich I.V.<sup>1</sup>, Rimashevskij V.V.<sup>2</sup>, Dashkevich E.V.<sup>3</sup>, Zubovskaya E.T.<sup>1</sup>,  
Mitroshenko I.V.<sup>1</sup>, Beluga M.V.<sup>1</sup>, Gribok A.P.<sup>1</sup>, Demidova R.N.<sup>1</sup>*

<sup>1</sup>*The Republican Scientific and Practical Centre "Mother and Child", Minsk;*

<sup>2</sup>*Belarusian Medical Academy of Post-Graduate Education, Minsk;*

<sup>3</sup>*Republican Scientific & Practical Centre for Transfusion & Medical Biotechnology, Minsk,  
Belarus*

In order to determine the level of significance of the problem of massive obstetric hemorrhage in the regions and organizations planning obstetric, anesthesia and resuscitation transfuziologicheskoy assistance in Belarus used to study the incidence, causes and outcomes of pregnancy and childbirth in women with massive obstetric hemorrhage. The use of transfusion media with obstetric pathology reaches 30%, and the

adequacy of therapy determines the level of maternal mortality, complications, access to reproductive health for women and has a direct impact on the demographic security.

**Keywords:** obstetric hemorrhage, replacement transfusion therapy.

Поступила 22.10.2014

## СОСТОЯНИЕ СИСТЕМЫ ГЕМОСТАЗА У БЕРЕМЕННЫХ С ВРОЖДЕННЫМИ ПОРОКАМИ СЕРДЦА

*Курлович И.В., Zubовская Е.Т., Митрошенко И.В.,  
Ильич И.Г., Белуга М.В., Юркевич Т.Ю., Демидова Р.Н.*

*РНПЦ «Мать и дитя», Минск, Беларусь*

**Реферат.** На основании углубленного изучения системы гемостаза у беременных пациенток с врожденными пороками сердца показано, что физиологические изменения системы гемостаза, связанные с гестацией, усугубляются нарушениями. Повышенный риск тромбоземболических осложнений во время беременности и после родов требует профилактического применения низкомолекулярных гепаринов с целью поддержания нормокоагуляции и снижения риска развития тромбоземболических осложнений.

**Ключевые слова:** беременность, роды, врожденные пороки сердца, система гемостаза, агрегация.

Введение. Прогресс и успехи медицинской науки и практики, совершенствование диагностики и оказания медицинской помощи пациентам с врожденными пороками сердца, а также разработка новых методов в лечении сердечной недостаточности, хирургическая коррекция врожденных пороков сердца позволили значительному числу женщин познать радость материнства. Выживаемость пациенток с врожденными пороками сердца (ВПС) значительно выросла за последние десятилетия благодаря совершенствованию ранней ультразвуковой диагностики и достижениям современной кардиохирургии [1, 2]. Беременные с ВПС представляют собой весьма неоднородную группу пациентов с различными по гемодинамическим характеристикам и степени хирургической коррекции пороками [3, 4, 6]. Разработка индивидуальной тактики ведения беременности и определения потенциальной возможности вынашивания ребенка является мультидисциплинарной проблемой, поскольку сочетание беременности и сердечно-сосудистой патологии у матери представляет опасность как для матери, так и для плода в связи с высоким риском развития акушерских, перинатальных и соматических осложнений [5, 7].

Как показали исследования последних лет, тромбоземболические осложнения связаны с развитием синдрома хронического диссеминированного внутрисосудистого свертывания крови. Таким образом, тромбофилическое состояние во время беременности, на фоне которого и возникают тромботические осложнения, обусловлено сочетанием физиологической гиперкоагуляции в этот период и гемодинамических расстройств [8].

Повышение агрегационных свойств тромбоцитов является ведущим фактором в генезе нарушений микроциркуляторного звена гемостаза. Нарушения функции тромбоцитов наблюдаются при различных наследственных и приобретенных забо-

леваниях, в т. ч. и при заболеваниях сердечно-сосудистой системы. Определение активности тромбоцитов позволяет объективно оценить риск формирования первичного тромбоцитарного тромба. Эти функциональные изменения тромбоцитов приводят к характерным типам агрегатограмм. При изучении агрегации тромбоцитов оценивают качественные (типы агрегатограмм) и количественные (интенсивность агрегации) характеристики функциональных свойств тромбоцитов [9]. Агрегация тромбоцитов может быть необратимая, двухфазная или обратимая. Об интенсивности агрегации тромбоцитов судят по степени агрегации (максимальная агрегация).

Наряду с тромбоцитами эритроциты играют немаловажную роль в гемокоагуляции. Одним из важных свойств клеток является их способность к агрегации и образованию «монетных столбиков» в микрососудах. Образующиеся агрегаты эритроцитов уменьшают просвет сосудов, изменяют реологические свойства крови, способствуют гипоксии тканей. Нарушение функции эритроцитов встречается при артериальной гипертензии, атеросклерозе, эндоартериитах, сахарном диабете, тромбоэмболической болезни, пороках сердца, у беременных и др. Активация процесса гемокоагуляции за счет высвобождения эритроцитарных факторов свертывания крови является фактором риска развития тромбоэмболических состояний.

**Цель работы** — оценка состояния системы гемостаза у беременных с врожденными пороками сердца.

**Материал и методы.** В исследование были включены 36 пациенток с врожденными пороками сердца, наблюдавшиеся в динамике беременности на основных этапах критического изменения внутрисердечной и системной гемодинамики: до 12 недель гестации (5 женщин), 18–22 недели (12 женщин), 28–32 недели (19 женщин). Возраст беременных варьировал от 18 до 39 лет, медиана возраста составила 26 лет (95% ДИ: 24,6–28,0).

Структура врожденных пороков была следующей: дефект межпредсердной перегородки (ДМПП) встречался у 11 (30,6%) пациенток, дефект межжелудочковой перегородки (ДМЖП) — у 4 (11,1%), открытый артериальный проток (ОАП) — у 4 (11,1%), стеноз устья легочной артерии (СУЛА) — у 3 (8,3%), бicuspidальный аортальный клапан (БАК) и другие пороки аортального клапана (АК) — у 6 (16,7%), тетрада Фалло — у 1 (2,8%), коарктация аорты — у 1 (2,8%), другие сложные и сочетанные пороки — у 6 (16,7%) беременных. Оперативное лечение порока до беременности было выполнено у 12 пациенток (33,3%).

Легочная гипертензия (ЛГ) осложняла течение заболевания у 8 пациенток (22,2%), причем у 3 (8,3%) из них в анамнезе была произведена хирургическая коррекция порока.

При оценке беременных обеих групп не получено достоверных различий по возрасту, месту жительства (городские и сельские жительницы), индексу массы тела до беременности ( $p > 0,05$ ).

Во всех случаях диагноз ВПС был подтвержден с помощью эхокардиографического исследования, все пациентки были проконсультированы кардиологом и/или кардиохирургом. С целью профилактики тромбоэмболических осложнений применялось подкожное введение низкомолекулярных гепаринов в стандартных дозировках.

Таблица 1 — Паритет беременности и родов у женщин с ВПС

Паритет беременности, Ме (95% ДИ)	1,0 (1,22–1,65)
Паритет родов, Ме (95% ДИ)	2,0 (1,50–2,36)
Количество первобеременных, n (%)	13 (43,3%)
Количество первородящих, n (%)	21 (70,0%)

Примечание — Ме — медиана; 95% ДИ — 95% доверительный интервал.

Лабораторное обследование включало основные базисные тесты коагулограммы — активированное частичное тромбопластиновое (парциальное) время (АЧТВ, АПТВ), протромбиновое время (ПВ), международное нормализованное отношение (МНО), протромбиновый показатель по Квику, а также количество Д-димера, анти-тромбина III, растворимых комплексов мономеров фибрина (РКМФ), анти-Ха фактор и тех-полимер тест.

Агрегационная способность тромбоцитов изучена с применением в качестве индукторов стимуляции тромбоцитов раствора аденозиндифосфата (0,5 и 1,5 мкмоль/л), адреналина (5,0 мкмоль/л) и коллагена (20 мкмоль/л). Агрегационную функцию эритроцитов оценивали с использованием раствора адреналина.

Для изучения функционального состояния биомембран клеток организма выбрали мембраны эритроцитов (Колмаков В.Н., Радченко В.Г., 1982). Принцип метода заключается в том, что внесение эритроцитов в различные смеси изотонических растворов мочевины и хлорида натрия приводит к нарушению их устойчивости в зависимости от состояния мембран клеток.

Статистическая оценка данных проводилась с использованием методов описательной статистики.

**Результаты и их обсуждение.** При изучении тестов коагулограммы у наблюдаемых нами беременных, получающих низкомолекулярные гепарины в профилактической дозировке, значительных отклонений в показателях коагулограммы не выявлено.

Полученные результаты исследования показателей гемостаза у женщин с ВПС в динамике беременности представлены в таблице 2.

Таблица 2 — Показатели гемостаза у женщин с ВПС в динамике беременности

Показатели	Триместры беременности		
	I (M±m)	II (M±m)	III (M±m)
АЧТВ, с	27,08±0,80	29,19±0,60	28,64±0,70
ПВ, с	13,92±0,60	13,8±0,40	12,8±1,10
АФПК, %	98,18±9,30	101,69±6,0*	120,96±5,0**
МНО	1,024±0,10	0,990±0,10	0,91±0
ТВ, с	14,7±2,9	15,26±1,8	14,5±0,20
Фибриноген, г/л	4,3±0,5	4,96±0,5	5,04±0,2
Д-димер, нг/мл	216±12,69	304,4±17,9*	398±12,8**
РКМФ, мг/100 мл	6,1±0,8	6,9±1,0	6,4±0,5
АтIII, %	94,2±4,5	96,02±2,8	97,6±2,7

Примечание — \*P<0,05; \*\*P<0,001.

АЧТВ и ТВ находились в пределах нормативных величин и составили 25,5–35,7 с. Протромбиновое время у беременных в III триместре имело тенденцию к укорочению (25,1 с). Показатель МНО не изменялся по триместрам и составил  $1,02 \pm 0,10$ ;  $0,99 \pm 0,10$  и  $0,91 \pm 0,10$  соответственно.

Определение протромбинового показателя по Квику позволяет оценить активность факторов протромбинового комплекса (АФПК). Выявлено, что АФПК значительно увеличилась как во II ( $P < 0,05$ ), так и особенно в III ( $P < 0,001$ ) триместрах беременности. Полученные результаты являются доказательством того, что с увеличением сроков беременности происходит количественное повышение концентрации плазменных факторов протромбинового комплекса, а именно II, V, VII, X [8].

Количество фибриногена имело тенденцию к увеличению во II и III триместре беременности. Содержание РКМФ превышало нормативный показатель ( $4,0 \text{ нг}/100 \text{ мл}$ ), что характерно для беременных, однако в триместрах беременности колебание уровня РКМФ было незначительным.

Уровень Д-димера на протяжении всей беременности не превышал нормальных значений, однако его количество с увеличением сроков гестации повышалось. Выявлена достоверная разница в уровне Д-димера во II ( $304,4 \pm 17,9 \text{ нг}/\text{мл}$ ,  $P < 0,05$ ) и III ( $398 \pm 12,8 \text{ нг}/\text{мл}$ ,  $P < 0,01$ ) триместрах в сравнении с I триместром ( $216 \pm 12,69 \text{ нг}/\text{мл}$ ).

Данные результаты могут свидетельствовать о том, что по мере увеличения срока беременности, начиная со II триместра, происходит повышение активности свертывающей способности крови. Эти изменения присущи нормальному гестационному процессу и их следует рассматривать как адаптационную реакцию организма к данному физиологическому состоянию. Ингибиторная активность процесса свертывания крови на 75–80% обеспечивается антитромбином III. Физиологическое действие Ат III у беременных с повышенным коагуляционным потенциалом заключается в уравнивании процессов активации свертывания крови и предупреждении внутрисосудистого тромбообразования. Активность Ат III у беременных сохранялась на одинаковом уровне, как в I, так и во II и III триместрах беременности.

Исследованная нами агрегационная функция тромбоцитов (АФТ) представлена в таблице 3. У 42,9% обследованных обнаружена гиперактивность тромбоцитов, причем наиболее высокой оказалась максимальная агрегация у беременных на коллагеновый индуктор. Тромбоцитарные адаптивные реакции при беременности проявляются раньше, чем увеличение синтеза факторов свертывания крови. Укорочение скорости и снижение степени агрегации тромбоцитов на АДФ и адреналин отмечено у 25,7% беременных, что можно связать с применением низкомолекулярного гепарина в дозе 5000 Ед/мл. Угнетение вторичной агрегации тромбоцитов при субмаксимальной концентрации индуктора АДФ и адреналина обусловлено неспецифическим связыванием гепарина с белками гликопротеинами, фактором 4 тромбоцитов и фактором Виллебранда.

В таблице 3 представлены усредненные данные результатов АФТ. Она сохранялась на одинаковом уровне на всем протяжении гестационного периода, однако, имелась тенденция к повышению максимальной агрегационной способности тромбоцитов в III триместре беременности на субпороговую концентрацию индуктора АДФ ( $1,5 \text{ мкмоль}/\text{л}$ ) и коллаген.

Таблица 3 — Степень агрегации тромбоцитов у женщин с ВПС в динамике беременности, %

Индукторы агрегации	Триместры беременности		
	I (M±m)	II (M±m)	III (M±m)
АДФ 0,5 мкмоль/л, 6%	30,66±11,9	25,29±6,0	28,04±4,9
АДФ 1,5 мкмоль/л	40,16±4,3	38,45±7,8	49,10±5,0
Коллаген 20 мкмоль/л	74,03±10,4	60,64±10,3	71,125±5,5
Адреналин 5,0 мкмоль/л	50,68±6,8	64,35±6,6	64,20±6,1

Агрегационная функция эритроцитов изучена под влиянием индуктора адреналина. Существенной разницы в показателях агрегатограмм эритроцитов у беременных по триместрам не установлено. У беременных в I триместре максимальная агрегация клеток составила 57,76±8,61%, во II — 60,72±6,06% и в III — 55,71±6,83%. Однако максимальное повышение агрегационной способности эритроцитов выше средней величины (60,2–70,8%) обнаружено у 40% женщин в I триместре, у 41,6% — во II и у 21,09% беременных — в III триместре.

Фибриноген является конечным субстратом процесса свертывания крови. Известны варианты этого белка в организме — фосфорилированный, сульфатированный, гликозилированный и др. Различные варианты фибриногена могут различаться по их роли в атерогенезе. У 30 женщин изучено состояние конечного этапа процесса свертывания крови с помощью наборов «Тех-Полимер тест». Замедление полимеризации фибрин-мономера обнаружены у 10% беременных, что свидетельствует о дисфибриногемии у женщин с ВПС. Ускорение полимеризации фибрин-мономера выявлены у 23,3% женщин. Ускоренное превращения фибриногена в фибрин указывает на склонность к внутрисосудистому свертыванию крови.

Благодаря способности мочевины быстро диффундировать через клеточную мембрану эритроцитов, в них создается повышенное осмотическое давление, способное привести к разрушению форменных элементов крови. Степень гемолиза, пропорциональную проницаемости мембран данной популяции эритроцитов, выражают в процентах оптической плотности. Оказалось, что проницаемость эритроцитарных мембран (ПЭМ) у беременных, получающих профилактически фрагмин, нарушается лишь в верхней части кривой (6-я пробирка) и составила 37,16±4,08% в I триместре, 49,47±5,87% — во II и 47,93±5,87% — в III триместре.

**Заключение.** Физиологические изменения системы гемостаза, связанные с гестацией, у пациенток с врожденными пороками сердца усугубляются нарушениями гемодинамики, что приводит к повышенному риску тромбоэмболических осложнений во время беременности и после родов. Профилактическое применение НМГ во время беременности у пациенток с ВПС поддерживает систему гемостаза в нормокоагуляции, снижает риск развития тромбоэмболических осложнений.

#### Литература

1. Congenital heart disease in pregnancy / С.Е. Head [et al.] // Postgrad. Med. J. — 2005. — Vol. 81. — P. 292–298.
2. Pregnancy outcomes in women with congenital heart disease / P. Khairy [et al.] // Circulation. — 2006. — Vol. 113. — P. 517–524.

3. Prospective multicenter study of pregnancy outcomes in women with heart disease / S.C. Siu [et al.] // *Circulation*. — 2001. — Vol. 104. — P. 515–521.
4. Stout, K. Pregnancy in women with congenital heart disease: the importance of evaluation and counseling / K. Stout // *Heart*. — 2005. — Vol. 91. — P. 713–714.
5. Risk factors and risk index of cardiac events in pregnant women with heart disease / H. Liu [et al.] // *Chin. Med. J.* — 2012. — Vol. 125. — P. 3410–3415.
6. Cardiopulmonary variables during exercise predict pregnancy outcome in women with congenital heart disease / H. Ohuchi [et al.] // *Circulation*. — 2013. — Vol. 77. — P. 470–476.
7. Reproductive and contraceptive counseling received by adult woman with congenital heart disease: a risk-based analysis / A. Hinze [et al.] // *Congenit. Heart Dis.* — 2013. — Vol. 8. — P. 20–31.
8. Колмаков, В.Н. Значение определения проницаемости эритроцитарных мембран в диагностике хронических заболеваний печени / В.Н. Колмаков, В.Г. Радченко // *Терапевт. арх.* — 1982. — № 2. — С. 59–62.
9. Макацария, А.Д. Тромбозы и тромбэмболии в акушерско-гинекологической практике. Молекулярно-генетические механизмы и стратегии профилактики тромбэмболических осложнений: рук. для врачей / А.Д. Макацария, В.О. Бицадзе, С.В. Акиншина. — М., 2007. — 1064 с.

## HEMOSTASIS IN PREGNANT WOMEN WITH CONGENITAL HEART DISEASE

*Kurlovich I.V., Zubovskaja E.T., Mitroshenko I.V.,  
Ilyich I.G., Bialuha M.V., Yurkevich T.Y., Demidova R.N.*

*The Republican Scientific and Practical Centre "Mother and Child", Minsk, Belarus*

The analysis of changes in hemostasis during pregnancy in women with congenital heart disease was carried out. The risk factors that complicate pregnancy and affect the prognosis were defined. The prescription of LWH is expected to reduce thromboembolic complications.

**Keywords:** pregnancy, delivery, congenital heart disease, hemostasis, aggregation.

Поступила 18.11.2014

## ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ РАЗРАБОТКА ПАРАМЕТРОВ ЛАЗЕРНОГО ИЗЛУЧЕНИЯ *IN VITRO* ДЛЯ ФЕТОСКОПИЧЕСКОЙ КОРРЕКЦИИ ФЕТО-ФЕТАЛЬНОГО ТРАНСФУЗИОННОГО СИНДРОМА ПРИ МОНОХОРИАЛЬНОЙ ДВОЙНЕ

*Ляндрес И.Г.<sup>1</sup>, Семенчук В.Л.<sup>2</sup>, Швед И.А.<sup>3</sup>, Клецкий С.К.<sup>4</sup>*

<sup>1</sup>Белорусская медицинская академия последипломного образования, научно-технический центр «Лазеры в экологии, медицине, технологии» БелОМО, Минск;

<sup>2</sup>РНПЦ «Мать и дитя», Минск;

<sup>3</sup>Научно исследовательская лаборатория, УО «Белорусская медицинская академия последипломного образования», Минск;

<sup>4</sup>Городское клиническое патологоанатомическое бюро, Минск, Беларусь

**Реферат.** С целью разработки параметров лазерного излучения для фетоскопической коррекции фето-фетального трансфузионного синдрома при монохориальной двойне *in vitro* смоделировано проведение фетоскопической лазерной коагуляции плацентарных сосудов в условиях, близких к клиническим, с использовани-

ем полупроводниковых хирургических лазеров с длиной волны 810 и 940 нм («Диолаз-810» и «Диолаз-940») производства НТЦ «ЛЭМТ» (Беларусь) и твердотельного неодимового лазера «Фотэк ЛК 50» с длиной волны 1064 нм (ЗАО «Фотэк», Беларусь). Выполнена сравнительная оценка морфологических изменений в тканях и сосудах при различной длине волны, мощности излучения, времени экспозиции и методов воздействия (контактного и неконтактного). Излучение с длиной волны 1064 нм, экспозицией 20 с неконтактным методом, мощностью 50 Вт и излучение с длиной волны 940 нм, мощностью 30 Вт, экспозицией 20 с в непрерывном режиме можно рекомендовать для проведения фетоскопической лазерной коррекции ФФТС.

**Ключевые слова:** лазерная коагуляция, фето-фетальный трансфузионный синдром.

**Введение.** В настоящее время наиболее эффективным методом внутриутробной коррекции фето-фетального трансфузионного синдрома (ФФТС) при монохориальной двойне является фетоскопическая лазерная коагуляция плацентарных анастомозов (ФЛПКА) с целью разобщения сосудистых систем плода–донора и плода–реципиента [1, 2, 4]. Особенностью технологии ФЛПКА при ФФТС является ее проведение в жидкой среде (амниотическая жидкость) на тканях с большим содержанием жидкости и обильным кровоснабжением (плацента). Диаметр плацентарных анастомозов достигает 3 мм.

При выборе длины волны и параметров лазерного излучения следует исходить из характера их взаимодействия с основными хромофорами — оксигемоглобином, водой и меланином. Гемоглобинспецифичное лазерное излучение (оптический диапазон 810–1064 нм) преимущественно поглощается оксигемоглобином; водоспецифичное (1470–1550 нм) — водой [3].

Очевидно, что для ВЛК ФФТС следует использовать гемоглобинспецифичный диапазон длин волн.

В доступных публикациях нет данных, обосновывающих применение оптимальных параметров лазерного излучения для фетоскопической лазерной коагуляции анастомозов плаценты при ФФТС.

**Цель работы** — в эксперименте *in vitro* смоделировать проведение ВЛК ФФТС в условиях, близких к клиническим, с использованием полупроводниковых хирургических лазеров с длиной волны 810 и 940 нм («Диолаз-810» и «Диолаз-940») производства НТЦ «ЛЭМТ» (Беларусь) и твердотельного неодимового лазера «Фотэк ЛК 50» с длиной волны 1064 нм (ЗАО «Фотэк», Беларусь).

Сравнительная оценка эффективности определялась критериями морфологических изменений в тканях и сосудах при различной длине волны, мощности излучения, времени экспозиции и методов воздействия (контактного и неконтактного).

**Материал и методы.** Прежде чем приступить к использованию лазера для фетоскопической лазерной коагуляции плацентарных анастомозов при ФФТС, нами было проведено экспериментальное исследование.

Первый этап заключался в следующем: неодимовым лазером «ФОТЭК ЛК 50» с длиной волны 1064 и 1032 нм, мощностью 20, 30, 50 Вт в импульсном режиме, частотой 50 Гц неконтактным методом воздействовали на сосуды плаценты, помещенной в лоток с водой с температурой 24°C, и выполняли их коагуляцию. Измеряли температуру воды после коагуляции, определяли площадь зоны коагуляции сосудов и степень их сужения путем рассечения. При неконтактном режиме воздей-

ствия с мощностью 50 Вт и экспозицией 40 с наблюдали повышение температуры воды на 3°C рядом с сосудом. При мощности 50 Вт и экспозиции 20 с температура воды в зоне лазерного воздействия не менялась. Данные параметры приняли за оптимальные и применили на практике во избежание неблагоприятного теплового эффекта на плоды.

На начальном этапе освоения методики ФЛПКА в клинике в 1 (3%) случае из 32 имело место осложнение, связанное с перфорацией сосуда и экстравазацией. Кровотечение было остановлено путем коагуляции тканей вокруг сосуда и его стенки.

В связи с этим проведен второй этап исследований, целью которых являлось обоснование эффективных параметров его излучения неодимового лазера «ФОТЭК ЛК 50» и оценка его коагуляционной способности в сравнении с другими длинами волн гемоглобинпоглощаемой гармоник («Диолаз-810» и «Диолаз-940»). В эксперименте использовалась лазерная аппаратура, разрешенная к применению в учреждениях здравоохранения республики.

В первой серии опытов проводили коагуляцию сосудов плаценты в ГУ «РНПЦ «Мать и дитя»). Плаценты с полнокровными сосудами помещались в лоток с уровнем воды над ее поверхностью до 4 см и выполняли коагуляцию сосудов диаметром до 3 мм с помощью аппарата «Фотэк ЛК 50» контактным или неконтактным методом, мощностью 20, 30, 50 Вт, экспозицией 10, 15, 20 с, частотой 50 Гц. При контактной методике (мощность 20 Вт) наступал разрыв сосуда с экстравазацией, после чего данный метод не использовали.

Вторая и третья серии опытов неконтактным методом проводились в лаборатории лазерных систем УП «НТЦ «ЛЭМТ»» БелОМО: коагуляцию выполняли контактным и неконтактным методами с использованием излучения с длиной волны 810 нм («Диолаз 810») с мощностью 15, 20, 30 Вт, экспозицией 10, 15, 20 с в непрерывном режиме.

В третьей серии аналогичное исследование проводилось воздействием излучения лазера с длиной волны 940 нм («Диолаз 940»), с мощностью 15, 20, 30 Вт, экспозицией 10, 15, 20 с. в непрерывном режиме.

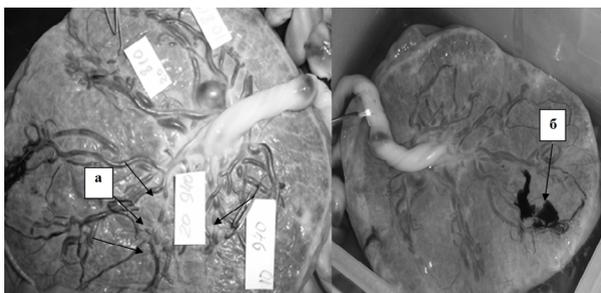
Морфологические исследования и изготовление микрофотографий проводились с помощью световых микроскопов «Axio Imager Zeiss» (Германия) и «Leica» DMLS (Германия) в научно-исследовательской лаборатории УО «Белорусская медицинская академия последипломного образования».

**Результаты и их обсуждение.** В первой серии опытов коагуляционный эффект наблюдали при мощности 50 Вт, экспозиции 20 с неконтактным методом.

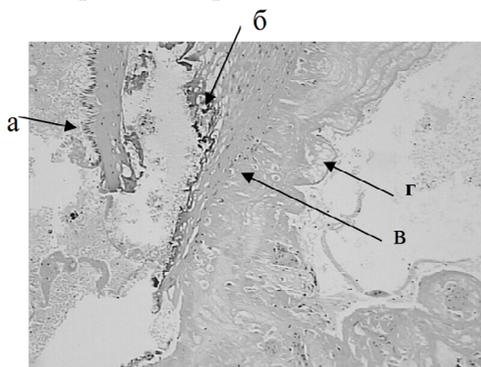
Макропрепараты плацент после воздействия лазерного излучения контактным и неконтактным методами представлены на рисунке 1.

При неконтактном методе лазерного воздействия наблюдали коагуляцию сосуда с изменением цвета до сероватого и сужением его просвета, что показано на рисунке 1а и обозначено стрелками.

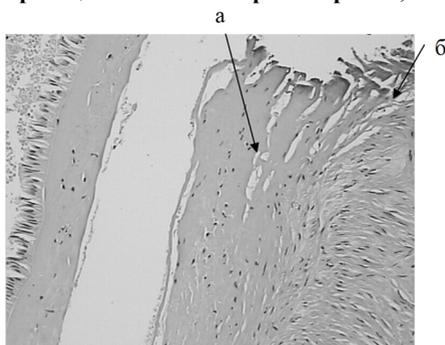
При воздействии лазерным излучением контактным методом зарегистрирована обширная зона лазерного повреждения, которая представлена на рисунках 1б и 2А–Б с vaporизацией амниона и хориальной пластинки по всей ее толще с формированием объемного «дефекта» с распространенным кровоизлиянием в области дефекта, включая полость с сегментами коагулированной ткани среди эритроцитов.



**Рисунок 1 — Макропрепарат плаценты при неконтактном (а) и контактном (б) методах воздействия: а — места коагуляции, обозначены стрелками; б — зона экстравазации при контактном методе воздействия**



**Рисунок 2А — Сегмент очага лазерного повреждения. ×100: а — очаг лазерного повреждения; б — зона vaporизации; в — перифокальная зона с vaporизацией клеток и ворсин хориона; г — ворсины**



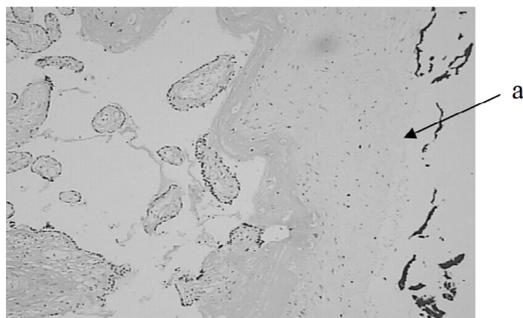
**Рисунок 2Б — Перифокальная зона. ×200: а — перифокальная зона ворсин; б — сегмент очага лазерного повреждения**

Перифокально в краевых отделах хориальной пластинки наблюдались коагуляция и продольное протяженное расслоение хориальной пластинки с массивным кровоизлиянием в сформированный просвет; частичная вапоризация клеток и волокнистого компонента (истончение, фрагментация и вапоризация волокон) стенки артерии со стенозированием просвета.

Таким образом, при контактном методе воздействия лазерным излучением на стенку сосуда, начиная с мощности 10 Вт, при использовании каждого из аппаратов наблюдали глубокие деструктивные изменения и разрушение стенки сосуда с распространенными кровоизлияниями, вследствие чего данный метод не применим для технологии внутриутробной лазерной коррекции ФФТС.

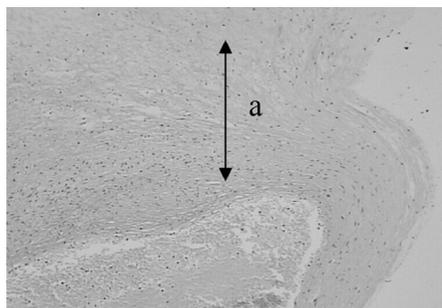
При воздействии лазерным излучением контактном методом имело место повреждение сосуда на 1-й с с экстравазацией, что показано на рисунке 1Б, и в последующих экспериментах его не использовали.

На рисунках 3–5 представлена морфологическая картина очага лазерного повреждения (ЛП) неконтактным методом.



**Рисунок 3 — Очаг лазерного повреждения  $\times 100$ : а — зона лазерного повреждения**

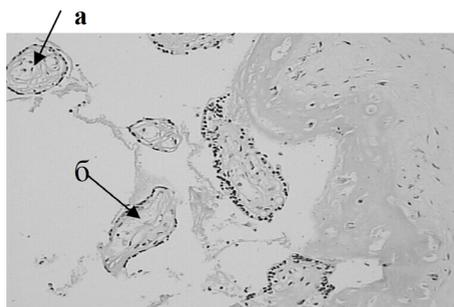
На рисунке 4 представлены перифокальные изменения: частичная вапоризация клеток и волокнистых структур артерии (адвентиции, меди, и сегментарно — интимы).



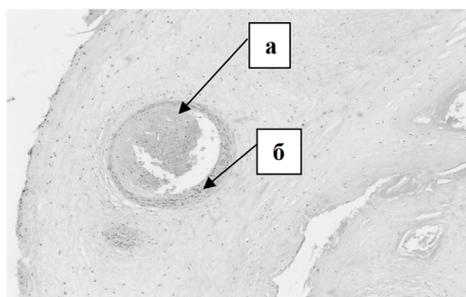
**Рисунок 4 — Перифокальная зона (ПЗ): а —  $\times 100$**

В очаге лазерного повреждения наблюдали деструктивную зону, представленную на рисунке 5, занимающую 1/3 толщины хориальной пластинки с вапоризаци-

ей и формированием полиморфных и преимущественно мелких вапоризационных полостей во внутреннем слое хориальной пластинки и субхориальном слое фибриноида. Артерии в зоне лазерного повреждения отсутствовали.



**Рисунок 5 — Деструктивная зона;  $\times 200$ :  
а — вапоризация артериол ворсин; б — вапоризация клеток стромы  
и сегментов хориального эпителия**

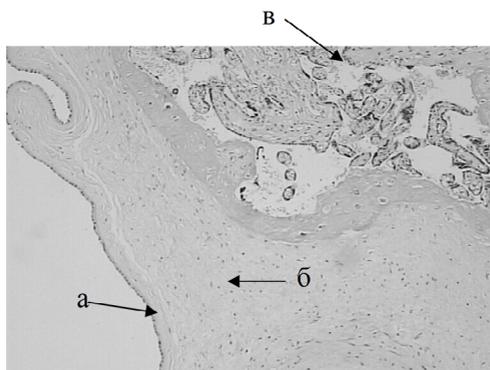


**Рисунок 6 — Зона коагуляции сосуда в хориальной пластинке.  
Окраска гематоксилином и эозином. Ув. 32: а — фибриновые тромбы  
в сосудах хориальной пластинки; б — очаговое утолщение интимы сосуда**

Таким образом, при воздействии лазерным излучением с длиной волны 1064 нм, мощностью 50 Вт, экспозицией 20 с неконтактным методом эффект лазерной коагуляции сосуда был особенно выражен. В зоне коагуляции имело место очаговое утолщение интимы сосудов с их сужением и образованием фибриновых тромбов в сосудах хориальной пластинки, что показано на рисунке 5.

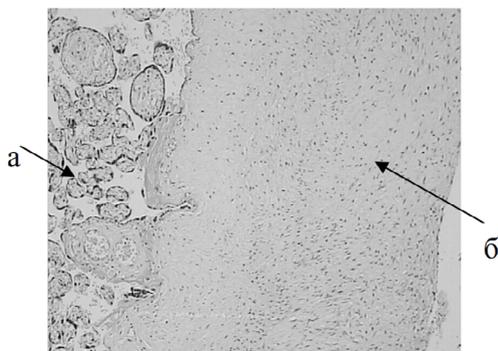
Во второй серии опытов коагуляцию сосудов плаценты выполняли воздействием лазерного излучения с длиной волны 810 нм («Диолаз 810»). При использовании неконтактного воздействия лазерным излучением с длиной волны 810 нм, параметрами времени 10–20 с и мощности 15–20 Вт признаков лазерного повреждения ткани плаценты и облитерации сосудов не выявлено.

Морфологические изменения в плаценте после воздействия лазерным излучением с длиной волны 810 нм, представлены на рисунке 7.



**Рисунок 7 — Зона лазерного воздействия ткани плаценты излучением с длиной волны 810 нм;  $\times 100$ : а — амнион; б — хориальная пластинка; в — ворсины хориона**

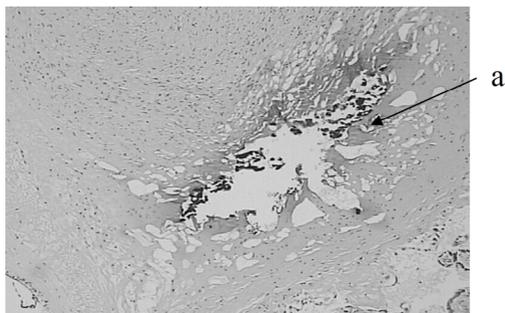
Для сравнения на рисунке 8 представлена морфология неизменной ткани плаценты.



**Рисунок 8 — Неизменная ткань плаценты;  $\times 100$ : а — ворсины хориона; б — хориальная пластинка**

Изменения ткани плаценты при воздействии излучением лазера с длиной волны 810 нм и мощностью 30 Вт соответствовали морфологической картине, наблюдаемой при воздействии лазерным излучением с длиной волны 940 нм с теми же параметрами, и описаны в третьей серии опытов.

В третьей серии опытов коагуляция сосудов плаценты выполнена воздействием лазерного излучения с длиной волны 940 нм («Диолаз 940») неконтактным методом с мощностью 30 Вт и экспозицией 20 с. В данном режиме наблюдали морфологические изменения, представленные на рисунке 9.



**Рисунок 9 — Морфологические изменения ткани плаценты после лазерного воздействия с длиной волны 940 нм (мощность 30 Вт, экспозиция 20 с):  
а — очаг ЛП (а); x100**

Морфологически отмечался очаг лазерного повреждения с формированием «дефекта» ткани (вапоризация), который занимает 2/3 толщины хориальной пластинки.

**Заключение.** При выборе длины волны лазерного излучения для фетоскопической коррекции ФФТС следует учитывать особенности поглощения лазерного излучения основными хромофорами тканей (оксигемоглобином и водой) и использовать гемоглобинспецифичный оптический спектральный диапазон (810–1064 нм).

Воздействие лазерного излучения на длина волн 1064 и 940 нм при мощности 50 и 30 Вт соответственно, экспозиции 20 с неконтактным методом приводит к эффективной коагуляции и облитерации просвета сосудов диаметром до 3 мм.

Для фетоскопической лазерной коагуляции анастомозов при ФФТС контактный метод использовать не следует, т. к. при любой мощности и экспозиции происходит разрыв сосуда с экстравазацией и глубокими деструктивными изменениями в тканях плаценты.

#### **Литература**

1. Семенчук, В.Л. Фетоскопическая лазерная коагуляция плацентарных анастомозов как метод коррекции фето-фетального трансфузионного синдрома / В.Л. Семенчук, И.Г. Ляндрес // Лазерная медицина. — 2013. — Т. 17, вып.4. — С. 16–20.
2. Ведение беременных с монохориальной двойней: инструкция по применению; рег. № 092-0913 / В.Л. Семенчук, А.Н. Барсуков; РНПЦ «Мать и дитя». — Минск, 2013. — 15 с.
3. Boulnois, J.L. Photophysical processes in recent medical laser developments: a review / J.L. Boulnois // Lasers in Med. Sci. — 1986. — Vol. 1, iss. 1. — P. 47–66.
4. Tchiricov, M. Management monochorialer zwillings-schwangerschaften in der araderintrauterinen mikroinvasiven fetalen chirurgie / M. Tchiricov // Frauenart. — 2009. — Vol. 50, № 2. — P. 121–128.

## EXPERIMENTAL DESIGN PARAMETERS OF LASER RADIATION IN VITRO FOR FETOSCOPIC CORRECTION TWIN TO TWIN TRANSFUSION SYNDROME AT MONOCHORIONIC TWINS

*Lyandres I.G.<sup>1</sup>, Semenchuk V.L.<sup>2</sup>, Swed .I.A.<sup>3</sup>, Kletchkii S.K.<sup>4</sup>*

<sup>1</sup>*Belarusian Medical Academy of Postgraduate Education, Scientific-Technical Center "Lasers in ecology, medicine, technology" BelOMO, Minsk;*

<sup>2</sup>*The Republican Scientific and Practical Centre "Mother and Child", Minsk;*

<sup>3</sup>*Scientific Research Laboratory, Educational Establishment "Belarusian Medical Academy of Postgraduate Education", Minsk;*

<sup>4</sup>*Urban Clinical Mortem, Minsk, Belarus*

In order to develop the parameters of laser radiation for fetoscopic correction of twin to twin transfusion syndrome in monochorionic twins *in vitro* simulated holding fetoscopic laser coagulation of placental vessels in conditions close to clinical, surgical using semiconductor lasers with a wavelength of 810 and 940 nm ("Diolaz-810" and "Diolaz-940"), produced by STC "LEMT" (Belarus) and the solid-state neodymium laser "Fotek LC-50" with a wavelength of 1064 nm (JSC "Fotek", Belarus). A comparative assessment of morphological changes in the tissues and blood vessels at different wavelengths, the radiation power, exposure time and methods of action (contact and non-contact). Radiation with a wavelength of 1064 nm, 20 s exposure noncontact method, 50 W and radiation with a wavelength of 940 nm, 30 W, 20 s exposure in continuous mode can be recommended for the fetoscopic laser correction FFTS.

**Keywords:** laser coagulation, twin to twin transfusion syndrome.

Поступила 22.10.2014

## ГЕСТАЦИОННЫЕ ОСЛОЖНЕНИЯ У ЖЕНЩИН С МЕТАБОЛИЧЕСКИМ СИНДРОМОМ

*Михалевич С.И.<sup>1</sup>, Ещенко А.В.<sup>2</sup>*

<sup>1</sup>*Белорусская медицинская академия последипломного образования, Минск;*

<sup>2</sup>*РНПЦ «Мать и дитя», Минск, Беларусь*

**Реферат.** Наличие метаболического синдрома (МС) у беременных может быть связано с высоким риском развития различных осложнений гестационного процесса: невынашивания беременности, гестоза, фетоплацентарной недостаточности и недостаточного роста плода, а также с высокой частотой оперативного родоразрешения [3, 6, 7]. Разработка профилактических мероприятий осложнений беременности и родов с учетом современных представлений о механизме их возникновения занимает ведущее место в акушерстве.

**Ключевые слова:** метаболический синдром, беременность, гестационные осложнения.

**Введение.** Метаболический синдром представляет собой сложный симптомокомплекс, характеризующийся увеличением массы висцерального жира, снижением чувствительности периферических тканей к инсулину и гиперинсулинемией, которое вызывает нарушение углеводного, липидного, пуринового обмена и развитие артериальной гипертензии [8].

На I Международном конгрессе по предиабету и метаболическому синдрому последний определен как пандемия XXI в. В Западных странах его распространенность составляет в среднем 25–35% [10]. Ожирение — ведущее звено МС [6]. В экономически развивающихся странах, включая Россию и Беларусь, 25–30% населения имеют избыточную массу тела, а ожирением страдают 30–40% женщин трудоспособного возраста [5, 6]. Распространено ожирение и среди беременных, число которых достигает 12,3–38% [3–5].

Поскольку беременность сопровождается физиологической гиперкоагуляцией и способствует реализации скрытой тромбофилии не только в виде тромбозов, но и типичных акушерских осложнений, то наличие дополнительных факторов риска может потенцировать эффекты тромбофилии у беременных [2–4]. К таковым относят МС.

Наличие отягощенного акушерского анамнеза и наступление беременности на фоне МС, либо манифестация признаков МС во время беременности, предрасполагает к ее осложненному течению.

Беременные с МС входят в группу высокого риска по развитию осложнений беременности и родов: ранних и поздних выкидышей, развитию тяжелого гестоза, преждевременной отслойки нормально расположенной плаценты, не говоря о риске тромботических осложнений, которые присутствуют в течение всего гестационного процесса [3–7].

У беременных с МС выявлено тромбофилическое состояние, обусловленное генетической предрасположенностью, связанной с гомозиготной формой полиморфизма «675 4G/4G» в гене PAI-1, в гене фибриногена и в других генах [2]. Эта генетическая форма гипофибринолиза может являться причиной нарушения имплантации, инвазии трофобласта и плацентации [2, 4, 7].

По результатам современных исследований установлено, что иммунологические нарушения вызывают патологическую плацентацию с нарушением инвазии спиральных артерий и формированием сниженной плацентарной перфузии. Это приводит к развитию ишемии плаценты, стимулирующей и продуцирующей выброс в кровь ряда субстанций, активирующих и/или повреждающих клетки эндотелия сосудов матери, в т. ч. цитокины, молекулы клеточной адгезии и свободные радикалы. Именно эндотелий является основной мишенью этой или этих субстанций, что и объясняет вовлечение в процесс многих органов и систем при гестозе и эклампсии — самых грозных осложнениях беременности [1, 2, 9].

Помимо этого включаются компенсаторные механизмы, направленные на восстановление перфузии плаценты, а возрастание концентрации прессорных факторов замыкает порочный круг. Таков, по мнению многих авторов, механизм формирования преэклампсии и плацентарной недостаточности на фоне АГ и МС. Частота встречаемости плацентарной недостаточности у беременных с МС превышает среднепопуляционные показатели почти в 3 раза: 19,2% у страдающих МС против 6,5% в среднем [1, 5, 7].

Частота развития гестоза при ожирении с дислипидемией возрастает до 66,5%, при полном МС она достигает 81% [9], а по данным Савельевой Г.М. (1998) — даже 100%.

С учетом «тромбофилической составляющей» открываются новые резервы оптимизации ведения беременности и безопасного родоразрешения у пациенток с

МС, направленные на устранение тромбофилии, как возможно основного фактора патологического течения беременности. В современном акушерстве с этой целью применяют низкомолекулярные гепарины (НМГ) [4].

Комплексный подход с разноплановой оценкой показателей гемокоагуляционного потенциала позволит иметь полную картину имеющихся нарушений и откроет новые возможности при их коррекции.

Таким образом, разработка основных принципов ведения беременности и безопасного родоразрешения у женщин с МС является актуальной проблемой современных исследований в этой области.

**Цель работы** — оптимизация принципов ведения беременности и родов женщин с МС с учетом современных сведений о патогенезе этих осложнений.

**Материал и методы.** В основную группу ( $n = 48$ ) вошли беременные с установленным МС (согласно диагностическим критериям ААСЕ, 2002). Всем женщинам основной группы (А) проводилась коррекция гестационных осложнений с назначением НМГ в составе комплексного лечения в сроке беременности 18–20, 28–32, 34–36 недель беременности. Доза НМГ и продолжительность лечения определялась с учетом динамики в клинических и лабораторных показателях (общеклинических, гемостазиологических). У 31 беременной основной группы (68,9%) была выявлена генетическая предрасположенность к гипофибринолизу (повышение уровня PAI-1). Становление фетоплацентарного комплекса у беременных с МС происходит в условиях тромбофилии, обусловленной генетической предрасположенностью в гене PAI-1, в гене фибриногена и в других генах, что приводит к нарушению имплантации, инвазии трофобласта и плацентации, что согласуется с данными других научных исследований [4].

Для определения возможных акушерских осложнений у беременных основной группы был проведен ретроспективный анализ 42 индивидуальных карт беременных с АГ, ГСД и/или дислипидемией при избытке массы тела (группа В), находившихся в ОПБ ГУ РНПЦ «Мать и дитя» г. Минска в период 2008–2009 гг. Беременные находились на разных сроках гестации, проводилась клиническая оценка течения гестационного процесса и исходов родов. Коррекция гестационных осложнений пациенткам этой группы проводилась без назначения низкомолекулярных гепаринов (НМГ) в составе комплексного лечения.

В группу сравнения (С) вошла 31 беременная с физиологическим течением гестационного процесса.

Проводилась оценка частоты основных осложнений гестационного процесса. Частота возникновения основных акушерских осложнений сравнивалась между двумя группами беременных с МС (группы А и В) и группой сравнения (группа С). Результаты исследования в зависимости от распределения признаков обработаны методами непараметрического анализа (Statistica 6.0) с использованием критериев  $\chi^2$ , Уилкоксона, Манна–Уитни, дисперсионного анализа Краскела–Уоллиса (с применением поправки Фишера) для оценки достоверности различий выборок при  $p < 0,05$ .

**Результаты и их обсуждение.** При анализе частоты основных акушерских осложнений были получены результаты, представленные в таблице 1.

Таблица 1 — Осложнения гестационного процесса в основной, группе сравнения и группе ретроспективного анализа

Гестационные осложнения	Беременные основной группы (А) n = 48	Беременные группы ретроспективного анализа (В) n = 42	Беременные группы сравнения (С) n = 31	Pearson Chi-square Fisher exact, two-tailed, p
Угрожающий выкидыш	27 (56,3%)	28 (66,7%)	4 (12,9%)	$\chi^2 = 14,8$ p = 0,00012
	Pearson $\chi^2 = 1,02$ ; p <sub>1</sub> = 0,31			
Угрожающие преждевременные роды	14 (29,2%)	20 (47,6%)	4 (12,9%)	$\chi^2 = 2,8$ p = 0,092
	Pearson $\chi^2 = 3,24$ ; p <sub>1</sub> = 0,07			
ИЦН	9 (18,8%)	14 (33,3%)	1 (3,2%)	$\chi^2 = 4,11$ p <sub>F</sub> = 0,08
	Pearson $\chi^2 = 2,5$ ; p <sub>1</sub> = 0,11			
Гестоз легкой степени	12 (25%)	24 (57,1%)	1 (3,2%)	$\chi^2 = 6,5$ p = 0,008
	Pearson $\chi^2 = 9,64$ ; p <sub>1</sub> = 0,002			
Сочетанный гестоз на фоне МС средней степени тяжести	12 (25%)	24 (57,1%)	1 (3,2%)	$\chi^2 = 6,5$ p = 0,008
	Pearson $\chi^2 = 9,64$ ; p <sub>1</sub> = 0,002			
Сочетанный гестоз на фоне МС тяжелой степени	1 (2,08%)	3 (7,14%)	0 (0%)	$\chi^2 = 0,65$ p = 1
	Pearson $\chi^2 = 1,35$ ; p <sub>F1</sub> = 0,34			
ХФПН	13 (27,1%)	38 (90,5%)	2 (6,5%)	$\chi^2 = 5,21$ p = 0,02
	Pearson $\chi^2 = 36,7$ ; p <sub>1</sub> = 0,000001			
СЗРП	2 (4,2%)	7 (16,7%)	0 (0%)	$\chi^2 = 1,33$ p <sub>F</sub> = 0,37
	Pearson $\chi^2 = 3,9$ ; p <sub>F1</sub> = 0,08			
Маловодие	3 (6,3%)	6 (14,3%)	0 (0%)	$\chi^2 = 2,01$ p <sub>F</sub> = 0,28
	Pearson $\chi^2 = 1,6$ ; p <sub>F1</sub> = 0,3			
Многоводие	4 (8,3%)	7 (16,7%)	0 (0%)	$\chi^2 = 2,7$ p <sub>F</sub> = 0,16
	Pearson $\chi^2 = 1,45$ ; p <sub>1</sub> = 0,23			
ХВГП	5 (10,4%)	11 (26,2%)	1 (3,23%)	$\chi^2 = 1,39$ p <sub>F</sub> = 0,39
	Pearson $\chi^2 = 3,8$ ; p <sub>1</sub> = 0,05			

Примечания:

1 — p < 0,05 — достигнутый уровень значимости при проведении сравнения показателей группы А и С;

2 — p<sub>1</sub> < 0,05 — достигнутый уровень значимости при проведении сравнения показателей групп беременных А и В.

Наиболее распространенными осложнениями гестационного процесса у беременных группы А были следующие: угрожающий выкидыш — 27 случаев (56,3%), угроза преждевременных родов — 14 (29,2%), ХФПН — 13 (27,1%), гестоз легкой и средней степени тяжести — 12 (25%) и 9 (18,8%) случаев соответственно, а также развитие ИЦН — 9 (18,8%).

Частота развития самых грозных осложнений гестационного процесса — сочетанного гестоза на фоне МС средней и тяжелой степени — составила 9 (18,8%) и 1 (2%) случай соответственно.

При сравнении гестационных осложнений группы А (основная группа) и группы сравнения (группа С) зарегистрировано достоверное увеличение показателей в группе А по частоте развития ХФПН (Pearson  $\chi^2 = 5,21$ ;  $p = 0,02$ ), гестоза легкой и средней степени тяжести (Pearson  $\chi^2 = 6,5$ ;  $p = 0,008$  и Pearson  $\chi^2 = 6,6$ ; Fisher  $p = 0,01$  соответственно), частоте угрожающего выкидыша (Pearson  $\chi^2 = 14,8$ ;  $p = 0,00012$ ).

Была выявлена высокая частота угрозы прерывания беременности на ранних сроках, что можно связать с нарушениями имплантации и инвазии трофобласта, свойственных МС [8].

Патологическая плацентация способствовала формированию ФПН у 13 (27%) беременных. У 2 женщины ХВГП и ХФПН (стадия декомпенсации) явились показаниями к досрочному родоразрешению (28 и 36,4 недели). У 1 женщины ХФПН в стадии декомпенсации привела к антенатальной гибели плода в 38 недель.

Наиболее грозным осложнением гестационного процесса является гестоз. Течение гестоза на фоне экстрагенитальной патологии идет более агрессивно и тяжелее поддается коррекции [10, 13].

Сочетанный гестоз средней степени тяжести на фоне МС развился у 9 (18,8%) беременных в группе А и только у 1 женщины это явилось показанием для досрочного родоразрешения (36,3 недели). В остальных случаях адекватная терапия позволила пролонгировать беременность до сроков доношенной беременности.

Сочетанный гестоз тяжелой степени на фоне МС развился у 1 (2,1%) беременной (группа А) в сроке беременности 25–26 недель. Длительное упорное течение, не поддающееся медикаментозной коррекции, послужило показанием для досрочного родоразрешения в этом сроке беременности.

Не выявлено достоверных отличий между основной и группой сравнения по развитию мало-, многоводия, задержки роста плода, ХВГП и угрожающих преждевременных родов и ИЦН ( $p > 0,05$ ).

Течение беременности у женщин группы В в 100% случаев сопровождалось осложнениями, как со стороны матери, так и со стороны плода.

При сравнении показателей в группе В беременных с МС, не получавших НМГ в составе комплексного лечения, и группы А (беременные с МС, получавшие терапию НМГ) статистически достоверная разница была получена по частоте развития фетоплацентарной недостаточности (Pearson  $\chi^2 = 36,7$ ;  $p_1 = 0,000001$ ), частоте развития гестоза легкой степени (Pearson  $\chi^2 = 9,6$ ;  $p_1 = 0,002$ ), а также развития сочетанного гестоза на фоне МС средней степени тяжести (Pearson  $\chi^2 = 5,15$ ;  $p_1 = 0,02$ ) и ХВГП (Pearson  $\chi^2 = 3,8$ ;  $p_1 = 0,05$ ).

При анализе сроков родоразрешения у беременных основной группы и группы сравнения были получены результаты, представленные в таблице 2.

Таблица 2 — Сроки родоразрешения беременных основной группы и группы сравнения

Исследуемые группы	Количество преждевременных родов, абс. (%)	Количество срочных родов, абс. (%)
Беременные основной группы (А), n = 48	5 (11,1%)	40 (88,9%)
Беременные группы сравнения (С), n = 31	1 (3,23%)	30 (96,8%)
	$\chi^2_{\text{Pearson}} = 1,57$ ; $p_{\text{Fisher}} = 0,39$	

У 5 (11,1%) беременных основной группы (А) роды были преждевременными. У 1 женщины в группе сравнения (группа С) в сроке гестации 36,2 недели также зарегистрированы преждевременные роды. Не выявлено достоверных различий по количеству преждевременных родов у женщин исследуемых групп ( $\chi^2_{\text{Pearson}} = 1,57$ ;  $p_{\text{Fisher}} > 0,05$ ).

#### **Выводы:**

1. Течение беременности при МС сопровождается достоверным увеличением частоты развития фетоплацентарной недостаточности (Pearson  $\chi^2 = 33,97$ ;  $p_1 < 0,05$ ), частоты развития гестоза легкой степени (Pearson  $\chi^2 = 8,32$ ;  $p_1 < 0,05$ ), а также развития сочетанного гестоза на фоне МС средней степени тяжести (Pearson  $\chi^2 = 4,35$ ;  $p_1 < 0,05$ ).

2. Применение НМГ в составе комплексного лечения осложнений гестационного процесса или при профилактическом лечении позволяет снизить частоту развития основных осложнений беременности и родов: ХФПН (Pearson  $\chi^2 = 33,97$ ;  $p_1 < 0,05$ ), гестоза легкой степени (Pearson  $\chi^2 = 8,32$ ;  $p_1 < 0,05$ ), а также частоту развития сочетанного гестоза на фоне МС средней степени тяжести (Pearson  $\chi^2 = 4,35$ ;  $p_1 < 0,05$ ), пролонгировать беременность до доношенной и избежать перинатальных потерь.

#### Литература

1. Дифференцированный подход к профилактике гестоза и плацентарной недостаточности у беременных группы высокого риска / А.Н. Стрижаков [и др.] // Акушерство и гинекология. — 2000. — № 3. — С. 14–17.
2. Бицадзе, В.О. Патогенетическое обоснование и возможности применения НМГ в акушерской практике / В.О. Бицадзе, А.Д. Макацария // Акушерство и гинекология. — 1999. — № 2. — С. 37–41.
3. Макацария, А.Д. Основная стратегия ведения беременности, родов, послеродового периода у беременных с риском ТЭО / А.Д. Макацария, В.О. Бицадзе // Мед. панорама. — 2002. — № 7. — С. 52–54.
4. Применение низкомолекулярного гепарина в акушерской, гинекологической и онкологической практике / А.Д. Макацария [и др.] // Акушерство и гинекология. — 2007. — № 2. — С. 66–70.
5. Особенности течения беременности, родов, послеродового и раннего неонатального периода у женщин с метаболическим синдромом / Н.В. Стрижова [и др.] // Акушерство и гинекология. — 2004. — № 6. — С. 22–24.
6. Привалова, М.А. Ожирение как медико-социальная проблема течения беременности и родов / М.А. Привалова // Вестн. новых мед. технологий. — 2008. — № 1. — С. 45.
7. Пшеничникова, Т.Б. МС и тромбофилия — состояния высокого риска у беременных / Т.Б. Пшеничникова, А.Д. Макацария // РМЖ. — 2006. — Спец. вып. — С. 53–60.

8. Рекомендации экспертов Всероссийского научного общества кардиологов по диагностике и лечению метаболического синдрома (второй пересмотр) // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. — 2009. — Т. 8, № 6, прил. 2.

9. Сохраняющаяся после родов АГ как компонент МС / А.Ю. Галаятдинова [и др.] // Акушерство и гинекология. — 2008. — № 4. — С. 48–50.

10. Шутова, В.И. Ожирение как медико-социальная проблема / В.И. Шутова // Мед. новости. — 2004. — № 7. — С. 41.

## THE GESTATIONAL COMPLICATION AT WOMEN WITH METABOLIC SYNDROME (MS)

*Michalevich S.I.<sup>1</sup>, Yeshenko A.V.<sup>2</sup>*

<sup>1</sup>*Belarusian Medical Academy of Postgraduate Education, Minsk;*

<sup>2</sup>*The Republican Scientific and Practical Centre "Mother and Child", Minsk, Belarus*

The course of pregnancy with metabolic syndrome (MS) is connected with high risk of development of various complications of gestational process. Development the preventive measures of complications of pregnancy and childbirth taking into account modern ideas of the mechanism of their emergence takes a leading place in obstetrics.

**Keywords:** metabolic syndrome, pregnancy, complications of gestational process.

Поступила 22.10.2014

## КРИТЕРИИ И КОРРЕКЦИЯ НЕДОСТАТОЧНОСТИ СЕЛЕНА В ПИТАНИИ ЖЕНЩИН РЕПРОДУКТИВНОГО ВОЗРАСТА

*Мойсейёнок Е.А.<sup>1</sup>, Альфтан Г.В.<sup>2</sup>, Мойсейёнок А.Г.<sup>3</sup>*

<sup>1</sup>*Гродненский государственный медицинский университет, Гродно;*

<sup>2</sup>*Национальный институт здравоохранения и социального обеспечения Финляндии, Хельсинки, Финляндия;*

<sup>3</sup>*Институт биохимии биологически активных соединений НАН Беларуси, Гродно, Беларусь*

**Реферат.** Осуществлен анализ литературных данных исследования уровня селена плазмы крови как основного биомаркера обеспеченности организма микроэлементом. Определены границы селенемии, характеризующие диапазон угрозы развития выраженного дефицита (<55,0 мкг/л), недостаточности (55–69 мкг/л), субоптимального статуса (70–89 мкг/л). Нормальная обеспеченность соответствует уровню биомаркера 90–125 мкг/л. Указывается, что риск выраженного дефицита селена достигает 36% в группе резерва родов и 88% у рожениц. Оптимальный уровень селенемии достигается после приема селенометионина (40 мкг селена в сут) на протяжении 2-х недель.

**Ключевые слова:** селен, биомаркеры, дефицит, недостаточность, роженицы.

Существует значительная разноречивость данных соотношения уровня потребления селена (Se) и показателей (биомаркеров) адекватной его обеспеченности организма взрослого человека, прежде всего, женщин репродуктивного возраста. Апробирование в качестве биомаркеров селенового статуса изоферментов глутатионпероксидазы (ГПО), тиоредоксинредуктазы, йодтирониндейодиназы и нескольких разновидностей селенопротеинов (W, P и др.) показывает их реакцию на недо-

статок Se при пороге его потребления 0,3–0,4 мкг/кг массы тела в сут. В диапазоне потребления 0,5–1,0 мкг/кг массы тела в сут обеспечивается рекомендуемая величина пищевого потребления Se в 55 мкг в сут для взрослых лиц женского пола и максимальная активность изоферментов ГПО в плазме крови при соответствующем уровне селенемии в пределах 90–125 мкг/л, что является наиболее обоснованным референтным диапазоном [1].

Указанные величины подтверждены на группе жителей Испании. При референтной величине в диапазоне 90–125 мкг/л у 53% обследованных женщин уровень селенемии был оценен как дефицитный, в т. ч. у 34% обследованных потребление Se было ниже рекомендуемой нормы. По результатам исследования, исходя из среднесуточного потребления в 55 мкг, были определены группы лиц с очень высоким индивидуальным риском селенового дефицита (потребление менее 1/3 рекомендуемых норм), высоким (1/3–2/3 от рекомендуемых норм потребления) и с умеренным риском селенового дефицита (2/3 и более от рекомендуемых норм). На основании расчетных данных и результатов лабораторных исследований эти группы могут быть определены как выраженный дефицит Se (с пороговой величиной менее 55 мкг/л), недостаточность (менее 70 мкг/л) и умеренная недостаточность (субоптимальный статус) — менее 90 мкг/л [2, 3].

Разграничение показателей (биомаркеров), характеризующих выраженный дефицит и недостаточность, осуществляется на основании исследования селенопротеинов [1], при этом умеренная недостаточность проявляется (помимо уровня селенемии) падением активности изофермента ГПО в тромбоцитах [2]. Что касается глубокого дефицита Se, проявляемого специфической патологией в виде болезни Кешана и ее фатальными осложнениями (увеличение размеров и нарушение проводящей системы сердца, кардиогенный шок), в зависимости от клинической ситуации наблюдается резкое снижение активности ГПО в клетках крови, а уровень селенемии падает до 20 мкг/л [4].

Критерии оценки степени развития недостаточности Se подтверждаются мультимаркерным анализом селенового статуса у 155 женщин в возрасте старше 18 лет со среднесуточным потреблением Se в количестве  $109 \pm 43$  мкг в рационе питания, энергетическая ценность которого составила  $2177 \pm 721$  ккал. По результатам исследования уровня Se, селенопротеина Р плазмы, активности ГПО и мочевой экскреции Se установлено, что все обследованные женщины отнесены к группе с адекватным статусом Se. В этом диапазоне селенемии наблюдается превышение оптимальной антиоксидантной активности селенопротеинов и неспецифическое внедрение селенометионина в белки плазмы крови [5, 6].

На основании вышеприведенных данных, а также с использованием формулы для расчета концентрации Se в плазме крови в зависимости от уровня его пищевого потребления [7] могут быть определены границы диапазона селенового статуса у женщин репродуктивного возраста (таблица 1).

Таблица 1 — Уровень пищевого потребления и содержания Se в плазме крови женщин репродуктивного возраста с различным селеновым статусом

Селеновый статус	Уровень пищевого потребления, мкг/сут	Уровень селенемии, мкг/л	
		расчетный	аналитический
Дефицит глубокий			≤40
Дефицит выраженный (очень высокий риск селенодефицита)	<18,3	<32,7	41–54
Недостаточность (высокий риск селенодефицита)	18,3–36,6	32,8–62,4	55–69
Умеренная недостаточность (субоптимальный статус, умеренный риск селенодефицита)	36,6–55,0	62,4–92,2	70–89
Адекватный статус (оптимальная обеспеченность)	55,0–110,0	90–125	90–125
Избыточное потребление	>110,0	>125	>125

У 178 женщин, проживающих в Германии и получающих адекватное количество Se с рационами питания энергетической ценностью 2000±440 ккал в сут, уровень селенемии составил 92,3 мкг/л. Однако у 40% женщин уровень селенемии оказался ниже 90 (86,8) мкг/л, а у 90% — ниже 125 (117) мкг/л, оптимального уровня, обуславливающего онкорезистентные свойства микроэлемента [8]. Важно подчеркнуть, что окислительная модификация белков эритроцитов наблюдается даже при умеренном риске селенодефицита [9].

Близкие результаты были получены на контингенте жителей Великобритании, получающих дополнительно к рациону питания селеновые субстанции в дозе 50–200 мкг Se (преимущественно в форме селенометионина) в течение 12 недель. При потреблении 55 мкг Se в сут концентрация Se в плазме крови составила 95,7±11,5 мкг/л, возрастая при суточном потреблении Se в 105 мкг до 118,3±13,1 мкг/л. Отмечено, что активность изоферментов ГПО тромбоцитов достигает плато при селенемии 80–120 мкг/л [10].

Возможность проявления субклинического токсического эффекта Se возрастает только при статусе избыточного потребления (более 110 мкг в сут), когда уровень селенемии превышает 125 мкг/л. Это подтверждают данные проекта NHANES на 2638 жителей США в возрасте старше 40 лет, у которых средний уровень селенемии составил 137,1 мкг/л на фоне среднесуточного потребления Se от 60 до 120 мкг. При этом выявлена корреляция артериальной гипертензии и селенемии, превышающей уровень 160 мкг/л [11].

По данным российских исследователей, биомаркеры селенового статуса по лабораторному анализу сыворотки крови распределяются следующим образом: 120–130 мкг/л — оптимальная обеспеченность, 90–120 мкг/л — субоптимальная обеспеченность, 70–90 — легкая форма недостаточности, менее 70 — глубокая недостаточность [12]. Указанные градации использованы белорусскими исследователями при оценке селенового статуса при патологии беременности [13].

Граница концентрации биомаркера 60 мкг/л [14], использованная при исследовании обеспеченности Se беременных в Саратовской области РФ, безусловно, относится к диапазону недостаточности микроэлемента, а верхняя граница референтной величины ошибочно принимается как 200 мкг/л. Вероятно, это связано с недостоверностью используемого метода определения Se и указывает на необходимость введения поправок при исследовании контрольных сывороток, как это применяется в практике финских лабораторий. По мнению Альфтана Г.В., нижней границей диапазона субоптимального статуса обеспеченности Se является 80 мкг/л (1 мкмоль/л), однако, это может быть следствием изменения оценки статуса микроэлемента в условиях фортификации Se минеральных удобрений, применяемых на всей территории Финляндии [15].

Сообщается также, что за последние 15 лет (по состоянию на 2010 г.) регулярный прием пищевых добавок увеличил средний популяционный показатель селенемии с 61,79 до 87,0 мкг/л [16]. Недавние исследования ведущей американской группы по оптимизации селенового статуса с оценкой четырех различных дозировок селенометионина (0–200 мкг в сут) указывают на более высокий уровень метаболизма селенопротеинов у женщин, зависимость их концентрации и активности от полиморфизма селенометаболизирующих ферментов и обосновывают необходимость длительного назначения селеновых субстанций для коррекции дефицитных состояний. Показано, что при потреблении 109 мкг Se в сут уровень селенемии достигал  $142 \pm 23,5$  мкг/л [17].

Оценка селенового статуса на ранних сроках беременности у 1197 жительниц Голландии показала, что пониженный уровень селенемии (75,7 мкг/л) характерен для женщин, у которых в дальнейшем произошли преждевременные роды. Статистический анализ показал, что женщины с низким селеновым статусом (в данном случае с умеренной недостаточностью микроэлемента) имели двукратный риск преждевременных родов по сравнению с женщинами, у которых уровень селенемии был близок к 90 мкг/л [3].

Приведенные критерии риска развития селенодефицитных состояний и их глубины (таблица 1) позволяют оценить степень обеспеченности организма Se у женщин репродуктивного возраста, проживающих в Гродненском регионе РБ. Данные аналитических исследований на 111 женщинах группы резерва родов (средний возраст  $25,4 \pm 5,5$  года) и 42 родильницах (средний возраст  $24,7 \pm 4,5$  года), родивших здоровых детей с нормальной массой тела, были нами ранее опубликованы [18]. На основании указанных данных осуществлена оценка степени риска развития селенового дефицита у женщин репродуктивного возраста (таблица 2).

Таблица 2 — Оценка степени риска развития селенодефицита у женщин репродуктивного возраста по показателю биомаркера плазмы крови, % обследованных

Группа	Выраженный дефицит	Недостаточность	Субоптимальный статус	Нормальная обеспеченность
Группа резерва родов	36,0	49,6	14,4	0
Родильницы	88,1	9,5	2,4	0

Полученные данные указывают на высокий риск развития селенодефицита у женщин репродуктивного возраста, проживающих в Гродненском регионе. У 85% женщин группы резерва родов и у 98% родильниц уровень селенемии был ниже 70 мкг/л — критического порога развития глубокого дефицита Se, что обуславливает высокий риск его развития и у новорожденных (по результатам исследования крови пуповины выявлен у 25% обследованных) [18]. Среднесуточное потребление Se с продуктами питания у женщин репродуктивного возраста, рассчитанное на основании вышеупомянутой формулы, не превышает 35 мкг, а у родильниц — 25 мкг.

Таким образом, у обследуемых женщин детородного возраста и родильниц выявлен риск выраженного дефицита селена, который обуславливается как низким уровнем микроэлемента в почве и, соответственно, в продуктах питания, так и физиологическим воздействием беременности на микронутриентный статус родильницы, который в связи с отсутствием необходимого депо Se приводит к резкому обеднению им организма матери.

Санитарными нормами и правилами (2012) установлены нормы физиологической потребности Se для женщин 18–59 лет в количестве 55 мкг в сут, а для беременных и кормящих — 65 мкг в сут. Указанному уровню потребления соответствует, согласно формуле для расчета [7], следующие величины: для женщин детородного возраста —  $1,62 \times 55 + 3,1 = 92,2$  мкг Se/л, для беременных —  $1,62 \times 65 + 3,1 = 108,4$  мкг Se/л плазмы крови. Аналогичная величина для родильниц с учетом утилизации микроэлемента тканями плода предположительно должна составлять величину не менее 97 мкг/л при условии 10% падения уровня селенемии во время родов относительно референтных величин. Эти величины биомаркера недостижимы при существующих рационах питания беременных женщин и родильниц.

С учетом рекомендации Министерства здравоохранения Республики Беларусь физиологической нормы потребления Se в количестве 55 мкг в сут и реального потребления Se населением Беларуси с основными пищевыми продуктами в количестве от 9,9 до 14 мкг в сут [19] применение селеносодержащих биокорректоров представляется быстрым и эффективным способом ликвидации дефицита потребления и коррекции селенового статуса организма.

Для различных органических носителей Se — ксенобиотиков (Se-пиран, селекор и др.) — биодоступность ограничена, тогда как полноценный селеновый пул плода (~ 1 мг Se) может быть сформирован при ежедневном дополнительном (к потребности матери) поступлении 4 мкг Se. В период беременности снижается экскреция Se с мочой, а поступающий дополнительно микроэлемент инкорпорируется в долговременный селеновый пул [20].

Селенометионин как носитель Se является природным соединением микроэлемента и, несмотря на высокую (как и неорганический Se) токсичность, широко применяется в композициях и пищевых добавках в суточных дозировках, не превышающих 150 мкг неорганического Se (375 мкг селенометионина). В этом отношении он является более оптимальным носителем Se, чем биологически активные добавки группы так называемого биоселена (дрожжевой Se, селеноспирулина и т. д.), в которых селенометионин присутствует совместно с селеноцистеином, конкурентно препятствующим усвоению основной селеносодержащей субстанции [21].

В связи с относительно высокой стоимостью производства химический синтез селенометионина, осуществленный белорусскими исследователями и фармаколога-

ми, практически идентичен биотехнологиям получения фортифицированных продуктов, и в этой связи субстанция получает достаточно хорошую перспективу для широкого применения в виде биокорректора, а также для разработки рецептурных форм.

В настоящее время в Республике Беларусь селенометионин, как компонент биокорректора «Вита-селен Е» (производитель — УП «Лигур», Минская область), является основным нутрицевтиком, предназначенным для коррекции селенового статуса, однако его потребление недостаточно востребовано населением, в т. ч. женщинами репродуктивного возраста.

Несомненно, что с точки зрения физиологии питания биоэффективность селенометионина превосходит неорганические формы Se (селенат, селенит) и другие носители Se с учетом его способности активировать глутатионпероксидазы, другие селенопротеины на фоне неадекватной обеспеченности Se в зонах геохимической провинции, которой является территория Беларуси [18].

В нашей стране «Вита-селен Е» успешно применен для коррекции селенового статуса при патологии щитовидной железы и у пациентов с ишемической болезнью сердца, причем последняя разработка защищена патентом Республики Беларусь [22]. По нашим данным, схема назначения селенометионина в дозировке 40 мкг Se в виде двухнедельного курса может быть эффективно использована для предупреждения недостаточности микроэлемента у женщин репродуктивного возраста без угрозы токсического эффекта селено-содержащей субстанции [23, 24].

#### Литература

1. Impact of dietary selenium intake on cardiac health: experimental approaches and human studies / S. Tanguy [et al.] // *Mol. Nutr. Food Res.* — 2012. — Vol. 56. — P. 1106–1121.
2. Deficient selenium status of a healthy adult Spanish population / M. Adame [et al.] // *Nutr. Hosp.* — 2012. — Vol. 27, № 2. — P. 524–538.
3. Maternal selenium status during early gestation and risk for preterm birth / M.P. Rayman [et al.] // *CMAJ.* — 2011. — Vol. 183, № 5. — P. 549–555.
4. Chen, J. An original discovery: selenium deficiency and Keshan disease (an endemic heart disease) / J. Chen // *Asia Pac. J. Clin. Nutr.* — 2012. — Vol. 21, № 3. — P. 320–326.
5. Determinants of selenium status in healthy adults / G.F. Combs Jr. [et al.] // *Nutr. J.* — 2011. — Vol. 10. — P. 75–85.
6. Serum selenium and serum lipids in US adults : National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES) 2003-2004 / M. Laclaustra [et al.] // *Atherosclerosis.* — 2010. — Vol. 210, № 2. — P. 643–658.
7. Selenium status of low-selenium area residents : Polish experience / W. Wasowicz [et al.] // *Toxicol. Lett.* — 2003. — Vol. 137, № 1–2. — P. 95–101.
8. Selenium and antioxidant vitamin status of elderly German women / M. Wolters [et al.] // *Eur. J. Clin. Nutr.* — 2006. — Vol. 60, № 1. — P. 85–91.
9. Маркеры окислительного стресса в эритроцитах беременных с внутриутробной задержкой развития плода / Л.П. Касько [и др.] // *Медико-социальная экология личности: состояние и перспективы: материалы междунар. конф., Минск, 4–5 апр. 2008 г. / Бел. гос. ун-т; редкол.: Е.Н. Смирнова [и др.]. — Минск, 2008. — Ч. 1. — С. 138–141.*
10. Establishing optimal selenium status : results of a randomized, double-blind, placebo-controlled trial / R. Hurst [et al.] // *Am. J. Clin. Nutr.* — 2010. — Vol. 91, № 4. — P. 923–931.
11. Serum selenium concentrations and hypertension in the US Population / M. Laclaustra [et al.] // *Circ. Cardiovasc. Qual. Outcomes.* — 2009. — Vol. 2, № 4. — P. 369–376.
12. Селен в медицине и экологии / Н.А. Голубкина [и др.]. — М.: КМК, 2002. — 134 с.

13. Уровень селена в плазме крови и окислительное повреждение белков в мембранах эритроцитов у женщин при патологии беременности / Л.П. Касько [и др.] // *Ars medica*. — 2010. — № 3. — С. 163–167.

14. Живоглазова, Л.Н. Течение беременности у женщин и состояние новорожденных в зависимости от обеспеченности микронутриентами: автореф. ... дис. канд. мед. наук: 14.01.01 / Л.Н. Живоглазова; Волгоград. гос. мед. ун-т. — Волгоград, 2010. — 19 с.

15. Альфтан, Г.В. Селен в минеральных удобрениях – история вопроса, мониторинг и возможное влияние на здоровье населения Финляндии / Г.В. Альфтан // *Питание и обмен веществ: сб. науч. ст. / НАН Беларуси, Ин-т биохимии; под ред. А.Г. Мойсеенка*. — Гродно, 2002. — С. 6–13.

16. Higher selenium status is associated with adverse blood lipid profile in British adults / S. Stranges [et al.] // *J. Nutr.* — 2010. — Vol. 140, № 1. — P. 81–87.

17. Differential responses to selenomethionine supplementation by sex and genotype in healthy adults / G.F. Combs Jr. [et al.] // *Br. J. Nutr.* — 2012. — Vol. 107, № 10. — P. 1514–1525.

18. Недостаточность селена у населения Беларуси: технологии предупреждения и коррекции / А. Мойсеенок [и др.] // *Наука и инновации*. — 2012. — № 11 (117). — С. 62–67.

19. Зайцев, В.А. Гигиенические основы оценки селенового статуса населения Республики Беларусь / В.А. Зайцев, З.Т. Бутько, Л.С. Ивашкевич // *Вестці Нац. акад. навук Беларусі. Сер. мед. навук*. — 2006. — № 2. — С. 73–75.

20. Боряев, Г.И. Теория и практика применения селеносодержащего препарата «Селенес» / Г.И. Боряев, Ю.В. Кравченко. — Пенза: Вест-Арт, 2002. — 63 с.

21. Suraj, P.F. Selenium in nutrition and health / P.F. Suraj. — Nottingham: Nottingham Univer. Press, 2006. — 974 p.

22. Способ коррекции артериальной жесткости у пациента с ишемической болезнью сердца в постинфарктном периоде: пат. 17083 Респ. Беларусь, МПК А 61 К 31/4415, А 61 К 31/355 / А.В. Пырочкин, В.М. Пырочкин, А.Г. Мойсеенок; заявитель Гр. гос. мед. ун-т. — № а 20101060; заявл. 12.07.10; опубл. 30.04.13 // *Афіц. бюл. / Нац. цэнтр інтэлектуал. уласнасці*. — 2013. — № 2. — С. 59–60.

23. Коррекция селенемии и показателей окислительного стресса при профилактическом назначении селенометионина женщинам репродуктивного возраста / Е.А. Мойсеенок [и др.] // *Здоровье и окружающая среда [Электронный ресурс]: сб. науч. тр. / М-во здравоохранения Респ. Беларусь, Респ. науч.-практ. центр гигиены, Бел. науч. о-во гигиенистов; редкол.: Л.В. Половинкин (гл. ред.) [и др.]*. — Вып. 21. — Электрон. дан. — Минск: ООО «Смэлто», 2012. — С. 610–617.

24. Метод профилактики алиментарнозависимой патологии вследствие дефицита селена в питании женщин репродуктивного возраста: инструкция по применению; рег. № 185-1113 / Разраб.: Е.А. Мойсеенок, В.Г. Цыганков. — Гродно, 2013. — 8 с.

## SELENIUM DEFICIENCY CRITERIA AND CORRECTION IN NUTRITION OF WOMEN OF REPRODUCTIVE AGE

*Moiseenok E.A.<sup>1</sup>, Alfthan G.V.<sup>2</sup>, Moiseenok A.G.<sup>3</sup>*

<sup>1</sup>*Grodno State Medical University, Grodno;*

<sup>2</sup>*National Institute for Health & Welfare, Helsinki, Finland;*

<sup>3</sup>*Institute of Biochemistry of Biologically Active Compounds NAS of Belarus, Grodno, Belarus*

The analysis of literature data in the field of the study of plasma selenium levels as a main biomarker of the trace element organism provision was conducted. The boundaries of selenium levels characterizing the range of expressed deficiency (<55,0 mcg/l), insufficiency (55–69 mcg/l), suboptimal status (70–89 mcg/l) were identified. Normal status is assessed as the level of the biomarker of 90–125 mcg/l. It was indicated that the risk of selenium deficiency is expressed up to 36% in the group of nonpregnant

women and 88% for women in childbirth. Optimum selenium level in blood plasma is achieved after administration of selenomethionine (40 micrograms of selenium per day) for 2 weeks.

**Keywords:** selenium, biomarkers, deficiency, insufficiency, postpartum.

Поступила 22.10.2014

## РИСК РАЗВИТИЯ МИКРОНУТРИЕНТНОГО ДЕФИЦИТА У ЖЕНЩИН РЕПРОДУКТИВНОГО ВОЗРАСТА И РОДИЛЬНИЦ

*Мойсеёнок Е.А.*

*Гродненский государственный медицинский университет,*

*Институт биохимии биологически активных соединений НАН Беларуси, Гродно, Беларусь*

**Резюме.** Обоснованы диапазоны уровней биомаркеров обеспеченности токоферолом,  $\beta$ -каротином, витамином D, фолатином и кобаламином в плазме крови женщин репродуктивного возраста, характеризующие риск развития выраженного дефицита, недостаточности и субоптимального статуса. Выявлен недостаточный уровень обеспеченности  $\alpha$ -токоферолом у 75% обследованных из группы резерва родов и у 35% родильниц, родивших здоровых детей с нормальной массой тела. D-витаминодефицитный статус установлен у 53% обследованных, в т. ч. риск глубокого дефицита выявлен у 33% родильниц, а недостаточность — у всех родильниц. Риск развития выраженного дефицита и недостаточности кобаламина у родильниц достигает 17–41%, а фолатина — 26–33% обследованных родильниц.

**Ключевые слова:** микронутриенты, биомаркеры, витамины E и D, родильницы.

**Введение.** В Республике Беларусь имеет место высокая частота алиментарно-зависимой патологии. Вследствие недостаточного потребления населением животного белка, рыбных, молочных продуктов, овощей и фруктов распространены дефицитные состояния по витаминам и микроэлементам. Значительный вклад в неблагоприятный микронутриентный статус вносит эндемическая недостаточность микроэлементов (прежде всего йода и селена), антропогенные воздействия на окружающую среду. Сохраняется риск возникновения витаминного и микроэлементного дисбаланса, нарушений прооксидантно-антиоксидантного равновесия, снижение потенциала адаптации организма к действию эндо- и экзогенных патогенов. Недостаточность инсоляции и потребления витаминносителей увеличивают риск дефицита витамина D. Это отрицательно сказывается на здоровье женщин репродуктивного возраста, новорожденных, детей и обостряет проблему демографического кризиса.

**Цель** работы — обоснование критерия (уровень биомаркеров) недостаточно потребления и оценка риска развития микронутриентного дефицита в организме женщин репродуктивного возраста и родильниц.

**Материал и методы.** Обследовано 111 женщин в возрасте 17–39 лет (средний возраст составил  $25,4 \pm 5,5$  года) и 42 родильницы в возрасте 17–37 лет (средний возраст —  $24,7 \pm 4,5$  года), родивших здоровых детей с нормальной массой тела. Паритет беременности: 1-я — у 24 (57,1%), 2-я — у 10 (23,8%), 3-я и более — у 8 (19,1%) женщин.

В плазме крови исследовали уровень каротиноидов и токоферолов методом высокоэффективной жидкостной хроматографии. Содержание 25-окси-витамина D (25(OH)D) в плазме крови измерялось с помощью стандартных наборов для радиоиммунного анализа (DiaSorin, США). Исследование уровней фолатина и кобаламина осуществлено стандартизованным методом иммуоферментного анализа с использованием коммерческих наборов (Quntaphase II, Bio-Rad и Simultrac-SNB, MP Biomedicals, США). Точность анализа контролировали исследованием вторичной сыворотки-стандарта, полученной из National Institute of Standardization and Technology (NIST, Gaithersburg). Статистическая обработка результатов осуществлялась на персональном компьютере в пакете статистических программ SPSS 13 for Windows (SPSS Inc., США, лицензия № 5565635735757).

**Результаты и их обсуждение.** В нашем исследовании сформирован функционально обоснованный алгоритм анализа биомаркеров микронутриентного статуса по показателям содержания в плазме крови каротиноидов, токоферолов, витамина D, фолатина (фолиевая кислота) и кобаламина. Это дает возможность оценить статус обеспеченности каждым микроэлементом на основе референтных величин, а также степень угрозы развития выраженного дефицита [1–3]. Критерии степени риска развития микронутриентного дефицита представлены в таблице 1.

Таблица 1 – Уровень биомаркеров в плазме крови женщин репродуктивного возраста, характеризующий степень обеспеченности организма микронутриентами и риск развития микронутриентного дефицита

Микронутриент	Выраженный дефицит	Недостаточность	Субоптимальный статус	Нормальная обеспеченность
β-каротин, мкмоль/л	–	< 0,22	0,22–0,33	0,34–0,75
α-токоферол, мкмоль/л	<11,6	11,6–17,9	18,0–22,9	23,0–34,0
Витамин D, нмоль/л	<25,0	25,0–49,0	50,0–74,0	75,0–125,0
Фолатин, нмоль/л	<6,8	6,8–9,9	10,0–19,9	20,0–34,0
Кобаламин, пмоль/л	<120	120–149	150–219	220–400

В прегравидарном периоде к микронутриентному статусу организма женщины предъявляются повышенные требования. Убедительным примером является уровень обеспеченности фолиевой кислотой, когда ее потребление ниже 400 мкг/сут является фактором риска врожденных пороков развития плода (дефекты нервной трубки).

В 2005 г. в исследовании Kennedy и Meyers [4] проведена оценка величин рекомендуемых диетических норм потребления микронутриентов для женщин и отмечено, что существующие референтные величины не сопоставлены с такими параметрами, как снижение риска хронических заболеваний, превышение допустимых границ потребления, а также оценкой возможных положительных эффектов на здоровье человека некоторых сопутствующих компонентов питания, не соответствующую

щих традиционному определению микронутриента. Это в полной мере относится к таким биофакторам, как  $\alpha$ -каротин. С учетом этого исследования, а также экспертных заключений комиссий ВОЗ и ЮНЕСКО, критерии микронутриентного статуса пересматриваются, уточняются с тенденцией увеличения границ биомаркеров плазмы крови, характеризующих нутриентный дефицит.

Существует проблема, касающаяся референтных величин, связанных с введением в различных странах программ обогащения пищевых продуктов микронутриентами, которые, например, привели в США к увеличению среднепопуляционного уровня фолата в крови у женщин в возрасте от 15 до 44 лет с 6,3 до 16,2 мкмоль/л. Эти данные, а также результаты исследований в странах ЕС, указывают на уровень оптимального обеспечения организма фолатом при ежедневном потреблении в пределах референтных величин биомаркера плазмы крови — 20,0–34,0 нмоль/л. В этой связи предлагаемые российскими и финскими специалистами показатели нормальной обеспеченности (выше 3,0 или выше 4,5 нмоль/л) [1] относятся к диапазону выраженного дефицита и недостаточности фолиевой кислоты. Следует полагать, что диапазон субоптимального статуса требует дальнейшего изучения и повышение его границы имеет особо важное значение для женщин репродуктивного возраста с учетом риска развития гипергомоцистемии и других патологических нарушений, приводящих к перинатальной патологии.

В то же время диапазон уровня биомаркера витамина В<sub>12</sub>, характеризующий угрозу недостаточности кобаламина, и его субоптимальный статус, по данным финских исследователей [5], соответствует обобщенным данным, представленным в таблице 1. При этом диапазон субоптимального статуса устанавливается в 150–250 пмоль/л.

Диапазоны уровня биомаркера нормальной обеспеченности  $\alpha$ -токоферолом, принятый институтом питания РАМН (19,0–35,0 мкмоль/л) [1], а также в диссертационной исследовании обеспеченности микронутриентами беременных в Саратовской области РФ (19,0–23,0 мкмоль/л) [6], существенно не отличаются от референтных величин, приведенных в таблице 1, которые основываются на исследовании женщин репродуктивного возраста, получающих сбалансированное питание. Однако используемые в российских исследованиях референтные значения соответствуют субоптимальному статусу Е-витаминной обеспеченности или нижней границе нормальной обеспеченности этим витамином.

В 2004 г. в Российской Федерации государственным санитарно-эпидемиологическим нормированием приняты «Рекомендуемые уровни потребления пищевых и биологически активных веществ», предусматривающие адекватный и допустимый уровень потребления, исходя из энергетической ценности пищи в 2300 ккал в сут [7]. Этот документ сохранен в номенклатуре Таможенного Союза, однако в рекомендациях не обосновываются и не приводятся биомаркеры, позволяющие контролировать указанные уровни потребления микронутриентов.

Наше исследование позволяет восполнить существующий пробел в оценке статуса питания женщин репродуктивного возраста и дополняют существующие разрозненные исследования в этой области, ранее проведенные в странах СНГ. С учетом вышеуказанного уровня биомаркеров, отражающего степень обеспеченности организма микронутриентами, можно обобщить полученные результаты обследования 111 женщин репродуктивного возраста (группа резерва родов) в виде таблицы 2.

Таблица 2 — Оценка степени риска развития микронутриентного дефицита у женщин репродуктивного возраста по показателям биомаркеров плазмы крови, %

Микронутриент	Выраженный дефицит	Недостаточность	Субоптимальный статус	Нормальная обеспеченность
β-каротин	–	17,8	26,1	56,1
α-токоферол	4,5	25,2	37,0	33,3
Витамин D	9,0	71,2	17,1	2,7
Фолатин	18,3	17,5	36,7	27,5
Кобаламин	0,9	3,8	15,9	79,4

Представленные результаты анализа микронутриентного статуса указывают на относительно более высокий уровень нормальной обеспеченности организма женщин кобаламином и β-каротином. Только у одной трети обследованных женщин наблюдается нормальный уровень биомаркеров токоферола и фолацина и практически отсутствует нормальный уровень обеспеченности витамином D. Для всех исследованных лиц характерен субоптимальный статус и высокий риск (прежде всего в отношении витамина D) развития недостаточности. Риск развития выраженного дефицита наблюдается для витамина D (9%) и фолацина (18%).

Для части обследованных лиц присуща угроза развития полинутриентного дефицита: сочетание угрозы недостаточности витамина D и α-токоферола наблюдалось у 22,5%. С учетом распространенной недостаточности селена в питании женщин репродуктивного возраста риск развития полинутриентного дефицита (витамин D, фолат и селен) может угрожать каждой третьей женщине группы резерва родов.

Степень риска развития микронутриентного дефицита у 42 обследованных рожениц представлена в таблице 3.

Таблица 3 — Оценка степени риска развития микронутриентного дефицита у рожениц по показателям биомаркеров плазмы крови, %

Микронутриент	Выраженный дефицит	Недостаточность	Субоптимальный статус	Нормальная обеспеченность
β-каротин	–	29,4	53,0	17,6
α-токоферол	0	11,8	23,5	64,7
Витамин D	33,3	53,4	13,3	0
Фолатин	26,7	10,6	22,7	60,0
Кобаламин	17,6	41,2	29,4	11,8

Полученные данные свидетельствуют, что у всех рожениц уровень биомаркера витамина D относится к субоптимальному статусу и недостаточности; 60–64% обследованных характеризуются нормальной обеспеченностью по фолацину и α-токоферолу, но только 11–17% — по кобаламину и β-каротину. Риск недостаточности β-каротина, кобаламина и витамина D у рожениц достигает 29–53%, а риск выраженного дефицита по кобаламину, фолацину и витамину D составляет 17–33% обследованных.

В ряде исследований, в т. ч. отечественных, установлено, что существенными факторами риска нарушений репродуктивной функции женщин, осложнений беременности, родов, нарушений адаптации, физического развития и заболеваемости у новорожденных является недостаточность и дефицит микронутриентного статуса. Доказана клиническая эффективность адекватного потребления беременными женщинами микронутриентов, проявляющаяся в улучшении иммунного баланса, снижении риска анемии, преждевременных родов, поздних гестозов, хронической внутриутробной гипоксии плода и патологических родов у матерей, а также нарушений, адаптации, физического развития и заболеваемости новорожденных [6].

На примере йодурии, фолатемии, а также содержания в крови 25(ОН)D показано, что при условии стандартизации процесса пробоподготовки, хранения и аналитических процедур биомаркеры витаминного статуса могут успешно использоваться как для выявления явного и скрытого витаминного дефицита, так и для установления оптимального уровня обеспеченности организма микронутриентами [1–4]. Это в полной мере относится к аналитическим подходам оценки обеспеченности токоферолом,  $\beta$ -каротином, витаминами D и B<sub>12</sub>, а также витаминного компонента антиоксидантного статуса организма. Со всей очевидностью можно говорить о формировании алгоритма оценки витаминного статуса для вышеуказанных целей на основании исследований кобаламина, фолатина,  $\alpha$ -токоферола и  $\beta$ -каротина плазмы крови как биомаркеров, объективно отражающих пищевое поступление микронутриентов и потенциал их функциональной активности.

**Заключение.** Результаты нашего исследования обосновывают необходимость мониторинга микронутриентного статуса женщин группы резерва родов и родильниц на основании комплексной оценки фактического питания и исследования биомаркеров плазмы крови для достижения их оптимального уровня путем сбалансированного питания и применения современных подходов в профилактике и коррекции микронутриентного дефицита. Впервые осуществлен анализ референтных величин биомаркеров микронутриентов в плазме крови и определены диапазоны их значений для разграничения риска выраженного дефицита, недостаточности и субоптимального статуса. На этой основе определена угроза риска развития дефицита и недостаточности микронутриентов у женщин репродуктивного возраста, в т. ч. родильниц, у которых не было выявлено патологии родов и новорожденных.

### Литература

1. Коденцова, В.М. Изменение обеспеченности витаминами взрослого населения Российской Федерации за период 1987–2009 гг. (к 40-летию лаборатории витаминов и минеральных веществ НИИ питания РАМН) / В.М. Коденцова, О.А. Вржесинская, В.Б. Спиричев // *Вопр. питания*. — 2010. — Т. 79, № 3. — С. 68–72.
2. Combs, G.F. *The Vitamins: fundamental aspects in nutrition and health* / G.F. Combs. — 4<sup>th</sup> ed. — London: Academic Press, 2012. — 570 p.
3. Holick, M.F. To screen or not to screen for 25-hydroxyvitamin D: that is the D-lemma / M.F. Holick // *Standardy medyczne. Pediatria*. — 2012. — Vol. 5, № 9. — P. 590–594.
4. Kennedy, E. Dietary Reference Intakes: development and uses for assessment of micronutrient status of women — a global perspective / E. Kennedy, L. Meyers // *Am. J. Clin. Nutr.* — 2005. — Vol. 81. — P. 1194–1197.
5. Vitamin B<sub>12</sub> deficiency in the aged: a population-based study / S. Loikas [et al.] // *Age Ageing*. — 2007. — Vol. 36. — P. 177–183.

6. Живоглазова, Л.Н. Течение беременности у женщин и состояние новорожденных в зависимости от обеспеченности микронутриентами: автореф. ... дис. канд. мед. наук: 14.01.01 / Л.Н. Живоглазова; Волгоград. гос. мед. ун-т. — Волгоград, 2010. — 19 с.

7. Рекомендуемые уровни потребления пищевых и биологически активных веществ: метод. рекомендации МР 2.3.1.1915-04 / В.А. Тутельян [и др.]. — М., 2004. — 36 с.

## THE RISK OF MICRONUTRIENT DEFICIENCIES DEVELOPMENT IN REPRODUCTIVE AGE WOMEN AND POSTPARTUM

*Moiseenok E.A.*

*Grodno State Medical University,*

*Institute of Biochemistry of Biologically Active Compounds NAS of Belarus, Grodno, Belarus*

Ranges of the biomarker levels of tocopherol,  $\beta$ -carotene, vitamin D, folacin and cobalamin in the blood plasma of women of reproductive age, which characterize the risk of pronounced deficiency, insufficiency and suboptimal status, were justified. Insufficient  $\alpha$ -tocopherol status of was identified in 75% of patients from the group of nonpregnant women and in 35% of women in childbirth. Vitamin D-deficient status was found in 53% of the women, including the risk of deep deficit in 33% of women in childbirth, and insufficiency — in all women in childbirth. Risk of pronounced deficiency and insufficiency of cobalamin in parturients reaches 17–41%, and folacin — 26–33% of the surveyed women in childbirth.

**Keywords:** micronutrients, biomarkers, vitamins E and D, postpartum.

Поступила 22.10.2014

## ИНДУКЦИЯ СОЗРЕВАНИЯ ЛЕГКИХ ПЛОДА ПРИ ГЕНЕТИЧЕСКИ ДЕТЕРМИНИРОВАННОМ ДЕФИЦИТЕ ИНТЕЛЕЙКИНА-6

*Недосейкина М.С.<sup>1</sup>, Барановская Е.И.<sup>2</sup>, Аксенова Е.А.<sup>3</sup>, Даниленко Н.Г.<sup>3</sup>*

<sup>1</sup>*Гомельский государственный медицинский университет, Гомель;*

<sup>2</sup>*Белорусский государственный медицинский университет, Минск;*

<sup>3</sup>*Институт цитологии и генетики НАН Беларуси, Минск, Беларусь*

**Реферат.** В данной статье представлен анализ влияния индукции созревания легких плода на течение беременности при наследственно обусловленном дефиците интерлейкина-6. Низкие концентрации данного цитокина наблюдаются у женщин, которым проводили индукцию созревания легких плода ( $p = 0,01$ ). Стойкая к токолитической терапии родовая деятельность выявлена при антенатальной профилактике респираторного дистресс-синдрома на фоне инфекционного плацентита ( $P = 0,01$ ); при этом отмечено снижение интерлейкина-6 ( $p = 0,02$ ). Высокая частота аллеля IL-6(-174C) отмечена среди беременных, у которых токолиз не был эффективным (81,8%;  $P = 0,03$ ).

**Ключевые слова:** цитокины, антенатальная профилактика респираторного дистресс-синдрома, токолиз.

**Введение.** Продукция цитокинов регулируется различными механизмами, основным среди которых является генетическая детерминированность синтеза. Выявлены полиморфные локусы в промоторной области генов цитокинов, влияющие на их количественное содержание [1]. Кроме того, фактором транскрипции для IL-6

являются глюкокортикостероиды, связывающиеся с промоторной областью IL-6 [2, 3], подавляя его выработку как *in vitro*, так и *in vivo* [4, 5]. IL-6 также обладает иммунорегулирующим действием — подавляет секрецию фактора некроза опухолей  $\alpha$  (TNF $\alpha$ ) [6], способствуя регуляции воспалительного процесса.

TNF $\alpha$  является активатором синтеза матриксных металлопротеиназ и катепсина S, которые разрушают коллагенные и эластиновые волокна шейки матки. TNF $\alpha$  активируют фагоцитарную активность клеток Гофбауера–Кашенко, которые при восходящем инфицировании плаценты могут оказывать прямое повреждающее действие, приводя к активации сократительной деятельности матки [7]. Perni S.C. с соавторами (2004) выявили, что при внутриматочной колонизацией *Ur. urealyticum* у пациенток развивалась преждевременная родовая деятельность, стойкая к терапии токолитиками [8].

**Цель работы** — оценка влияния антенатальной профилактики респираторного дистресс-синдрома (РДС) дексаматезоном на течение беременности при генетически детерминированном дефиците IL-6.

**Материал и методы.** Обследовано 100 женщин в III триместре беременности, среди которых было 50 пациенток на сроке беременности от 27 до 36 недель, госпитализированных по поводу преждевременной родовой деятельности или преждевременного излития околоплодных вод, и 50 женщин со срочными родами с самостоятельно начавшейся родовой деятельностью. В группах исследования оценивали состояние пациенток после госпитализации по поводу угрожающих и начинающихся преждевременных родов, медикаментозное лечение (индукция созревания легких плода, токолиз) и его эффективность. Критерием эффективности токолиза считали пролонгирование беременности на время антенатальной профилактики РДС и в течение 2 сут после нее.

Определение цитокинового статуса проводилось методом иммуноферментного анализа. Кровь для исследования брали из локтевой вены пациенток за 1–3 ч до родоразрешения. Уровни провоспалительных цитокинов IL-6 и TNF $\alpha$  в венозной крови рожениц исследованы с помощью тест-систем «Альфа-ФНО-ИФА-БЕСТ» и «Интерлейкин-6 ИФА-БЕСТ» («ЗАО Вектор-БЕСТ», РФ). Рассчитан коэффициент IL-6/TNF $\alpha$ .

Взятие крови для типирования полиморфных аллелей -174 G/C в промоторной области гена IL-6 производили после госпитализации пациенток и постановки диагноза и до начала антибактериальной терапии. ДНК из крови выделяли при помощи тест-системы «АмплиСенс®ДНК-сорб-В» (РФ). Амплификацию проводили по стандартной методике. После амплификации продукты реакции подвергали действию специфической эндонуклеазы NlaIII (Hin III) для гена IL-6, после чего проводили электрофоретическое разделение продуктов рестрикции с помощью прибора для вертикального гель-электрофореза в 6%-м полиакриламидном геле. Выявление одного фрагмента 166 пар оснований (п.о.) оценивали как гомозиготный генотип IL-6(-174GG), а при одновременном выявлении фрагментов 166 и 122 п.о. — гетерозиготный генотип IL-6(-174GC). Гомозиготы IL-6(-174CC) определялись по наличию фрагмента длиной 122 п.о.

Гистологическое исследование плацент проводили по стандартной методике.

Статистическая обработка данных проводилась с помощью программы MedCalc 10.2.0.0 («MariaKerke», Бельгия). Для описания качественных признаков использовали долю (p) и 95% доверительный интервал (95% CI), рассчитанный по методу

Клоппер–Пирсона. Общее межгрупповое различие качественных признаков определяли с помощью критерия  $\chi^2$  с поправкой Йейтса на непрерывность, для малых выборок — с помощью точного критерия Фишера (P). Шансы возникновения изучаемого события в группах оценивали по отношению шансов (OR) и 95% CI.

Парное межгрупповое сравнение количественных признаков рассчитывали по критерию Манна–Уитни с поправкой Йейтса (Z). Клиническую значимость показателей цитокинового статуса оценивали с помощью ROC-анализа, данные представлены в виде AUC (площадь под кривой) и ее CI, p-уровень статистической значимости, чувствительность (Se%) и специфичность (Sp%) теста.

Статистически значимыми были результаты с значением  $p < 0,05$ .

**Результаты и их обсуждение.** Антенатальная профилактика РДС дексаметазоном была проведена 29 (58%; 43,2–71,8) пациенткам в основной группе и 1 (2%; 0,1–10,7) женщине группы сравнения. Суммарная доза дексаметазона колебалась от 8 до 48 мг. Большинству женщин (70%) индукция созревания легких плода была проведена в суммарной дозе 24 мг ( $P = 0,002$ ). В течение 24 ч после последнего введения дексаметазона были родоразрешены 15 (30%; 17,9–44,6) пациенток с преждевременными родами, у остальных 15 (30%; 17,9–44,6) женщин после полного курса дексаметазона прошло более 24 ч.

При антенатальной профилактике РДС на фоне клинических проявлений вагинита мембранит и омфаловаскулит были выявлены в 12 (50%; 29,1–70,9) последах женщин с преждевременными родами; у пациенток, которым индукция созревания легких плода была проведена при отсутствии вагинита, не отмечено случаев развития данных воспалительных изменений последа ( $P = 0,03$ ). Не было получено различий в частоте мембранита и омфаловаскулита в зависимости от времени родоразрешения после последнего введения дексаметазона.

Токолиз гексапреналином был проведен 38 (76%; 61,8–86,9) беременным по поводу угрожающих и начинающихся преждевременных родов. У 23 (60,5%; 43,4–75,9) пациенток наблюдали на фоне введения гексапреналина увеличение интенсивности схваткообразных болей в животе, из них у 16 (69,6%; 47,1–86,8) женщин проводили индукцию созревания легких плода ( $P = 0,01$ ). При родоразрешении пациенток на фоне антенатальной профилактики РДС пневмонию диагностировали у 12 (80%; 51,9–95,7) новорожденных по сравнению с 4 (26,7%; 7,8–55,1) детьми, которые были рождены через 24 ч после полного курса дексаметазона ( $\chi^2 = 8,6$ ;  $p = 0,003$ ).

Инфекционный плацентит, как последовая стадия внутриутробной инфекции [9], диагностирован у 20 (40%; 26,4–54,8) пациенток с преждевременными родами и у 9 (18%; 8,6–31,4) женщин со срочными родами ( $\chi^2 = 4,9$ ;  $p = 0,03$ ). При проведении индукции созревания легких плода на фоне перехода инфекционного процесса от матери к последам родовую деятельность, рефрактерную к ведению токолитиков, наблюдали у 12 (75%; 47,6–92,7) пациенток с преждевременными родами по сравнению с 4 (14,3%; 1,8–42,8) женщинами, у которых проводили антенатальную профилактику РДС и не выявили признаков плацентита ( $P = 0,01$ ).

Существенную роль в развитии преждевременных родов инфекционного генеза играют провоспалительные цитокины и их взаимоотношения. На фоне индукции созревания легких плода диагностированы низкие концентрации IL-6 у женщин 3,79 (0,18; 15,27) пг/мл по сравнению с уровнем 13,79 (4,90; 32,49) пг/мл у пациенток, которым не проводили антенатальную профилактику РДС ( $Z = -2,54$ ;  $p = 0,01$ ),

концентрация цитокина в венозной крови была обратно пропорциональна суммарной дозе дексаметазона ( $r_s = -0,27$ ;  $p = 0,008$ ).

При выявлении признаков мембранита отмечено увеличение доли пациенток (71,4%) с низкими значениями IL-6 над парамедианными и высокими ( $\chi^2 = 7,7$ ;  $p = 0,006$ ), а также по сравнению с 25 (32,5%; 22,2–44,1) женщинами без мембранита с концентрацией IL-6, отнесенной к 1-му квартилю ( $\chi^2 = 10,4$ ;  $p = 0,001$ ). Для женщин, родивших детей с врожденной аспирационной пневмонией, было характерно уменьшение коэффициента IL-6/TNF $\alpha$  менее 12,75 ( $Se = 68\%$ ,  $Sp = 59,2\%$ ,  $AUC = 0,63$ ; 95% CI 0,52–0,72;  $p = 0,043$ ).

У женщин, у которых наблюдали рефрактерность к проводимой токолитической терапии, был выявлен значимо низкий сывороточный уровень IL-6 8,84 (0,18; 18,73) пг/мл против 16,62 (11,85; 49,32) пг/мл у беременных, у которых токолиз гексапреналином был эффективен ( $Z = 2,36$ ;  $p = 0,02$ ). При отсутствии эффекта от введения токолитика коэффициент IL-6/TNF $\alpha$  также снижался 3,37 (0,78; 36,92) в сравнении с 86,29 (4,97; 453,59) у пациенток, которым беременность была пролонгирована ( $Z = 2,43$ ;  $p = 0,02$ ), следовательно, низкое значение данного коэффициента и наличие преждевременной родовой деятельности, устойчивой к введению гексапреналина, свидетельствует об уменьшении ингибирующего влияния IL-6 на TNF $\alpha$ .

Сывороточный уровень IL-6 у матери определялся носительством определенного генотипа. Нормальная продукция IL-6 отмечена при носительстве генотипа IL-6(-174GG), при носительстве аллеля С наблюдали значимое снижение концентраций цитокина в крови (таблица).

Таблица — Сывороточные уровни IL-6 у матери в зависимости от носительства генотипа IL-6(-174G/C), Ме (25;75), пг/мл

Генотип	IL-6(-174GG)	IL-6(-174GC)	IL-6(-174CC)
Концентрация IL-6	24,59 (6,53; 71,08)	12,59 (7,09; 20,24)#	0,20 (0,13; 7,06)*

Примечания:

1 — \*Статистически значимое различие с генотипами IL-6(-174GC) и IL-6(-174GG) ( $Z_{CC,GC} = -3,01$ ;  $p = 0,006$  и  $Z_{CC,GG} = -3,26$ ;  $p = 0,002$ ).

2 — #Статистически значимое различие с генотипом IL-6(-174GG) ( $Z_{GC,GG} = 2,06$ ;  $p = 0,04$ ).

При наличии рефрактерной родовой деятельностью выявлено увеличение доли женщин-носительниц аллеля С (81,8%) по сравнению с 7 (46,7%; 21,3–73,4) женщинами с пролонгированной токолизом беременностью ( $P = 0,03$ ).

**Заключение.** Антенатальная профилактика РДС на фоне клинических проявлений вагинита увеличивает частоту мембранита и омфаловаскулита в последе (50%;  $P = 0,03$ ), а родоразрешение пациенток на фоне проведения индукции созревания легких — пневмонии у новорожденного (80%;  $p = 0,003$ ). При реализации внутриутробного инфицирования у матери снижается IL-6 (при мембраните,  $p = 0,006$ ) и коэффициент IL-6/TNF $\alpha$  (при пневмонии у ребенка,  $p = 0,043$ ), низкие концентрации IL-6 у пациенток также выявлены при индукции созревания легких плода дексаметазоном ( $p = 0,01$ ), уровень цитокина в сыворотке крови пациенток обратно зависел от его суммарной дозы ( $p = 0,008$ ).

Рефрактерная к введению гексапреналина родовая деятельность наблюдается у беременных при антенатальной профилактике РДС на фоне инфекционного плацентита (75%;  $P = 0,01$ ); при отсутствии эффекта от токолитической терапии у пациен-

ток определяются низкие сывороточный уровни IL-6 ( $p = 0,02$ ) и значения коэффициента IL-6/TNF $\alpha$ , что указывает на уменьшение регулирующего влияния IL-6 на TNF $\alpha$  ( $p = 0,02$ ), который способствует созреванию шейки матки и увеличению маточной активности. Среди пациенток, у которых токолиз гексапреналином не был эффективен, отмечена высокая частота аллеля IL-6(-174C/), при котором наблюдается сниженная продукция IL-6 (81,8%;  $P = 0,03$ )

Таким образом, у беременных с генотипами IL-6(-174CC) и IL-6(-174GC) на сроке от 26 до 34 недель при неуверенности в полноценном проведении антенатальной профилактики РДС лекарственными средствами глюкокортикостероидов (угрожающие преждевременные роды при отсутствии эффекта от токолитической терапии, высокий риск реализации внутриутробного инфицирования) предпочтительнее проведение постнатальной профилактики лекарственными средствами сурфактанта. При решении о проведении антенатальной профилактики РДС рекомендуется однократный курс лекарственными средствами глюкокортикостероидов с суммарной дозой 24 мг.

### Литература

1. Sehgal, P.B. Regulation of IL6 gene expression / P.B. Sehgal // Res Immunol. — 1992. — Vol. 143. — P. 724–734.
2. A nuclear factor for the IL-6 gene (NF-IL6) / S. Akira [et al.] // Chem Immunol. — 1992. — Vol. 51. — P. 299–322.
3. Transcription factors NF-IL6 and NF-kappa B synergistically activate transcription of the inflammatory cytokines, interleukin-6 and interleukin 8 / T. Matsusaka [et al.] // Proc Natl Acad Sci USA. — 1993. — Vol. 90. — P. 10193–10197.
4. Hydrocortisone regulation of interleukin-6 protein production by a purified population of human peripheral blood monocytes / L.M. Breuninger [et al.] // Clin Immunol Immunopathol. — 1993. — Vol. 69. — P. 205–214.
5. Influence of hypercortisolemia on the acute-phase protein response to endotoxin in humans / C.S. Rock [et al.] // Surgery. — 1992. — Vol. 112. — P. 467–474.
6. Correlations and interactions in the production of interleukin-6 (IL-6), IL-1, and tumor necrosis factor (TNF) in human blood mononuclear cells: IL-6 suppresses IL-1 and TNF / R. Schindler [et al.] // Blood. — 1990. — Vol. 75. — P. 40–47.
7. Сидельникова, В.М. Невынашивание беременности / В.М. Сидельникова, Г.Т. Сухих. — М.: МИА, 2010. — 536 с.
8. Mycoplasma hominis and Ureaplasma urealyticum in midtrimester amniotic fluid: Association with amniotic fluid cytokine levels and pregnancy outcome / S.C. Perni [et al.] // Am. J. Obstet. Gynecol. — 2004. — Vol. 191. — P. 1382–1386.
9. Мельникова, В.Ф. Инфекционные плацентиты, особенности плаценты как иммунного барьера / В.Ф. Мельникова, О.А. Аксенов // Арх. патологии. — 1993. — Т. 55, № 5. — С. 78–81.

## INDUCTION OF FETAL LUNG MATURITY IN WOMEN WITH DETERMINED DEFICIENCY INTERLEUKIN-6

*Nedoseikina M.S.<sup>1</sup>, Baranovskaya E.I.<sup>2</sup>, Aksyonova E.A.<sup>3</sup>, Danilenko N.G.<sup>3</sup>*

*<sup>1</sup>Gomel State Medical University, Gomel;*

*<sup>2</sup>Belorussian State Medical University, Minsk;*

*<sup>3</sup>Laboratory of Cytoplasmic Inheritance, Institute of Genetics and Cytology, National Academy of Sciences of Belarus, Minsk, Belarus*

The aim of this article is analysis of the effect of induction of fetal lung maturity for a pregnancy in women with determined deficiency interleukin-6. Low concentrations

of this cytokine observed in women who underwent induction of fetal lung maturation ( $p = 0.1$ ). The resistance to the tocolytic therapy in patients we have identified during antenatal prevention of respiratory distress syndrome on the background of infectious placentitis ( $P = 0.01$ ); wherein decreased interleukin-6 ( $p = 0.02$ ). High frequency of allele of IL-6 (-174 C/) has occurred among pregnant women in whom tocolysis was not effective (81.8%;  $P = 0.03$ ).

**Keywords:** cytokine, induction of fetal lung maturity, tocolysis.

Поступила 22.10.2014

## РОЛЬ ФУНКЦИОНАЛЬНО-МЕТАБОЛИЧЕСКИХ НАРУШЕНИЙ КЛЕТОК КРОВИ В ПАТОГЕНЕЗЕ ПОСЛЕРОДОВОГО ЭНДОМЕТРИТА И ВОЗМОЖНОСТИ ИХ КОРРЕКЦИИ

*Пересада О.А.<sup>1</sup>, Пешняк Ж.В.<sup>2</sup>, Юрлевич А.С.<sup>1</sup>, Бондарук О.Н.<sup>2</sup>, Соколовская М.Н.<sup>3</sup>*

<sup>1</sup>Белорусская медицинская академия последипломного образования, Минск;

<sup>2</sup>РНПЦ трансфузиологии и медицинских биотехнологий, Минск;

<sup>3</sup>3-я городская клиническая больница им. Е.В. Клумова, Минск, Беларусь

**Реферат.** С целью изучения функционально-метаболического состояния эритроцитов и тромбоцитов было обследовано 57 женщин с диагнозом «послеродовой эндометрит». В результате исследований выявлены изменения агрегационных характеристик эритроцитов и тромбоцитов. Установлено, что важнейшую роль в патогенезе послеродового эндометрита играет нарушение механизмов регуляции окислительно-восстановительного статуса эритроцитов, обусловленное активацией процессов перекисного окисления липидов.

**Ключевые слова:** эндометрит, эритроциты, тромбоциты, агрегационная активность, перекисное окисление липидов.

**Введение.** Послеродовые гнойно-воспалительные заболевания остаются одной из актуальных проблем современного акушерства [1]. Лидирующее место в их структуре занимает послеродовой эндометрит [2]. Его частота после самопроизвольных родов составляет 8–15%, после кесарева сечения — 10–20%.

Послеродовой эндометрит — это динамический процесс, включающий инвазию патогенной флоры в организм и реакцию тканей на внедрившиеся микроорганизмы и их токсины.

Послеродовой эндометрит является одной из наиболее трудно прогнозируемых форм гнойно-воспалительных заболеваний в послеродовом периоде [3–5]. Ввиду этого очевидна актуальность своевременной диагностики и рационализации лечения послеродовых эндометритов, основанных на исследовании закономерностей взаимодействия клеток крови-участников развивающегося воспалительного процесса.

**Цель работы** — оценка роли функционально-метаболических нарушений эритроцитов и тромбоцитов в патогенезе послеродовых эндометритов и возможности их коррекции.

**Материал и методы.** Объект исследования — женщины с послеродовым эндометритом после самопроизвольных родов, поступившие на лечение в отделение послеродовых осложнений УЗ «3-я городская клиническая больница им. Е.В. Клумова».

ва» г. Минска (n = 57). Группа сравнения — женщины с физиологическим послеродовым периодом (n = 28).

Предмет исследования — клиничко-лабораторные параметры.

Женщины поступили из разных клинических родовспомогательных учреждений г. Минска на 4–19-е сут послеродового периода, средний возраст их составил 26±1 года.

Показатели агрегационной активности тромбоцитов и эритроцитов определяли турбидиметрическим методом с помощью анализатора агрегации клеток AP-2110 (ОАО «Солар», Беларусь).

Интенсивность процессов перекисного окисления липидов (ПОЛ) оценивали по накоплению продуктов, реагирующих с тиобарбитуровой кислотой, в условиях спонтанного и индуцированного (в Fe<sup>2+</sup>-аскорбатной системе) свободнорадикального окисления в эритроцитах на спектрофотометре «Солар» (Беларусь).

Данные экспериментальных исследований были обработаны с использованием программного обеспечения MS Excel и Statistica 10.0 for Windows («StatSoft.Inc» США).

### Результаты и их обсуждение.

#### 1. Исследование агрегационной функции тромбоцитов

Результаты исследования агрегационной функции тромбоцитов представлены в таблице 1.

Таблица 1 — Показатели агрегационной активности тромбоцитов под действием индуктора агрегации АДФ в физиологической (0,5 мкМ) и оптимальной (1,5 мкМ) дозах у женщин с физиологическим послеродовым периодом и с послеродовым эндометритом до лечения

Группа обследованных	АДФ в дозе 0,5 мкМ		
	СтА, %	ВрА, с	СкА, %/мин
Женщины с физиологическим послеродовым периодом	49,5±5,6	395,4±82,5	33,8±3,6
Пациентки с послеродовым эндометритом до лечения	67,9±4,0*	567,0±25,5*	40,8±8,0
	АДФ в дозе 1,5 мкМ		
	СтА, %	ВрА, с	СкА, %/мин
Женщины с физиологическим послеродовым периодом	77,7±4,9	368,2±49,3	54,5±3,0
Пациентки с послеродовым эндометритом до лечения	86,5±13,5	568,0±28,0	58,8±14,4

Примечание — \*Достоверность статистически значимых различий по отношению к группе женщин с физиологическим послеродовым периодом при P<0,05; СтА — степень агрегации; ВрА — время агрегации; СкА — скорость агрегации. Таким образом, установлено изменение агрегационных характеристик клеток тромбоцитов у пациенток с послеродовым эндометритом до лечения.

Как видно из таблицы 1, до лечения у пациенток с послеродовым эндометритом выявлено повышение агрегационной функции тромбоцитов по сравнению с анало-

гичными показателями у женщин с физиологически протекающим послеродовым периодом.

### *2. Исследование агрегационной функции эритроцитов*

Агрегационная активность эритроцитов у пациенток с послеродовым эндометритом характеризовалась индивидуальными различиями в показателях агрегационной функции эритроцитов: у 39 пациенток отмечалась тенденция к их гиперагрегационной активности, а у 18, наоборот, склонностью к гипоагрегационной активности.

Результаты исследования агрегационной функции эритроцитов представлены в таблице 2.

Таблица 2 — Показатели агрегационной активности эритроцитов под действием индуктора агрегации 0,05%-го раствора голубого альбиана у женщин с физиологическим послеродовым периодом и с послеродовым эндометритом до лечения ( $M \pm m$ )

Группа обследованных	СтАЭ, %	ВрАЭ, с	СкАЭ, %/мин
Женщины с физиологическим послеродовым периодом	84,8±1,9	569,0±7,2	16,0±0,7
Пациентки с послеродовым эндометритом до лечения	85,8±1,7	563,4±10,0	19,7±1,5*

Примечание — \*Достоверность статистически значимых различий по отношению к группе женщин с физиологическим послеродовым периодом при  $P < 0,05$ ; СтАЭ — степень агрегации эритроцитов; ВрАЭ — время агрегации эритроцитов; СкАЭ — скорость агрегации эритроцитов.

Как видно из таблицы 2, агрегационная активность эритроцитов в группе пациенток с послеродовым эндометритом до лечения отличается только статистически значимым повышением скорости агрегации эритроцитов по сравнению с показателями в группе сравнения.

Таким образом, у пациенток с диагнозом «послеродовый эндометрит» до лечения выявлены изменения агрегационной активности эритроцитов.

### *3. Оценка состояния перекисного окисления липидов в эритроцитах*

Известно, что любое воспаление, вызванное бактериальной инфекцией, сопровождается усилением процессов свободно-радикального окисления [2, 3].

Результаты исследований содержания продуктов ПОЛ в эритроцитах пациенток с послеродовым эндометритом до лечения и у женщин с физиологически протекающим послеродовым периодом представлены в таблице 3.

Показано повышение уровня спонтанного и индуцированного ПОЛ в эритроцитах крови при поступлении у родильниц с эндометритом по сравнению с аналогичными показателями у женщин с физиологическим послеродовым периодом, что свидетельствует об активации процессов ПОЛ при данной патологии.

Таблица 3 — Уровень перекисного окисления липидов в эритроцитах женщин с физиологическим послеродовым периодом и у пациенток с послеродовым эндометритом до лечения ( $M \pm m$ )

Группа обследованных	Малоновый диальдегид, нМ/мл образца	
	Спонтанное окисление липидов	Fe <sup>2+</sup> -аскорбат-индуцированное окисление
Женщины с физиологическим послеродовым периодом	3,1±0,2	3,9±0,3
Пациентки с послеродовым эндометритом до лечения	4,0±0,1*	5,3±0,2*

Примечание — \*Достоверность статистически значимых различий по отношению к группе женщин с физиологическим послеродовым периодом при  $P < 0,05$ .

### Выводы:

1. Результаты наших исследований показали изменение окислительно-восстановительного статуса и агрегационных характеристик клеток крови — эритроцитов и тромбоцитов у женщин при послеродовом эндометрите .

2. Повышение агрегационной активности эритроцитов приводит к усилению гипоксического воздействия на организм.

3. Накопление продуктов перекисного окисления липидов приводит к нарушению функций клеточных мембран и, следовательно, к изменениям агрегационных характеристик эритроцитов и тромбоцитов крови.

4. Оценка агрегационной активности тромбоцитов и эритроцитов и анализ процессов перекисного окисления липидов в эритроцитах позволят оценить степень тяжести протекания послеродового эндометрита.

5. Исходя из оценки проведенных исследований, рекомендуется включение антиоксидантов в комбинированную терапию послеродовых эндометритов, что позволит повысить эффективность проводимой терапии и способствовать нормализации ПОЛ и, как следствие, восстановлению функционально-метаболического состояния клеток крови.

### Литература

1. Гнойно-септическая инфекция в акушерстве и гинекологии / В.В. Абрамченко, Д.Ф. Косючек, Э.Д. Хаджиева. — СПб.: СпецЛит, 2005. — 460 с.
2. Малярская, М.М. Послеродовый эндометрит / М.М. Малярская // Вопр. гинекологии, акушерства и перинатологии. — 2004. — Т. 3, № 2. — С. 26–29.
3. Профилактика и лечение гнойных осложнений в гинекологии / А.П. Никонов [Электронный ресурс] // Доклад на Нижегородской конференции. — Режим доступа: <http://www.arteki.nnov.ru/docs/353/3-2-6.html>. — Дата доступа: 09.09.2014.
4. Профилактика и лечение эндометрита после родов и кесарева сечения / В.Л. Тютюнник, Б.Л. Гуртовой // РМЖ — 2002. — Т. 10, № 18. — С. 803–805.
5. Пересада, О.А. Акушерство и гинекология: руководство / О.А. Пересада. — Минск, 2010. — 256 с.

## FUNCTIONAL-METABOLIC STATE OF PLATELETS AND RED BLOOD CELLS IN WOMEN WITH POSTPARTUM ENDOMETRITIS

*Peresada O.A.<sup>1</sup>, Peshnyak J.V.<sup>2</sup>, Yurlevich A.<sup>1</sup>, Bondaruk O.N.<sup>2</sup>, Sokolovskaja M.N.<sup>3</sup>*

*<sup>1</sup>Belarusian Medical Academy of Postgraduate Education, Minsk;*

*<sup>2</sup>Republican Scientific & Practical Centre for Transfusion & Medical Biotechnology, Minsk;*

*<sup>3</sup>3<sup>rd</sup> Clinical Hospital of E.V. Klumov, Minsk, Belarus*

Fifty seven women diagnosed with postpartum endometritis were examined. The studies have been surveyed identified changes in aggregation of red blood cells and platelets. The critical role in the pathogenesis of postpartum endometritis is violation of the mechanisms of regulation of redox status of red blood cells caused by the activation of puerperas lipid peroxidation.

Поступила 22.10.2014

## СРАВНИТЕЛЬНАЯ ОЦЕНКА РАЗВИТИЯ ПЕРИНАТАЛЬНОЙ ПАТОЛОГИИ У БЕРЕМЕННЫХ С ИНСУЛИННЕЗАВИСИМЫМИ НАРУШЕНИЯМИ УГЛЕВОДНОГО ОБМЕНА

*Секержицкая Л.А.<sup>1</sup>, Семенчук В.Л.<sup>1</sup>, Демидова Р.Н.<sup>1</sup>, Коршикова Р.Л.<sup>2</sup>*

*<sup>1</sup>РНПЦ «Мать и дитя», Минск;*

*<sup>2</sup>Белорусский государственный медицинский университет, Минск, Беларусь*

**Реферат.** С целью оценки развития перинатальной патологии у беременных с нарушениями углеводного обмена проведено клинко-лабораторное и функциональное обследование 30 беременных с сахарным диабетом 2 типа, 70 — с гестационным сахарным диабетом, 50 — с метаболическим синдромом (МС), 50 здоровых беременных. Установлено, что чаще перинатальная патология зарегистрирована в группе пациенток с МС ( $p < 0,05$ ). В данной группе женщин одновременно отмечалось несколько нозологических форм: хроническая фетоплацентарная недостаточность развилась в 18 раз чаще у беременных с метаболическим синдромом, в 15 раз чаще у пациенток с сахарным диабетом 2 типа, в 7 раз чаще у женщин с гестационным сахарным диабетом, чем в группе сравнения ( $p < 0,05$ ), избыточный и недостаточный рост плода в группе сравнения не отмечен ( $p < 0,01$ ). Наличие перинатальных осложнений у беременных послужило причиной преждевременных родов у пациенток с метаболическим синдромом в 1,5 раза чаще, чем в группе беременных с сахарным диабетом 2 типа и в 9 раз в сравнении с беременными с гестационным сахарным диабетом.

**Ключевые слова:** сахарный диабет 2 типа, гестационный сахарный диабет, метаболический синдром, хроническая фетоплацентарная недостаточность, внутриутробная гипоксия плода, недостаточный рост плода, избыточный рост плода.

**Введение.** Изменения гемодинамики, метаболизма, водно-солевого и углеводного обмена при беременности требуют от всех систем организма усиленной работы, а наличие эндокринных заболеваний способствует развитию перинатальных осложнений гестационного периода. Выраженность этих осложнений, прежде всего, зависит от степени компенсации углеводного обмена.

К беременным с инсулиннезависимыми нарушениями углеводного обмена относят женщин с сахарным диабетом II типа (СД 2), гестационным сахарным диабетом (ГСД) класса Ао, А1 и метаболическим синдромом (МС).

Беременность у женщин с инсулиннезависимыми нарушениями углеводного обмена сопровождается развитием следующей перинатальной патологии: хронической фетоплацентарной недостаточности (ХФПН), внутриутробной гипоксией плода (ВГП), недостаточными или избыточным ростом плода, врожденными пороками развития плода (ВПП), внутриутробной гибелью плода.

**Цель работы** — сравнительная оценка развития перинатальной патологии у беременных с нарушениями углеводного обмена и исходы беременности.

**Материал и методы.** Для достижения поставленной цели проведено клинико-лабораторное и функциональное обследование 30 беременных с СД 2, 70 — с ГСД, 50 — с метаболическим синдромом, 50 здоровых беременных.

Средний возраст беременных с ГСД составил  $31,3 \pm 1,34$  года, с СД 2 —  $34,8 \pm 1,03$  года, пациенток с МС —  $30,7 \pm 0,75$  года и женщин группы сравнения —  $27,8 \pm 0,7$  года. Группы были однородны по возрастному составу ( $p > 0,05$ ).

Индекс массы тела (ИМТ) в группе с ГСД составил  $24,2 \pm 1,34$  кг/м<sup>2</sup>, в группе с СД 2 —  $32,8 \pm 1,03$  кг/м<sup>2</sup>, в группе беременных с МС —  $34,7 \pm 1,75$  кг/м<sup>2</sup> и у женщин группы сравнения —  $23,8 \pm 0,7$  кг/м<sup>2</sup>. Зарегистрированы достоверные различия по ИМТ между группой беременных с МС и группой сравнения ( $p < 0,05$ ).

Беременные с ГСД в 32% случаях получали инсулинотерапию, у 68% беременных нарушения углеводного обмена корригировались диетой. Все беременные с СД 2 (100%) получали инсулинотерапию.

Группу беременных с МС составили женщины с верифицированным диагнозом «артериальная гипертензия» и экзогенно-конституциональным ожирением.

Диагностика перинатальной патологии у беременных с инсулиннезависимыми нарушениями углеводного обмена включала: выявление факторов и групп риска по реализации ГСД; определение степени компенсации углеводного обмена; сроков осмотра данной категории пациентов; показаний для госпитализации и выявления перинатальных осложнений.

Для выявления степени компенсации углеводного обмена, как фона для развития перинатальных осложнений, проводился контроль гликемии, глюкозурии, кетонурии 1 раз в неделю на амбулаторном этапе; гликемический профиль и контроль гликированного гемоглобина 1 раз в 2 мес. в стационаре. С целью диагностики внутриутробного состояния плода выполнены: УЗИ с доплерометрией (ДПП) маточных артерий и сосудов плода в 30–32 недели беременности и по показаниям; определение двигательной активности плода ежедневно самой женщиной; кардиотокография (КТГ) с 28 недель беременности; биофизический профиль плода (БФПП). Определены прогестерон, плацентарный лактоген, иммунореактивный инсулин (ИРИ), С-пептид и лептин в сыворотке крови в 30 недель.

С целью диагностики недостаточного и избыточного роста плода с 28 недель 1 раз в неделю измерялась высота стояния дна матки и размер окружности живота, проводился УЗ-скрининг плода и ДПП маточных сосудов и сосудов плода в 30–32 недели и по показаниям. При диагностике избыточного роста или недостаточного роста плода пациентки были госпитализированы в стационар.

Диагностика врожденных пороков развития плода проводилась в 10–12 недель, 19–21 и 32 недели.

**Результаты и их обсуждение.** При изучении состояния маточно-фетоплацентарной системы в I и II триместре беременности (по данным УЗИ плода, доплерометрии) в группах достоверных различий не зарегистрировано.

В обследованных группах пациенток в III триместре встречались ХФПН, ХВГП, избыточный рост плода, недостаточный рост плода (по данным УЗИ). В группе сравнения подобных осложнений не выявлено. Полученные результаты представлены в таблице 1.

Таблица 1 — Антенатальная патология в обследуемых группах женщин

Нозологическая форма	СД 2 (n = 30)	ГСД (n = 70)	МС (n = 50)	Группа сравнения (n = 50)
ХФПН, ХВГП	8 (30,8%)*	9 (15%)**	18 (36%)*	1 (2%)
Избыточный рост плода	2 (6,6%)*	4 (6,7%)**	4 (8%)*	–
Недостаточный рост плода	1 (3,3%)*	4 (6,7%)**	8 (16%)*	–

Примечания:

1 — \*Статистически значимые различия между группой беременных с СД2 и группой сравнения,  $p < 0,05$ ;

2 — \*\*Статистически значимые различия между группой беременных с ГСД и группой сравнения,  $p < 0,05$ ;

3 — \*\*\*Статистически значимые различия между группой беременных с МС и группой сравнения,  $p < 0,05$ .

Наибольшее количество перинатальных осложнений отмечено в группе пациенток с МС: ХФПН, ХВГП встречались в 18 раз чаще, избыточный рост плода в 8 раз и недостаточный рост плода в 16 раз чаще, чем в группе сравнения ( $p < 0,01$ ).

В группе женщин с СД 2 ХФПН, ХВГП зарегистрированы в 15 раз чаще, чем в группе сравнения. У женщин с ГСД ХФПН, ХВГП развились в 7 раз чаще, чем в группе сравнения ( $p < 0,05$ ).

Значимых различий уровня гликированного гемоглобина (Hb A1c) в сыворотке крови между обследуемыми группами и группой сравнения в III триместре беременности и перед родами не зарегистрировано ( $p > 0,05$ ), что свидетельствует о компенсации углеводного обмена. В III триместре беременности Hb A1c был в пределах от  $6,1 \pm 0,45$  до  $6,2 \pm 0,17\%$ , а перед родами варьировал в пределах от  $5,9 \pm 0,43$  до  $6,3 \pm 0,23\%$ , что свидетельствует о достаточной компенсации углеводного обмена.

Результаты исследований показателей прогестерона, плацентарного лактогена, иммунореактивного инсулина (ИРИ), С-пептида в сыворотке крови беременных женщин с инсулиннезависимыми нарушениями углеводного обмена и беременных группы сравнения представлены в таблицах 2–4.

Таблица 2 — Показатели прогестерона, плацентарного лактогена, ИРИ в динамике беременности у женщин группы сравнения и страдающих СД 2 типа

Показатели	Беременность 30 недель		Перед родоразрешением	
	СД 2 (n = 30)	Группа сравнения (n = 50)	СД 2 (n = 30)	Группа сравнения (n = 50)
Прогестерон, нг/мл	181,5±16,31	218,6±13,62	169,2±23,61	226,8±34,38
Плацентарный лактоген, нг/мл	4,5±1,04	6,1±1,71	3,8±0,56	8,4±0,97
ИРИ, мкМЕ/мл	24,6±2,69*	12,2±7,87	43,7±27,56*	18,8±9,94
С-пептид, нг/мл	5,2±0,08*	2,2±0,15	5,7±0,03*	2,2±0,11
Лептин, нг/мл	35,5±5,67	28,2±5,33	38,2±9,71	26,5±7,31

Примечание — \*Статистически значимые различия между группой беременных с СД 2 и группой сравнения,  $p < 0,05$ .

Выявлено достоверное увеличение концентрации ИРИ в 30 недель гестации и перед родоразрешением ( $p < 0,05$ ), незначимое увеличение лептина в динамике беременности, а также незначимое снижение плацентарного лактогена и прогестерона между беременными, страдающих СД 2 типа и группой сравнения ( $p > 0,05$ ). Полученные данные подтверждают, что повышение концентрации ИРИ и лептина сопровождается инсулинорезистентностью и гиперинсулинемией, приводящей к снижению прогестерона и плацентарного лактогена, что способствует формированию фетоплацентарной недостаточности и согласуется с данными литературы [2, 6].

Таблица 3 – Показатели прогестерона, плацентарного лактогена, ИРИ в динамике беременности у женщин группы сравнения и страдающих ГСД

Показатели	Беременность 30 недель		Перед родоразрешением	
	ГСД (n = 70)	Группа сравнения (n = 50)	ГСД (n = 70)	Группа сравнения (n = 50)
Прогестерон, нг/мл	207,2±36,10	208,4±12,24	164,6±29,21	226,8±34,38
Плацентарный лактоген, нг/мл	5,8±0,60	6,2±1,43	8,7±0,91	8,4±0,97
ИРИ, мкМЕ/мл	23,7±5,30	16,4±6,27	28,7±7,47	18,8±9,94
С-пептид, нг/мл	0,6±0,01	2,2±0,16	0,7±0,02	2,2±0,11
Лептин, нг/мл	34,2±2,90	28,6±4,91	26,8±8,61	26,5±7,31

В группе беременных с ГСД имеет место незначимое снижение концентрации прогестерона, пролактина и повышение уровня ИРИ, С-пептида и лептина ( $p > 0,05$ ). Клинически в этой же группе беременных выявлено наименьшее число перинатальных осложнений.

Таблица 4 — Показатели прогестерона, плацентарного лактогена, ИРИ в динамике беременности у обследованных женщин с МС и беременных группы сравнения

Показатели	Беременность 30 недель		Перед родоразрешением	
	МС (n = 50)	Группа сравнения (n = 50)	МС (n = 50)	Группа сравнения (n = 50)
Прогестерон, нг/мл	123,4±15,17*	208,4±12,24	166,3±10,43*	226,8±34,38
Плацентарный лактоген, нг/мл	3,8±0,72*	6,2±1,43	3,9±0,32*	8,4±0,97
ИРИ, мкМЕ/мл	28,2±5,3	16,4±6,27	26,4±8,87	18,8±9,94
С-пептид, нг/мл	2,9±0,04*	2,2±0,16	2,8±0,06*	2,2±0,11
Лептин, нг/мл	48,5±4,79*	23,6±4,91	38,9±7,87*	26,5±7,31

Примечание — \*Статистически значимые различия между группой беременных с МС и группой сравнения,  $p < 0,05$ .

У пациенток с МС отмечена достоверно низкая концентрация прогестерона и плацентарного лактогена и достоверно высокая концентрация лептина ( $p < 0,05$ ), незначимо высокая концентрация ИРИ ( $p > 0,05$ ). Полученные данные подтверждают, что повышение концентрации лептина, ИРИ в сыворотке крови приводит к снижению прогестерона и плацентарного лактогена, что свидетельствует о формировании фетоплацентарной недостаточности [2, 6]. Клинически в группе с МС ХФПН встречалась в 2 раза чаще, чем в группе беременных с ГСД ( $p < 0,05$ ).

При изучении показателей фетометрии у беременных с СД 2 в сроке гестации 30 недель и перед родоразрешением достоверных различий бипариетального размера (БПР), окружности живота (ОЖ) и длине бедра (ДБ) не зарегистрировано ( $p > 0,05$ ). В данной группе в 2 случаях произошли роды крупным плодом и в 2 случаях преждевременные роды в сроке 34 недели (238 дней). У женщин с ГСД в динамике беременности зарегистрировано незначимое увеличение размеров БПР, ОЖ, ДБ в сравнении с группой сравнения в сроке гестации 30 недель и перед родоразрешением ( $p > 0,05$ ). В данной группе в 4 (6,3%) случаях произошли роды крупным плодом, в 1 (6,4%) случае имели место преждевременные роды в сроке 34 недели (238 дней) и в 2 (3,1%) случаях — в 36 недель (252 дня) гестации. В 1 (1,5%) случае в сроке беременности 36 (252 дня) недель произошли роды плодом весом 4650 г, что отразилось на показателях фетометрии во время беременности. У женщин с МС в 8 (16%) случаях развился недостаточный рост плода и в 4 (8%) — избыточный. При изучении фетометрических показателей достоверных различий БПР, ОЖ, ДБ в сравнении с группой сравнения в сроке гестации 30 недель не зарегистрировано ( $p > 0,05$ ). Перед родоразрешением зарегистрировано достоверное уменьшение показателей БПР, ОЖ, ДБ плода, что связано с развитием недостаточного роста плода между группой беременных и группой сравнения ( $p < 0,05$ ). В группе беременных с МС преждевременные роды составили 16%, что в 1,5 раза больше, чем в группе с ГСД и в 9 раз больше, чем в СД 2 ( $p < 0,05$ ).

При изучении показателей доплерометрии у беременных с СД 2 перед родоразрешением в 1 случае зарегистрировано нарушение ФПК средней степени и в 1 случае нарушение ФПК легкой степени, которое не повлияло на по-

казатели доплерометрии в данной группе беременных. Достоверных различий в показателях гемодинамики в сроке гестации 30 недель и перед родоразрешением между группой беременных и группой сравнения не зарегистрировано ( $p > 0,05$ ). При изучении уровня индексов доплерометрии в динамике беременности в группе пациенток с ГСД перед родоразрешением зарегистрировано увеличение индекса резистентности в артерии пуповины, который соответствовал нарушению ФПК средней степени в 1 (1,5%) случае, легкой степени — в 2 (3,1%) случаях. Достоверных различий в показателях гемодинамики в сроке гестации 30 недель и перед родоразрешением в сравнении с группой сравнения не зарегистрировано ( $p > 0,05$ ). В группе беременных с МС перед родоразрешением в 2 (4%) случаях зарегистрировано нарушение ФПК средней степени, в 1 (2%) случае нарушение ФПК легкой степени и в 1 (2%) случае зарегистрирован нулевой диастолический кровток (ХФПН, стадия декомпенсации), которые отразились на уровне индекса резистентности. Достоверные различия показателей гемодинамики зарегистрированы перед родоразрешением ( $p < 0,05$ ).

При исследовании биофизического профиля плода между пациентками с СД2 в сроке гестации 30 недель и перед родоразрешением и группой сравнения достоверных различий общего количества баллов не зарегистрировано ( $p > 0,05$ ). В результате исследований средняя сумма баллов биофизического профиля плода в сроке беременности 30 недель составила  $8,7 \pm 0,48$  балла, в группе сравнения —  $9,0 \pm 0,11$  ( $p > 0,05$ ). Средняя сумма баллов биофизического профиля плода перед родоразрешением составила  $8,6 \pm 0,32$  балла, в группе сравнения —  $8,9 \pm 0,14$  ( $p > 0,05$ ). Средняя сумма баллов биофизического профиля плода в группе беременных с ГСД в срок 30 недель составила  $8,8 \pm 0,19$  балла, в группе сравнения —  $9,1 \pm 0,12$  ( $p > 0,05$ ). Средняя сумма баллов биофизического профиля плода перед родоразрешением в основной группе ( $8,7 \pm 0,16$  балла) и в группе сравнения ( $8,9 \pm 0,14$ ) значимых различий не имела ( $p > 0,05$ ). Перед родоразрешением зарегистрировано достоверное уменьшение общего количества баллов в группе с МС по сравнению с группой сравнения ( $p < 0,05$ ). Средняя сумма баллов биофизического профиля плода в сроке беременности 30 недель составила  $8,6 \pm 0,19$  балла, в группе сравнения —  $8,9 \pm 0,14$  ( $p > 0,05$ ). Выявлены достоверные различия между средней суммой баллов биофизического профиля плода перед родоразрешением —  $8,6 \pm 0,16$  балла, в группе сравнения —  $9,1 \pm 0,12$  балла ( $p < 0,05$ ).

Таким образом, при изучении особенностей функционирования маточно-плацентарной системы у беременных с СД 2 и ГСД достоверных нарушений не зарегистрировано. В группе беременных с МС перед родоразрешением отмечен недостаточный рост плода, подтвержденный достоверным уменьшением показателей БПР, ОЖ, ДБ плода; в группе с МС преждевременные роды составили 16%, что в 1,5 раза больше, чем в группе с ГСД и СД 2 ( $p < 0,05$ ). Данные изменения показателей функционирования маточно-фетоплацентарной системы и послужили причиной досрочного родоразрешения. Преждевременные роды у беременных с СД 2 зарегистрированы в 2 (8,3%) случаях, с ГСД — у 2 (3,1%) женщин, с МС — у 8 (18%) беременных ( $p < 0,05$ ), из них преждевременные роды в сроке гестации 34–36 недель зарегистрированы у 2 (8,3%) беременных с СД 2, у 2 (3,1%) — с ГСД, у 5 (9,6%) — с МС. У 2 женщин с МС зарегистрированы преждевременные роды в сроке 26–30 недель и в 1 случае (2%) в сроке 32 недели гестации. Выявлены достоверные раз-

личия между сроком родоразрешения в обследуемых группах пациенток с СД 2 (8,3%), ГСД (3,1%), МС (18%) и группе сравнения (0%) —  $p < 0,05$ .

**Заключение.** Перинатальные осложнения чаще встречались в группе пациенток с метаболическим синдромом ( $p < 0,05$ ). В данной группе женщин одновременно отмечалось несколько нозологических форм перинатальной патологии: хроническая фетоплацентарная недостаточность зарегистрирована в 18 раз чаще у беременных с метаболическим синдромом, в 15 раз чаще у пациенток с сахарным диабетом 2 типа, в 7 раз чаще в группе женщин с гестационным сахарным диабетом, чем в группе сравнения ( $p < 0,05$ ), избыточный и недостаточный рост плода в группе сравнения не отмечен ( $p < 0,01$ ). Наличие перинатальных осложнений у беременных послужило причиной досрочного родоразрешения в группе пациенток с метаболическим синдромом в 1,5 раза чаще по сравнению с группой беременных с сахарным диабетом 2 типа и в 9 раз чаще в сравнении с группой беременных с гестационным сахарным диабетом.

#### **Литература**

1. Беляков, Н.А. Метаболический синдром у женщин / Н.А. Беляков. — СПб., 2005. — 438 с.
2. Дедов, И.И. Сахарный диабет: руководство для врачей / И.И. Дедов, М.В. Шестакова. — М., 2003. — С. 45–97.
3. Забаровская, З.В. Нарушение углеводного обмена во время беременности / З.В. Забаровская. — Минск: БГМУ, 2010. — 3 с.
4. Мохорт, Т.В. Лечение сахарного диабета 2 типа / Т.В. Мохорт, Е.В. Богомазова. — Минск: Здравоохранение, 2009. — 64 с.
5. Кононенко, И.В. Инсулинорезистентность и пути ее коррекции при сахарном диабете 2 типа / И.В. Кононенко, О.М. Смирнова. — М.: ЭНЦ РАМН, 2006. — 86 с.
6. Передеряева, Е.В. Основные принципы ведения беременности и безопасного родоразрешения у женщин с метаболическим синдромом: автореф. дис. ... канд. мед. наук: 14.00.01 / Е.В. Передеряева. — М., 2006. — 24 с.
7. Саркисова, А.В. Течение беременности и родов у женщин с метаболическим синдромом: автореф. дис. ... канд. мед. наук: 14.00.01 / А.В. Саркисова. — М., 2004. — 26 с.
8. Шибанова, Е.И. Клинико-иммунологические аспекты инсулинорезистентности во время беременности: автореф. дис. ... канд. мед. наук: 14.00.01 / Е.И. Шибанова. — М., 2009. — 25 с.
9. Федорова, М.В. Сахарный диабет, беременность и диабетическая фетопатия / М.В. Федорова, В.И. Краснопольский, В.А. Петрухин. — М.: Медицина, 2001. — 288 с.

## **COMPARATIVE EVALUATION OF PERINATAL PATHOLOGY IN PREGNANT WOMEN WITH NON-INSULIN DISORDERS OF GLUCOSE METABOLISM**

*Sekerzhitskaya L.A.<sup>1</sup>, Sementchuk V.L.<sup>1</sup>, Demidova R.N.<sup>1</sup>, Korshikova R.L.<sup>2</sup>*

<sup>1</sup>*The Republican Scientific and Practical Centre "Mother and Child", Minsk;*

<sup>2</sup>*Belarusian State Medical University, Minsk, Belarus*

In order to assess the development of perinatal pathology in pregnant women with impaired glucose metabolism conducted clinical, laboratory and functional examination of 30 pregnant women with type 2 diabetes, 70 — with gestational diabetes, 50 — with the metabolic syndrome, 50 healthy pregnant women. It is found that most perinatal pathology was registered in the group of patients with MS ( $p < 0,05$ ). In this group of women at the same time pointed out several clinical entities: chronic fetoplacental insufficiency developed in 18 times more common in women with metabolic syndrome, 15 times more frequently in patients with type 2 diabetes, 7 times more often in women with gestational

diabetes than in the control group ( $p < 0.05$ ), overweight and lack of growth of the fetus in the control group is not marked ( $p < 0.01$ ). The presence of perinatal complications in pregnant women was the cause of preterm birth in women with metabolic syndrome is 1.5 times higher than in the group of pregnant women with type 2 diabetes mellitus and 9-fold compared to pregnant women with gestational diabetes.

**Keywords:** type 2 diabetes, gestational diabetes, metabolic syndrome, chronic fetoplacental insufficiency, intrauterine fetal hypoxia, inadequate fetal growth, fetal overgrowth.

Поступила 22.0.2014

## К ВОПРОСУ ОБ ЭФФЕКТИВНОСТИ МЕНЕДЖМЕНТА БАКТЕРИАЛЬНОГО ВАГИНОЗА У ЖЕНЩИН РЕПРОДУКТИВНОГО ВОЗРАСТА

Станько Д.Э.<sup>1</sup>, Гутикова Л.В.<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Городская клиническая больница скорой медицинской помощи, Гродно;

<sup>2</sup>Гродненский государственный медицинский университет, Гродно, Беларусь

**Введение.** В условиях падения рождаемости, высокого уровня общей смертности, проблемы охраны репродуктивного здоровья населения приобретают особую значимость. В последние годы одно из ведущих мест в структуре акушерско-гинекологической заболеваемости нижнего отдела половых путей занимают вагинальные инфекции, среди которых наиболее часто встречается бактериальный вагиноз (БВ) [1, 2]. Несмотря на значительные успехи, достигнутые в диагностике и лечении данной патологии, частота БВ не имеет отчетливой тенденции к снижению. По данным различных авторов, бактериальный вагиноз после первого эпизода способен проявляться вновь как минимум у 25% женщин, а в течение полугода эти цифры могут достигать 70% [3–5].

**Цель работы** – определение эффективности противорецидивной схемы лечения бактериального вагиноза у женщин репродуктивного возраста.

**Материал и методы.** Обследовано 74 женщины в возрасте от 22 до 40 лет с диагнозом «бактериальный вагиноз», который подтверждался наличием не менее 3 из 4 критериев Амсея. Средний возраст обследованных составил  $25 \pm 13,4$  года. Пациентки были распределены на 3 группы:

- группа 1 — получавшие традиционную монотерапию метронидазолом;
- группа 2 — пролеченные согласно двухэтапному методу лечения, включающему прием метронидазола и местного применения пробиотика [6];
- группа 3 — пролеченные согласно противорецидивной схеме лечения БВ [7].

**Результаты и их обсуждение.** Распределение обследованных женщин по возрасту свидетельствует о том, что большая часть пациенток находилась в наиболее сексуально активном репродуктивном возрасте (таблица 1).

Таблица 1 – Распределение пациенток по возрасту

Возраст (годы)	Количество обследованных пациентов (n/%)
22–30	57 / 77
31–35	14 / 19
36–40	3 / 4

Как видно из таблицы 1, доля женщин с бактериальным вагинозом по мере увеличения возраста уменьшалась. Основными жалобами обследованных женщин были обильные выделения с неприятным специфическим запахом, зуд и жжение в области наружных половых органов, дискомфорт в мочеиспускательном канале, чаще всего в слабо выраженной степени (таблица 2).

Таблица 2 — Выраженность симптомов у обследованных пациенток с бактериальным вагинозом

Симптомы	Интенсивность симптомов / количество пациентов (п/%)			
	0 — отсутствие	1 — слабо выраженный	2 — умеренно выраженный	3 — сильно выраженный
Обильные жидкие выделения	0	0	28/37,8	46/62,2
Зуд	34/45,95	28/37,85	6/8,1	6/8,1
Жжение	54/68,9	13/35,1	6/8,1	4/5,4
Дискомфорт в мочеиспускательном канале	22/29,7	50/67,6	2/2,7	0
Специфический «рыбный» запах	0	22/29,7	48/64,9	4/5,4
Раздражительная слабость аффекта	18/24,3	42/56,8	12/16,2	2/2,7

Как видно из таблицы 2, у большинства обследованных женщин наблюдались обильные жидкие выделения с непостоянным слабо выраженным зудом, ощущением жжения и дискомфортом в области мочеиспускательного канала, сопровождающихся в большинстве случаев специфическим стойким «рыбным» запахом и раздражительной слабостью аффекта различной степени выраженности.

Динамика наличия выраженных обильных жидких выделений после лечения в зависимости от выбора терапии представлена на рисунке 1.

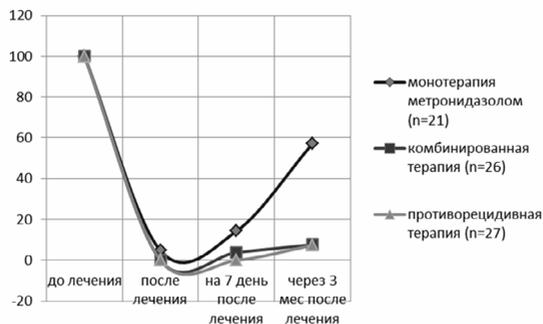
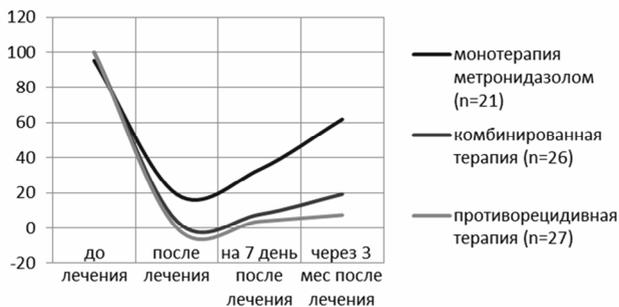
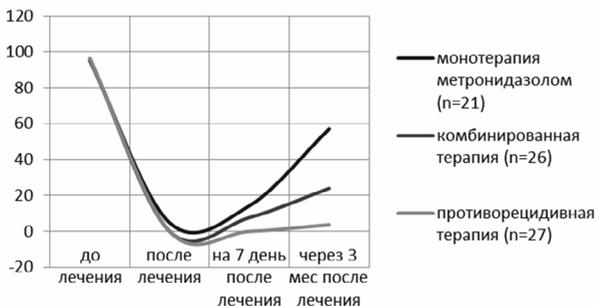


Рисунок 1 — Интенсивность выделений у пациенток с бактериальным вагинозом после лечения в зависимости от выбора терапии в динамике

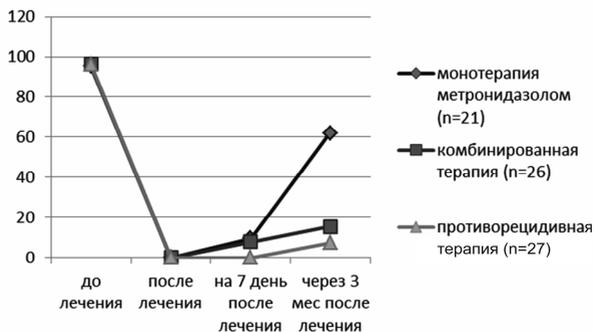
Как видно из рисунка 1, наиболее ранний рецидив возникает в первые 7 дней после монотерапии метронидазолом, что указывает на неустойчивость достигнутых результатов в лечении бактериального вагиноза. Динамика увеличения рН >4,5 после применения различных схем терапии бактериального вагиноза представлена на рисунке 2.



**Рисунок 2 — Динамика обнаружения рН >4,5 после применения различных схем терапии бактериального вагиноза**



**Рисунок 3 — Динамика выявления положительного аминного теста на фоне применения различных схем терапии**



**Рисунок 4 — Динамика обнаружения «ключевых» клеток на фоне применения различных схем терапии бактериального вагиноза**

Как видно из рисунков 2–4, все схемы показали достоверную эффективность терапии, на фоне применения всех схем лечения происходило смещение рН влагалища в сторону кислой реакции, однако при монотерапии метронидазолом защелачивание влагалищного содержимого через 7 дней наблюдалось уже у каждой третьей пациентки, в то время как во 2 и 3-й группах — лишь в 7,7 и 3,7% соответственно (рисунок 2).

Под воздействием всех схем терапии происходило исчезновение «ключевых» клеток в мазках, появление отрицательного аминного теста. Однако спустя 3 мес. у более половины женщин 1-й группы и почти четверти пациенток 2-й группы зафиксировано возникновение положительного аминного теста, наблюдавшегося всего у 3,7% пациенток 3-й группы. Примечательно, что через 3 мес. лечение согласно двухэтапному методу и противорецидивной схеме (84,6 и 92,6% соответственно) оказывало достоверно более выраженный эффект на динамику отсутствия обнаружения «ключевых клеток» вновь по сравнению с монотерапией метронидазолом (рисунок 4).

**Заключение.** Особенностью клинических проявлений бактериального вагиноза на современном этапе являются молодой возраст, обильные длительные гомогенные выделения с неприятным запахом и дискомфортом в области половых органов, нередко сопровождающиеся психоэмоциональными расстройствами, нестойкость достигнутого эффекта, что требует комплексного лечения в сочетании с патогенетически обоснованной противорецидивной терапией.

Высокая клиническая эффективность комплексной противорецидивной терапии (орнидазол, 3%-я перекись водорода, вагинальные таблетки, содержащие комбинацию *L. Acidophilus* и 0,03 мг эстриола) позволяет считать разработанную нами схему более предпочтительной для восстановления защитного потенциала вагинального биотопа, улучшения качества жизни и снижения частоты рецидивов бактериального вагиноза у женщин репродуктивного возраста.

### Литература

1. Байрамова, Г.Р. Бактериальный вагиноз / Г.Р. Байрамова // Гинекология. — 2001. — №2, 3. — С. 3–5.
2. Дмитриев, Г.А. Бактериальный вагиноз / Г.А. Дмитриев. — М.: БИНОМ, 2008. — 192 с.
3. Усова, М.А. Клинико-диагностические аспекты дисбиоза влагалища и терапия бактериального вагиноза у женщин в ранние сроки беременности: автореф. дис. ... канд. мед. наук: 14.00.01 / М.А. Усова. — Самара, 2010. — 24 с.
4. Hay, P. Recurrent bacterial vaginosis / P. Hay // *Curr. Opin. Infect. Dis.* — 2009. — Vol. 22, № 1. — P. 82–86.
5. Ya, W. Efficacy of vaginal probiotic capsules for recurrent bacterial vaginosis: a double-blind, randomized, placebo-controlled study / W. Ya, C. Reifer, L.E. Miller // *Am. J. Obstet. Gynecol.* — 2010. — Vol. 203, № 2. — P. 120.
6. Кира, Е.Ф. Бактериальный вагиноз / Е.Ф. Кира. — СПб.: ООО «Нева-Люкс», 2001. — 364 с.
7. Гутикова, Л.В. Современные аспекты эффективного ведения бактериального вагиноза у женщин репродуктивного возраста / Л.В. Гутикова, Д.Э. Станько, Н.В. Станько // *Репродуктивное здоровье. Восточная Европа.* — 2014. — № 2. — С. 23–33.

## EFFICIENCY OF MANAGEMENT OF BACTERIAL VAGINOSIS IN WOMEN OF REPRODUCTIVE AGE

*Stanko D.E.<sup>1</sup>, Gutikova L.V.<sup>2</sup>*

<sup>1</sup>*Grodno Clinical Hospital of Emergency Medical Service, Grodno;*

<sup>2</sup>*Grodno State Medical University, Grodno, Belarus*

The article presents the modern point of view on the aspects of management of bacterial vaginosis. The paper gives the results of a comparative study of the efficiency of different treatment regimens of bacterial vaginosis in women of reproductive age in the strategy of maintaining healthy vaginal microbiota as the main factor in the defending system of reproductive potential of the female population.

**Keywords:** bacterial vaginosis, antirecurrent treatment scheme, reproductive age.

Поступила 03.11.2014

## РЕПРОДУКТИВНОЕ ЗДОРОВЬЕ ЖЕНЩИН-РАБОТНИЦ ПРОМЫШЛЕННЫХ ПРЕДПРИЯТИЙ

*Суворова И.В.<sup>1</sup>, Курлович И.В.<sup>2</sup>, Николаева Е.А.<sup>1</sup>,  
Белуга М.В.<sup>2</sup>, Демидова Р.Н.<sup>2</sup>, Овчинникова Л.Ф.<sup>2</sup>*

<sup>1</sup>*Научно-практический центр гигиены, Минск;*

<sup>2</sup>*РНПЦ «Мать и дитя», Минск, Беларусь*

**Реферат.** С целью оценки влияния производственной среды и трудового процесса на формирование ведущей патологии беременности и родов женщин-работниц проведен клинико-статистический анализ показателей состояния репродуктивного здоровья женщин по историям родов с учетом факторов условий труда в различных отраслях производственной и непроизводственной сферы по материалам архива государственного учреждения «Республиканский научно-практический центр "Мать и дитя"» за 2006–2012 гг. По результатам исследования установлено, что у женщин со сроком гестации 22–36 недель в структуре патологии, осложнившей течение беременности, основными были хроническая фетоплацентарная недостаточность (ХФПН) с удельным весом 25,4%. Чаше регистрировались роды с помощью планового кесарево сечения у работников здравоохранения — 58,1%. Среди гинекологической патологии у женщин, выбранных для исследования когорт, наиболее характерна эрозия шейки матки от 21,6 до 26,2%.

**Ключевые слова:** репродуктивное здоровье, клинико-статистический анализ, условий труда, женщины-работницы, производственная среда, история родов.

**Введение.** Репродуктивное здоровья женщин, условия их труда и рождение здорового ребенка является важной медико-социальной проблемой. В последние годы ее сопровождают общие негативные демографические тенденции в Республике Беларусь: высокая занятость женщин в общественном производстве, две трети из которых находятся в репродуктивном возрасте, и свыше 100 тыс. женщин работают во вредных и тяжелых условиях труда.

Репродуктивная функция является основой продолжения жизни, важнейшей и биологически значимой стороной здоровья человека, в реализации которой наря-

ду с анатомо-физиологическими и поведенческими особенностями организма существенную роль играют и социальные факторы. В последние десятилетия демографическая ситуация в нашей республике характеризуется низкой рождаемостью и низкой средней продолжительностью жизни, высокой смертностью. Тем не менее в последние годы можно отметить положительные тенденции: увеличение рождаемости (в 2012 г. показатель составил 12,4 на 1000 населения; в 2011 г. — 11,5), снижение смертности с 13,4 на 1000 населения в 2012 г. против 14,3 в 2011 г.

Важнейшим направлением развития здравоохранения РБ остается охрана материнства и детства. С 1995 г. отмечается снижение младенческой смертности с 13,3 на 1000 родившихся до 3,4 в 2012 г. — один из самых низких показателей среди стран СНГ [1].

Репродуктивная система весьма чувствительна к воздействию неблагоприятных факторов среды. Эти нарушения проявляются в виде клинических, патофизиологических, иммунологических и биохимических изменений, имеющих сходные результаты при воздействии самых разных вредных факторов окружающей среды и трудового процесса. Возникающие расстройства репродуктивного здоровья проявляются в форме снижения фертильности, т. е. способности к зачатию ребенка, и, как следствие этого, увеличения числа бесплодных пар, учащения патологии беременности и родов, повышения частоты нарушений менструальной функции и неспецифических хронических воспалительных заболеваний половых органов, ухудшения состояния плода вследствие гипотрофии, гипоксии, пороков развития, снижения качества здоровья новорожденного.

Особо важны проблемы охраны труда, рационального трудоустройства беременных работниц. Независимо от возможного последующего трудоустройства женщины до установления беременности продолжает работу и может находиться под воздействием неблагоприятных условий труда для репродуктивного здоровья. Этот период (от 5–6 до 20 и более недель) является одним из опасных для здоровья беременной, плода и новорожденного. В связи с этим для отдельных контингентов работниц целесообразна организация трудоустройства уже на стадии планирования беременности.

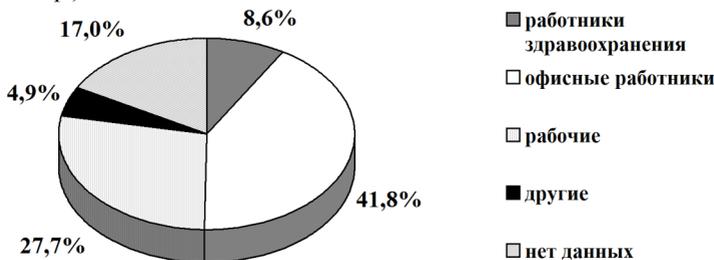
Таким образом, охрана репродуктивного здоровья представляет собою совокупность факторов, методов, процедур, услуг и профилактических мероприятий, оказывающих поддержку репродуктивному здоровью и содействующих благополучию семьи и общества в целом [2, 3].

**Цель работы** — научное обоснование методов оценки влияния производственной среды и трудового процесса на формирование ведущей патологии беременности и родов женщин-работниц и разработка мер гигиенической профилактики.

**Материал и методы.** Проведен клинико-статистический анализ показателей состояния репродуктивного здоровья женщин по статистической форме (№ 096/у) с учетом факторов условий труда женщин-работниц производственной сферы (1000 карт). Выполнен анализ историй родов, выбранных для исследований женщин, у которых произошли преждевременные роды (роды до срока 37 недель беременности). Информационная база данных создана на архивных материалах ГУ «РНПЦ "Мать и дитя"» за 2006–2012 гг.

**Результаты и их обсуждение.** С целью установления влияния условий труда на здоровье женщин проведен анализ показателей репродуктивного здоровья работа-

ющих женщин за 2006–2012 гг. Для решения поставленной цели сформированы когорты: работники здравоохранения, служащие и офисные работники, женщины рабочих профессий. Наиболее многочисленна группа женщин-служащих и офисных профессий (бухгалтера, экономисты, юристы, преподаватели и др.) — 41,8%; женщины рабочих профессий составили 27,7% (швеи, повара, крановщицы и др.), работники здравоохранения — 8,6% (медицинские сестры, фельдшера-лаборанты, санитарки и др.).



**Рисунок 1 — Структура профессиональной принадлежности женщин-работниц**

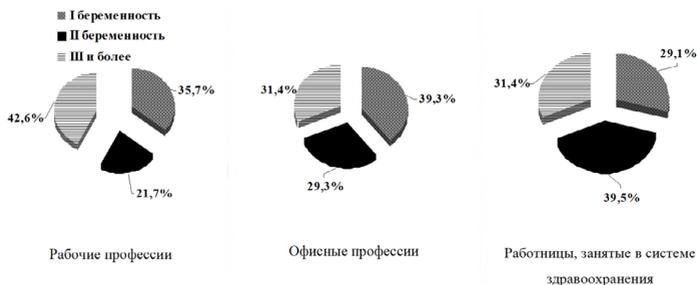
Проанализирован характер родов у пациенток, сформированных профессиональных когорт. Чаще регистрировались роды с помощью планового кесарево сечения у медицинских работников — 58,1%. Родоразрешение с помощью экстренного кесарево сечения чаще отмечалось среди женщин офисных профессий — 34,5%.

Проведен анализ гинекологических заболеваний в разрезе профессиональных групп. Так, у офисных работников выявлено 586 случаев гинекологических заболеваний, в т. ч. эрозия шейки матки — 134 (22,9%), кольпит — 103 (17,5%), аднексит и инфекционные заболевания — 70 (11,9%) и 86 (14,7%) случаев соответственно. Среди женщин рабочих профессий зарегистрировано 332 случая гинекологических заболеваний, структура которых аналогична. У женщин-работниц, занятых в медицинской сфере, выявлено 111 случаев гинекологических заболеваний: эрозия шейки матки — 24 (21,6%), кольпит — 13 (11,7%), аднексит и инфекционные заболевания — 12 (10,8%) и 20 (18,0%) случаев соответственно, в 11 случаях (9,9%) отмечалось удаление маточной трубы или придатков. Таким образом, среди гинекологической патологии у женщин, выбранных для исследования когорт, наиболее характерна эрозия шейки матки — от 21,6 до 26,2%.

На рисунке 2 представлено распределение беременных по количеству настоящих беременностей в разрезе профессиональных групп.

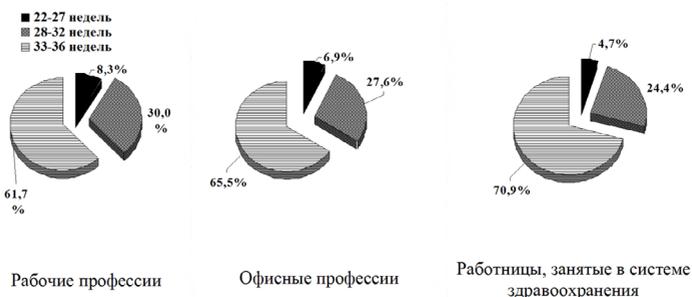
По представленным результатам анализа у женщин рабочих профессий первобеременными были 99 (35,7%) пациенток, повторнобеременными — 60 (21,7%), в т. ч. у 118 (42,6%) женщин беременность была 3-й и более; у женщин офисных профессий первобеременными были 164 (39,3%) пациентки, повторнобеременными — 122 (29,3%), в т. ч. у 131 (31,4%) женщины беременность была 3-й и более; у женщин-работниц, занятых в системе здравоохранения, первобеременными были 25 (29,1%) пациенток, повторнобеременными — 34 (39,5%), в т. ч. у 27 (31,4%) женщин беременность была 3-й и более. Таким образом, у женщин рабочих профессий

наиболее часто отмечалось 3 и более беременностей (42,6%), у офисных работников — одна беременность.



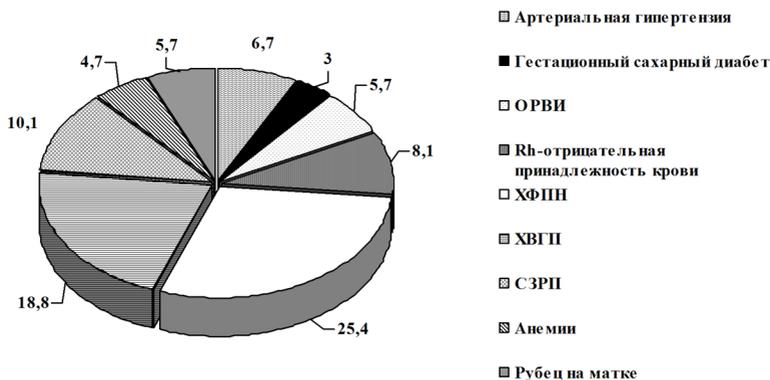
**Рисунок 2 — Распределение беременных по количеству настоящих беременностей**

Проведен анализ сроков гестации в разрезе сформированных профессиональных групп. Преждевременные роды по срокам гестации у пациенток приведены в таблице 3 и представлены следующим образом: у женщин-работниц рабочих профессий при сроках гестации 33–36 недель — 61,7%, со сроком 28–32 недели — 30,0%, 22–27 недель — 8,3%; у женщин, занятых в системе здравоохранения, наиболее выражен показатель при сроках гестации 33–36 недель — 70,9%, 28–32 недели — 24,4%, 22–27 недель — 4,7%; у женщин офисных профессий наиболее выражен показатель при сроках гестации 33–36 недель — 65,5%, 28–32 недели — 27,6%, 22–27 недель — 6,9%. Таким образом, для женщин рабочих профессий в сравнении с другими профессиональными группами наиболее высок процент гестации 22–27 (8,3%) и 28–32 недели (30,0%).



**Рисунок 3 — Распределение беременных по срокам гестации при родоразрешении**

У женщин со сроком гестации 22–36 недель в структуре патологии, осложнившей течение беременности, основными были ХФПН с удельным весом 25,4%, далее следуют хроническая внутриутробная гипоксия плода — 18,8%, сочетанный гестоз и синдром задержки развития плода составили 11,9 и 10,1% соответственно (рисунок 4).



**Рисунок 4 — Структура ведущей патологии, осложнившей течение беременности (в процентном соотношении)**

У 11,1% женщин беременность наступила после процедуры экстракорпорально оплодотворения (ЭКО), именно эта методика признана ВОЗ наиболее результативной при лечении различных форм женского и мужского бесплодия. Наиболее часто эта процедура проводилась среди женщин офисных профессий — 16,3%, медицинских работников — 11,6%, среди женщин рабочих профессий — 5,4%.

Патология, осложняющая течение беременности (экстрагенитальная патология), может быть хроническим преморбидным фоном и может впервые манифестировать во время беременности на высоте напряжения адаптационных механизмов. Раннее выявление экстрагенитальной патологии в условиях женской консультации важно для профилактики акушерской патологии у женщины и перинатальной патологии у новорожденных, т. к. экстрагенитальные заболевания значительно повышают риск в предстоящих родах. В настоящее время при большинстве экстрагенитальных заболеваниях возможно благополучно провести беременность и роды при условии правильного наблюдения за женщиной во время беременности, а при необходимости и назначении специального лечения. Частота экстрагенитальной патологии довольно велика.

На первом месте среди всех экстрагенитальных заболеваний у беременных являются острые простудные, вирусные заболевания и обострение хронических состояний (тонзиллит, ринит, синусит, отит и др.). Также наиболее часто встречаются заболевания сердечно-сосудистой системы (артериальная гипотония, гипертоническая болезнь, ревматизм, нарушения ритма сердца и др.). Встречаются заболевания желез внутренней секреции — эндокринные заболевания. Функциональная активность всей эндокринной системы во время беременности повышается, и в связи с этим особую значимость приобретают патологические состояния эндокринных органов, течение и ведение беременности при которых имеют свои особенности. Наиболее часто из эндокринных заболеваний у беременных встречаются сахарный диабет и патология щитовидной железы. Во время беременности встречаются заболевания почек и мочевыводящей системы, как связанные с беременностью, так и не связанные с ней (гестационный пиелонефрит, гломерулонефрит, мочекаменная бо-

лезнь и др.). Также высокий процент экстрагенитальных заболеваний приходится на болезни глаза и его придаточного аппарата. Наиболее частым заболеванием глаз с возможными отрицательными последствиями для матери является миопия.

**Заключение.** Клинико-статистический анализ показателей состояния репродуктивного здоровья женщин по историям родов с учетом факторов условий труда женщин-работниц производственной сферы выявил, что у женщин рабочих профессий наиболее часто отмечалось 3 и более беременностей (42,6%), у офисных работников — одна беременность. Чаще регистрировались роды с помощью планового кесарева сечения у медицинских работников — 58,1%. Родоразрешение с помощью экстренного кесарева сечения чаще отмечалось среди женщин офисных профессий — 34,5%. Среди гинекологической патологии у женщин, выбранной для исследования когорты, чаще встречается эрозия шейки матки — от 21,6 до 26,2%.

Таким образом, для развития демографического процесса необходимо эффективное решение проблемы охраны труда и здоровья женщин, и основным направлением в этой области является оздоровление условий труда.

### Литература

1. Здравоохранение в Республике Беларусь: офиц. стат. сб. за 2012 г. — Минск: ГУ РНМБ, 2013. — 284 с.
2. Сергеев, А.С. Болезни, передающиеся половым путем: краткая энцикл. / А.С.Сергеев. — Минск: Юнипресс, 2003. — 128 с.
3. Смоленко, Е.Д. Репродуктивное здоровье женщины: учеб.-метод. материалы / Е.Д. Смоленко, И.М. Прищепа. — Витебск: ВГУ им. П.М. Машерова, 2005. — 60 с.
4. Санитарные нормы и правила «Требования к условиям труда женщин», Гигиенические нормативы «Допустимые показатели факторов производственной среды и трудового процесса женщин», утв. постановлением М-ва здравоохран. Респ. Беларусь от 12.12.2012 № 194.

## REPRODUCTIVE HEALTH OF WOMEN WORKERS INDUSTRIAL ENTERPRISES

*Suvorova I.V.<sup>1</sup>, Kurlovich I.V.<sup>2</sup>, Nikolaeva E.A.<sup>1</sup>,  
Beluga M.V.<sup>2</sup>, Demidova R.N.<sup>2</sup>, Ovchinnikova L.F.<sup>2</sup>*

*<sup>1</sup>Scientific & Practical Center of Hygiene, Minsk;*

*<sup>2</sup>The Republican Scientific and Practical Centre “Mother and Child”, Minsk, Belarus*

Conducted a statistical analysis of clinical indicators of reproductive health of women giving birth stories with regard to the factors of working conditions of women workers on the production sphere archive materials public institutions “Republican Scientific and Practical Centre “Mother and Child” for the period 2006–2012 years. The study found that in women with gestational age of 22–36 weeks in the structure of disease complicating pregnancy, were the main chronic fetoplacental insufficiency (CFPI) with a specific gravity of 25.4%. Often recorded delivery via planned caesarean section for medical staff — 58.1%. Among gynecological pathology in women selected for the study cohort, the most characteristic of cervical erosion from 21.6 to 26.2%.

**Keywords:** reproductive health, clinical and statistical analysis, conditions of work , women workers, work environment, the history of childbirth. Introduction .

Поступила 22.10.2014

## ТЕЧЕНИЕ БЕРЕМЕННОСТИ И РОДОВ У ЖЕНЩИН С НАРУШЕНИЕМ ФУНКЦИОНАЛЬНОГО СОСТОЯНИЯ ПЕЧЕНИ В III ТРИМЕСТРЕ

*Хворик Н.В.*

*Гродненский государственный медицинский университет, Гродно, Беларусь*

**Реферат.** Определены особенности течения беременности на фоне развившейся неинфекционной патологии печени у беременных в III триместре. Выделены характерные осложнения периода гестации и родов, обусловленные дисфункцией печени.

**Ключевые слова:** беременность, нарушение функции печени, осложнения, роды.

**Введение.** Функциональные нагрузки, которым подвергается печень, особенно увеличиваются во вторую половину беременности. В поздние сроки возникают условия, способствующие повышению вязкости желчи и ее застою, снижению тонуса желчевыводящей системы на фоне повышенной проницаемости желчных капилляров. Данные факторы обуславливают развитие холестаза [1–3].

О токсикозе беременности, проявляющемся желтухой печеночного генеза, писали многие исследователи, называя его эмбриогенной желтухой, парахолнией, идиопатической желтухой беременности, гепатопатией беременных, токсическим перерождением печени. На основании большого количества наблюдений Н.А. Фарбер в 1970 г. предложил название «поздний токсикоз беременности с печеночным синдромом» [3].

Частота перинатальных потерь при нарушении функции печени может достигать 4,1–35% [4, 5]. При рецидивирующем холестазе риск смерти плода в 4 раза выше, чем при физиологической беременности [4, 6]. Отмечено также возрастание частоты гипоксии, недоношенности, задержки развития плода до 35% от числа всех родов, мекониальное окрашивание околоплодных вод (до 27%).

При длительном холестазе возможен гематогенный путь инфицирования децидуальной оболочки, плаценты, амниотической жидкости и внутриутробное инфицирование плода. Данные факторы могут обусловить развитие плацентарной недостаточности. Последняя, в свою очередь, вызывает хроническую гипоксию, задержку роста и питания, внутриутробное инфицирование, т. е. фетальный дистресс-синдром [1, 3, 4]. Частота встречаемости фетального дистресс-синдрома при патологии печени у беременных составляет 22–44%

Осложнения беременности и экстрагенитальные заболевания матери часто приводят к изменениям в плаценте, нарушению ее функции и формированию плацентарной недостаточности.

**Цель работы** — оценка течения беременности и родов у женщин с нарушением функционального состояния печени в III триместре.

**Материал и методы.** Проведен сравнительный анализ течения беременности у 205 женщин с нарушением функции печени, возникшим в III триместре (основная группа) и у 60 беременных без нарушения функции печени (группа сравнения) в этот же период. Статистическую обработку данных проводили с помощью пакета статистических программ «Statistica» 6.0. В случае нормального распределения величин в выборке и равенства дисперсий выборок использовался двусторонний непарный t-критерий Стьюдента. Для описания качественных данных рассчитывали

показатели частоты изучаемых явлений ( $p$ ) со статистической ошибкой ( $Sp$ ). Результаты считались достоверными при значении  $p < 0,05$ .

**Результаты и их обсуждение.** Частота и характер осложнений в I и II триместрах беременности были сопоставимы. В частности, в I триместре беременности у пациенток основной группы осложнения отмечены у 81 (39,5±3,4%) женщины в отличие от 27 (45,0±6,4%) беременных группы сравнения ( $p > 0,05$ ).

Основными осложнениями в I триместре беременности были: ранний токсикоз у 18 (8,8±1,9%) женщин основной группы и у 5 (8,3±2,8%) — в группе сравнения ( $p > 0,05$ ), угрожающий выкидыш — у 28 (13,7±2,4%) основной и у 12 (20,0±5,1%) в группе сравнения ( $p > 0,05$ ), документальные указания на перенесенную острую респираторную инфекцию — у 42 (20,5±2,8%) и 16 (26,7±5,7%) женщин соответственно ( $p > 0,05$ ).

Отсутствие различий в частоте приведенных осложнений в сравниваемых группах свидетельствует о том, что в I триместре беременности не были зафиксированы нарушения функции печени, способные повлиять на частоту осложнений.

Осложнения II триместра беременности отмечены у 86 (42,0±3,4%) женщин основной группы и у 21 (35,0±6,2%) из группы сравнения ( $p > 0,05$ ).

В этот период пациентки основной группы в 2,6 раза чаще, чем беременные в группе сравнения, перенесли различные ОРВИ (17,1±2,6 и 6,7±3,2% соответственно,  $p < 0,01$ ). Показатели частоты угрозы прерывания беременности и патологии околоплодных вод зафиксированы с одинаковой частотой в обеих группах (20,0±2,8 и 21,7±5,3% соответственно,  $p > 0,05$ ). Значимые различия в группах по частоте перенесенной ОРВИ во II триместре беременности могут указывать на дополнительную роль ряда возбудителей ОРВИ, обладающих гепатотропностью и способностью вызывать не только функциональные, но и органические нарушения в печени в III триместре беременности.

Кроме того, 21 (10,2±2,1%) женщина основной группы во второй половине беременности перенесла обострение хронических, или острые заболевания, преимущественно бактериальной этиологии (трахеобронхит, бронхит, пиелонефрит, цистит), потребовавшие назначения антибактериальных лекарственных средств, в группе сравнения — всего одна пациентка.

В III триместре в обеих группах, несмотря на одинаковую частоту угрожающих преждевременных родов ( $p > 0,05$ ), ОРВИ ( $p > 0,05$ ), другие показатели в основной группе значительно превышали аналогичные в группе сравнения. Так, гестоз наблюдался чаще в 2,7 раза, плацентарная недостаточность — в 1,7 раза, синдром задержки внутриутробного развития плода — в 5,8 раза, многоводие — в 2,9 раза, анемии беременных — в 2 раза по сравнению с группой сравнения.

Срок наступления родов у женщин с нарушением функции печени в III триместре составил 270,8±0,99 дня, в группе сравнения — 281,2±0,92 дня ( $p < 0,001$ ).

У беременных основной группы в 6,3 раза чаще, чем у беременных группы сравнения отмечались преждевременные роды. Их число было обусловлено досрочным родоразрешением в 63,6% случаев, причем в 57,2% из них нарушение функции печени сочеталось с гестозом. В 21,4% родоразрешение проведено в связи с нарастанием тяжести патологии печени на фоне лечения и столько же женщин были родоразрешены при декомпенсации плацентарной недостаточности.

До начала родовой деятельности путем операции кесарева сечения были родоразрешены 31,7% женщин с нарушением функции печени во время беременности.

При преждевременных родах через естественные родовые пути родоразрешение происходило в 2,2 раза реже, чем при срочных (27,3±9,7 и 60,1±3,6% соответственно,  $p < 0,001$ ), а показания для экстренного кесарева сечения возникали в 2,8 раза чаще.

Средняя продолжительность родов у пациенток с дисфункцией печени соответствовала средней их продолжительности без таких нарушений и составила в основной группе 7,6±0,18 ч, в группе сравнения — 7,2±0,32 ч ( $p > 0,05$ ). Быстрые роды диагностированы в 3,5±1,3% случаев в основной группе и в 4,1±2,6% — в группе сравнения ( $p > 0,05$ ).

У пациенток с нарушением функции печени в 1,8 раза чаще встречалось несвоевременное излитие околоплодных вод, у 9 женщин отмечены аномалии прикрепления и отделения плаценты. Аномалии родовой деятельности у женщин с нарушением функции печени диагностированы в 4 случаях, в то время как в группе сравнения данное осложнение не отмечалось.

Женщины основной группы родоразрешены путем операции кесарева сечения в 2,4 раза чаще, чем в группе сравнения (43,9±3,5 и 18,3±5,0 соответственно,  $p < 0,001$ ). В плановом порядке операция кесарева сечения выполнена у 77,8% женщин с нарушением функции печени, без изменений со стороны печени — у 72,7% случаев. В экстренном порядке оперативно были родоразрешены 22,2% пациенток основной группы и 27,3% женщин группы сравнения.

**Заключение.** Таким образом, перенесенные острые инфекционные заболевания значительно увеличивают риск развития нарушений функции печени в III триместре, с другой стороны, развившиеся гепатопатии увеличивают частоту осложненного течения беременности в виде плацентарной недостаточности, СЗВУР плода, многоводия и анемии беременных.

Течение беременности и родов у женщин с патологией печени сопровождается различными осложнениями, которые имеют причинно-следственные связи с нарушениями функции органа в III триместре беременности. Течение родов через естественные родовые пути при дисфункции печени характеризуется более частым несвоевременным излитием околоплодных вод, что может свидетельствовать об инфицировании. В группе беременных с дисфункцией печени отмечается высокая частота преждевременных родов, обусловленная необходимостью досрочного родоразрешения в связи с прогрессированием нарушений функции печени, в большинстве случаев сочетающихся с гестозом.

### Литература

1. Кузьмин, В.Н. Новый взгляд на проблему желтухи и холестаза у беременных в современном акушерстве / В.Н. Кузьмин // Рос. вестн. акушера-гинеколога. — 2010. — № 5. — С. 71–76.
2. Cronin, R. Third trimester itch: Obstetric Cholestasis a serious condition of pregnancy / R. Cronin, R. Maude // New Zealand College of Midwives. — 2008. — Vol. 38. — P. 20–25.
3. Беременность и заболевания печени: учеб.-метод. пособие / А.И. Иванян [и др.]. — Смоленск: СГМА, 2003. — 68 с.
4. Ключарева, А.А. Внутрпеченочный холестаз беременных / А.А. Ключарева, Л.В. Вавилова // Здоровоохранение. — 2007. — № 3. — С. 72–73.
5. Cholestasis of pregnancy / B. Pathak [et al.] // Obstet. Gynecol. Clin. North Am. — 2010. — Vol. 37, № 2. — P. 269–282.

## PREGNANCY AND DELIVERY IN WOMEN WITH ABNORMAL LIVER CONDITION IN III TRIMESTER

*Hvorik N.V.*

*Grodno State Medical University, Grodno, Belarus*

Identified the features of the course of pregnancy women with developed non-infectious liver disease in the III trimester, highlighted specific complications of pregnancy and delivery due to liver dysfunction.

**Keywords:** pregnancy, liver dysfunction, childbirth.

Поступила 22.10.2014

## ВЛИЯНИЕ РЕГИОНАРНЫХ МЕТОДОВ ОБЕЗБОЛИВАНИЯ НА СТАНОВЛЕНИЕ ЛАКТАЦИОННОЙ ФУНКЦИИ У РОДИЛЬНИЦ

*Янушко Т.В.<sup>1</sup>, Гутикова Л.В.<sup>1</sup>, Кузьмич И.И.<sup>2</sup>*

<sup>1</sup>*Гродненский государственный медицинский университет, Гродно;*

<sup>2</sup>*Гродненский областной клинический перинатальный центр, Гродно, Беларусь*

**Реферат.** Грудное молоко является предпочтительным и самым надежным методом питания новорожденных. Высокий процент пациенток с угрозой развития гипогалактии составляют женщины после кесарева сечения. Наше исследование посвящено влиянию регионарных методов анестезии, выполненной во время операции кесарево сечение, на становление лактации у родильниц. В работе проведено исследование у 455 родильниц, которые были анкетированы на 5–6-е сут после родов. Исследование показало, что данный метод анестезии не оказывает существенного влияния на характер течения послеродового периода, состояние новорожденного и на становление лактационной функции у родильниц.

**Ключевые слова:** лактация, регионарная анестезия, беременность, новорожденные.

**Введение.** Предпочтительным и самым надежным методом питания новорожденных детей является грудное вскармливание. Материнское молоко имеет неповторимый индивидуальный состав — все ингредиенты максимально удовлетворяют потребности новорожденного. С молоком матери ребенок получает сбалансированный состав белков, жиров, углеводов и ферментов, которые способствуют наиболее полному и легкому усвоению питательных веществ. Грудное молоко содержит в себе оптимальный состав витаминов, минеральных веществ, а также специфических иммуноглобулинов, выполняющих защитную и иммуномодулирующую функции в организме младенца. Немаловажную роль играет эмоциональный аспект грудного вскармливания и как фундамент дальнейшего нормального психического развития ребенка, и как фактор оказания огромного положительного воздействия на организм женщины.

Высокий процент пациенток с угрозой развития гипогалактии составляют женщины после кесарева сечения. По литературным данным, показатель грудного

вскармливания у женщин после кесарева сечения составляет от 25 до 30%. Факторами риска являются характер и тяжесть акушерской и экстрагенитальной патологии, явившихся показанием к оперативному родоразрешению, сложности осуществления раннего прикладывания к груди, депрессивное влияние на плод и новорожденного фармакологических средств, применяемых в родах и при оперативном вмешательстве, наличие у новорожденных пограничных или патологических состояний, затрудняющих осуществление акта сосания и др. [1–3].

Проблема влияния анальгезии в родах и методов анестезии при кесаревом сечении на лактацию и кормление грудью продолжает широко обсуждаться, однако проведенных исследований на эту тему мало [4].

**Цель работы** — определение влияния регионарных методов анестезии, выполненной во время операции кесарево сечение, на становление лактации у родильниц.

**Материал и методы.** Исследование проводилось с января 2012 г. по апрель 2013 г. в observationalном отделении УЗ «ГОКПЦ» г. Гродно. В исследовании участвовало 455 родильниц, которые были анкетированы на 5–6 сут после родов. Были проанализированы истории родов и анкетированы 153 родильницы после операции кесарево сечение [5], выполненной с применением регионарных методов обезболивания, и 302 родильницы после родов через естественные родовые пути без применения регионарных методов обезболивания. Обследование выполнялось согласно клиническим протоколам МЗ РБ и включало в себя: общеклиническое и лабораторное обследование, сбор анамнеза о перенесенных заболеваниях во время беременности, социально-гигиенические, биохимические, бактериологические, инструментальные, доплеро- и фетометрические, а также статистические методы исследования. При оценке уровня лактации мы проводили сравнение суточного количества молока, необходимого ребенку на соответствующий день его жизни, рассчитанный по формуле А.Ф. Тура, и действительного количества молока. Дефицит молока до 25% от необходимого количества расценивался как гипогалактия (ГГ) I степени; до 50% — II степени; более 50% — III степени; отсутствие молока — агалактия. Для этого у женщин производилась оценка суточного количества молока на 5–6-й день послеродового периода. Количество молока вычисляли как сумму разности массы ребенка до кормления и после него за все суточные прикладывания и количества молока, сцеженного из обеих молочных желез за сутки. После рождения учитывались антропометрические данные новорожденных, за статистически значимый был принят уровень  $p < 0,05$  [6].

**Результаты и их обсуждение.** Средний возраст пациенток в исследуемой (первой) группе колебался в пределах от 21 до 40 лет, причем 96 человек (62,7%) из них были в возрасте от 21 до 27 лет, средний возраст составил  $30,5 \pm 1,35$  года. В группе сравнения (вторая группа), средний возраст родильниц колебался от 16 до 38 лет и в среднем составил  $27 \pm 9,2$  года, причем в возрасте от 18 до 27 лет была 261 пациентка (86,4%). Рост обследованных женщин колебался от 150 до 180 см и в среднем составил  $165,7 \pm 0,43$  см.

Характеризуя репродуктивную функцию в исследуемых группах, следует отметить, что у 145 (32 %) женщин наблюдалась первая беременность, у 215 (47%) родильниц беременность была вторая, третья и более — у 95 женщин, что составило 21%.

Исследуемая группа и группа сравнения были сопоставимы по паритету родов, социальному статусу, времени наступления менархе и срокам начала половой жизни.

Установлено, что пациентки первой группы чаще страдали такими гинекологическими заболеваниями, как миома матки (25 пациенток, 16,3%), дисфункция яичников (9 пациенток, 5,8%), бесплодие (21 женщина, 13,7%). В группе сравнения гинекологические заболевания отмечались только у 25 (8,2%) родильниц, из них у 18 (5,9%) — эрозия шейки матки, нарушения менструального цикла наблюдались у 7 (2,3%) женщин.

Анализируя соматическую патологию, следует отметить, что чаще всего у женщин в исследуемых группах наблюдались заболевания органа зрения — 107 (23,5%), эндокринная патология наблюдалась у 65 (14%) пациенток, заболевания сердечно-сосудистой системы — у 47 (10%), метаболический синдром — у 38 (8%), заболевания почек — у 35 (7%), болезни желудочно-кишечного тракта — у 24 женщин (5%), 35 родильниц (что составило 7,6% от общего числа исследуемых) отрицали наличие какой-либо патологии.

При изучении лабораторных данных родильниц обеих групп существенных различий в показателях общего анализа крови, биохимических показателях крови, анализах мочи не выявлено.

Осложненное течение беременности в первой группе отмечено в 84% случаев, во второй группе — в 62%. Наиболее часто у беременных в первой группе встречались гестозы (31,3%), фетоплацентарная недостаточность (27,5%), угроза преждевременных родов (25,8%).

Срок родоразрешения среди пациенток обеих групп достоверно не различался: 90% всех родов в обеих группах были срочными, 10% — преждевременными; случаев запоздалых родов не отмечено.

В первой группе беременных роды велись оперативным путем, из них 72% кесаревых сечений были плановые и 28% были произведены по экстренным показаниям. Для плановых кесаревых сечений основными показаниями послужили: предшествующее кесарево сечение (рубец на матке), неправильное положение плода, экстрагенитальная патология, бесплодие в анамнезе, беременность после ЭКО. Среди кесаревых сечений, произведенных по экстренным показаниям, лидировали следующие: острая интранатальная гипоксия плода, гестоз, нарушение маточно-плацентарного кровотока с возникновением нулевых кардиоциклов, клинически узкий таз, первичная слабость родовых сил.

В качестве регионарной анестезии при операции кесарево сечение применяли спинномозговую анестезию.

Спинномозговая анестезия — одна из наиболее простых, эффективных и доступных методик, обеспечивающих быструю и мощную анестезию. Как правило, местные анестетики, введенные в субарахноидальное пространство, дают полную сенсорную блокаду, распространенность которой зависит от положения пациента, общей дозы лекарственных средств [4, 7, 8]. В наших исследованиях спинномозговая анестезия проводилась с применением лекарственного средства фирмы AstraZeneca Маркаин Спинал (рег. удостоверение П №014032/01), действующее вещество — бупивакаина гидрохлорид, 5 мг/мл.

При анализе родов, проведенных через естественные родовые пути, мы не обнаружили достоверных различий в длительности родов, частоте послеродовых осложнений.

После родов через естественные родовые пути и методом оперативного родоразрешения производился первичный туалет новорожденного, оценка по шкале Ап-

гар на 1 и 5-й мин, учитывался тип плача, характер рефлекторной активности и мышечный тонус. Все новорожденные находились в контакте «кожа-к-коже», поощрялось раннее прикладывание к груди. Регистрировались масса и длина тела новорожденных в обеих исследуемых группах. Масса плодов и оценка новорожденных по шкале Апгар статистически не отличалась.

При оценке лактационной функции родильниц первой группы нами выявлено, что дефицит молока I степени наблюдался у 18 пациенток, что составляло 11,5%, дефицит молока II степени наблюдался у 3 родильниц и составил 1,9% от общего числа женщин, гипогалактия III степени и агалактия у пациенток данной группы не наблюдалась. Оценивая суточный объем молока у родильниц второй группы, мы пришли к выводу, что частота гипогалактии I и II степени достоверно не отличалась от первой группы и встречалась в 12 и 2% случаев соответственно, тяжелых нарушений лактационной функции III степени и агалактии в этой группе также не отмечалось.

**Заключение.** На основании исследований мы пришли к следующим выводам. Учитывая бурное развитие современного акушерства, совершенствование медицинского оснащения, разработку и поставку новых современных медикаментозных средств в применении регионарных методов обезболивания, наличие опытной высококвалифицированной анестезиологической помощи (применение спинномозговой анестезии при кесаревом сечении) является приоритетным, эффективным, современным и доступным методом регионарной анестезии.

Исходя из полученных данных, мы пришли к выводу, что данный метод анестезии не оказывает существенного влияния на характер течения послеродового периода, состояние новорожденного и не оказывает существенного влияния на становление лактационной функции у родильниц. Нами не выявлено достоверных отличий в выработке суточного объема молока в обеих исследуемых группах.

Применение спинномозговой анестезии привлекает отсутствием депрессии дыхания, сердечно-сосудистой деятельности, эффективности устранения боли при сохранении психомоторной активности родильницы из-за небольшой по сравнению с другими методами обезболивания дозы анестетика. Кроме того, спинномозговая анестезия при кесаревом сечении обеспечивает достаточное расслабление мышц, что облегчает работу хирурга. При правильном выполнении спинномозговой анестезии полностью исключен риск воздействия лекарственных средств на ребенка, женщина находится в сознании и может контактировать с новорожденным.

### **Литература**

1. Абрамченко, В.В. Беременность и роды высокого риска: руководство для врачей / В.В. Абрамченко. — М: Мед. информ. агентство, 2004. — С. 375–390.
2. Suratman, R.B. // Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol. — 2005. — Vol. 123.
3. Prostaglandin E vaginal gel to treat dystocia in spontaneous labour: a multicentre randomised placebo-controlled trial / L.W. Oppenheimer [et al.] // BJOG. — 2005. Vol. 112, № 5. — P. 612–618.
4. Чернуха, Е.А. Родовой блок / Е.А. Чернуха. — М.: Триада-Х, 1999. — 532 с.
5. Мишель, О. Кесарево сечение: Безопасный выход или угроза будущему? / О. Мишель // Международная школа традиционного акушерства. — М., 2006. — 90 с.
6. Гутикова, Л.В. Новые подходы к профилактике гипогалактии / Л.В. Гутикова // Рос. вестн. акушера-гинеколога. — 2007. — № 3. — С. 43–46.
7. Экстренная помощь в акушерстве и гинекологии (эфферентные методы) / В.И. Кулаков [и др.]. — М.: Мед. информ. агентство, 1998. — 206 с.

8. Поляков, А.А. Анестезиологическое обеспечение кесаревых сечений: пособие для врачей / А.А. Поляков. — Краснодар, 1998. — 30 с.

**INFLUENCE OF REGIONAL METHOD OF ANESTHESIA  
ON THE FORMATION OF LACTATION FUNCTIONS PUERPERAS**

*Yanushko T.V.<sup>1</sup>, Gutikova L.V.<sup>1</sup>, Kuzmich I.I.<sup>2</sup>*

*<sup>1</sup>Grodno State Medical University, Grodno;*

*<sup>2</sup>Grodno Regional Clinical Perinatal Centre, Grodno, Belarus*

Breast milk is the preferred and most reliable method of nutrition in neonates. A high percentage of patients threatened by development hypogalactia are women after cesarean section. Our study focuses on the impact of regional anesthesia techniques performed during cesarean section on the development of lactation in postpartum women. In this paper, a study in 455 parturients who were anketirovany for 5-6 days after birth. Based on this research, we came to the conclusion that this method of anesthesia has no significant effect on the nature of the flow postpartum period, the state of the newborn and has no significant effect on the formation of lactation function in postpartum women.

**Keywords:** lactation, regional anesthesia, pregnancy, newborns.

Поступила 22.10.2014

### ДИСКОРДАНТНОСТЬ КАРИОТИПОВ ПРИ СИНДРОМЕ ДАУНА В I ТРИМЕСТРЕ БЕРЕМЕННОСТИ

*Головатая Е.И., Прибушена О.В., Савенко Л.А.*

*РНПЦ «Мать и дитя», Минск, Беларусь*

**Реферат.** Представлены наблюдения 16 случаев выявления мозаицизма по синдрому Дауна (СД) в I триместре при использовании двух методов исследования (полупрямого и длительного культивирования) клеток ворсин хориона. Частота мозаичного кариотипа по СД составила 5,5% от всех случаев СД. Ложноотрицательный результат наблюдался только при использовании полупрямого метода. Длительное культивирование является более надежным методом пренатальной диагностики СД по сравнению с полупрямым методом.

**Ключевые слова:** синдром Дауна, аспирация ворсин хориона, мозаицизм.

**Введение.** Синдром Дауна (СД) — наиболее частая форма трисомии хромосом человека, выделенная в самостоятельную нозологическую единицу английским врачом John Langdon Down в 1866 г. под названием «монголоидная идиотия».

Частота СД колеблется от 1 до 2 на 1000 новорожденных, в основном в зависимости от демографических характеристик исследуемой популяции. В Европейской части бывшего СССР она составляет 1,1‰, или 1 на 910 рождений. В Республике Беларусь ежегодно регистрируется около 150 случаев СД, и частота составляет 1:780 рождений.

СД — комплекс множественных врожденных пороков развития (МВПР), характеризующийся аномалиями черепа и лица. СД относится к группе нелетальных состояний, что делает актуальными профилактические мероприятия по предотвращению рождения детей с этой патологией. Пренатальный диагноз устанавливается путем комплекса исследований, основные из которых — пренатальный биохимический скрининг, тотальные ультразвуковые (УЗИ) и селективные цитогенетические исследования. Биохимические и УЗИ позволяют только заподозрить хромосомную болезнь, т. е. выделить беременных группы риска. Постановка диагноза возможна при инвазивной пренатальной диагностике.

СД может быть диагностирован при цитогенетическом анализе клеток аспирата ворсин хориона (АВХ) и клеток амниотической жидкости в группах высокого риска. Существует два цитогенетических варианта СД: трисомный и транслокационный, соотношение между ними составляет примерно 93:7. В 0,9% случаев встречаются мозаичные формы. Фенотипические проявления всех форм синдрома одинаковы.

Цитогенетическая пренатальная диагностика в I триместре по клеткам ворсин хориона является широко распространенным методом, особенно для женщин с высоким генетическим риском наличия аномалий плода. Ряд исследований показал надежность АВХ при использовании двух методов кариотипирования: прямого или полупрямого и длительного культивирования [1, 2]. Использование только одного метода может привести к получению ложного результата. Большинство расхождений между кариотипами клеток АВХ и плода характеризуются получением ложноположительного результата при анализе АВХ и редко — ложноотрицательного.

**Цель работы** — анализ мозаицизма по трисомии 21 при исследовании образцов АВХ.

**Материал и методы.** Все случаи СД были заподозрены при безвыборочном УЗ-обследовании беременных, проводимом в г. Минске с 1996 г. УЗИ выполнялось в сроке 10–13 недель на сканерах Siemens (Sonoline Versa Plus) с использованием трансабдоминального конвексного (4 МГц) и трансвагинального (6,5 и 7 МГц) датчиков и VOLUSON 730 с использованием трансабдоминального конвексного (5 МГц) и трансвагинального (7 МГц) датчиков. Для определения кариотипа плода в 11–12 недель беременности под контролем УЗ-аппарата Medison 8800 с конвексным датчиком 5 МГц трансабдоминальным доступом методом «свободной» руки производилась процедура БВХ. Для забора материала использовались спинальные иглы типа YALE с атравматическим срезом Qinke, диаметром 19 G, длиной 9 см. Цитогенетические и биохимические анализы выполнялись генетической лабораторией РНПЦ «Мать и дитя». Биохимические лабораторные исследования осуществлялись на аппарате Victor 3. Цитогенетические исследования проводились с помощью стандартной методики GTG-banding двумя методами: полупрямым и с помощью длительного культивирования. Длительность цитогенетического исследования АВХ полупрямым методом составила 1–2 дня, длительной культуры — 10–14 дней. При получении неоднозначного результата по клеткам АВХ во втором триместре беременности производилось кариотипирование клеток амниотической жидкости. Нормальным считался кариотип, который можно было описать следующими формулами: 46,XX, 46,XY. Во всех остальных случаях кариотип рассматривался как аномальный. После прерывания беременности плоды подвергались морфологическим исследованиям.

**Результаты и их обсуждение.** В нашей практике встретились 16 случаев мозаицизма по трисомии 21, полученных при исследовании образцов АВХ. Все пациентки в данном исследовании были направлены для медико-генетического консультирования и обследования в РНПЦ «Мать и дитя» для расчета риска по СД. Результаты первичного осмотра и скрининга приведены в таблице 1. Возраст беременных варьировал от 18 до 37 лет. Показанием для пренатального кариотипирования во всех случаях был СД у плода.

Таблица 1 — Результаты популяционного скрининга на хромосомные болезни в I и II триместрах беременности

№ п/п	Возраст, годы	Данные УЗИ в I триместре	Риск по СД	Данные УЗИ во II триместре	Патологоанатомическое исследование
1	39	КТР — 80 мм, NT — 13 мм	1:1	—	Результаты недоступны
2	32	КТР — 38,2 мм, NT — 4,3 мм	1:1	—	СД у плода
3	20	КТР — 54,4 мм, NT — 2,9 мм	1:12	16 нед.: ВПР не выявлены, задние рога боковых желудочков — 8 мм	СД у плода

## Окончание таблицы 1

№ п/п	Возраст, годы	Данные УЗИ в I триместре	Риск по СД	Данные УЗИ во II триместре	Патологоанатомическое исследование
4	18	КТР — 46,7 мм, НТ — 2,4 мм	1:25	–	СД у плода
5	33	КТР — 44,6 мм, НТ — 2,4 мм	1:7	–	СД у плода
6	23	КТР — 56,0 мм, НТ — 3,6 мм	1:1	17,3 нед.: ВПС (ДМЖП, ДМПП, полный АВК), генера- лизованная во- дянка плода	Результаты недоступны
7	24	НТ — 7,5 мм	1:1	–	Результаты недоступны
8	26	НТ — 6,0 мм	1:1	–	СД у плода
9	37	НТ — 3,7 мм	1:1	–	Результаты недоступны
10	27	Гигрома	1:1	–	СД у плода
11	22	НТ — 2,5 мм	1:15	–	СД у плода
12	26	НТ — 2,7 мм	1:1	–	СД у плода
13	20	НТ — 3,0 мм	1:28	–	СД у плода
14	27	Гигрома	1:1	–	СД у плода
15	33	КТР — 61,0 мм, НТ — 2,3 мм	1:1	–	СД у плода
16	28	НТ — 3,2 мм	1:15	–	СД у плода

Результаты кариотипирования, проведенного в I и II триместрах беременности, представлены в таблице 2.

Таблица 2 — Результаты пренатального кариотипирования в I и II триместрах беременности

№ п/п	Полупрямой метод	Длительная культура	Амниотическая жидкость
1	46,XX	46,XX,der(21;21)(q10;q10)	46,XX,der(21;21)(q10;q10)
2	47,XY,+5	47,XY,+21	
3	46,XX	47,XX,+21	47,XX,+21
4	46,XY	47,XY,+21[8]/46,XX[32]	47,XY,+21
5	46,XY	47,XY,+21	47,XY,+21
6	46,XX	47,XX,+21	47,XX,+21
7	46,XY,dic(21;21)(p11.2)	45,XY,-21	
8	92,XXYY	47,XY,+21	47,XY,+21
9	46,XX	47,XX,+21[4]/46,XX[37]	47,XX,+21[5]/46,XX[42]

№ п/п	Полупрямой метод	Длительная культура	Амниотическая жидкость
10	46,XX,r(21)	46,XX,der(21;21)(q10;q10),+21	
11	47,XY,+21[2]/46,XY[9]	47,XY,+21	
12	47,XY,+21[6]/46,XY[6]	47,XY,+21	47,XY,+21
13	47,XY,+21[4]/46,XY[16]	47,XY,+21	
14	47,XY,+21[4]/46,XY[4]	47,XY,+21	
15	47,XX,+21[18]/46,XX[7]	47,XX,+21[20]/46,XX[3]	
16	47,XY,+21[10]/46,XY[7]	47,XY,+21[50]	

В 275 образцах АВХ (из 3795) выявлена полная форма СД, как при использовании полупрямого метода, так и в длительной культуре. В 16 образцах наблюдались расхождения между кариотипами, полученными разными методами, что составляет 5,5% от всех диагностированных случаев СД (таблица 2). В 4 из них выявлена абсолютная дискордантность кариотипов с получением нормального результата с помощью полупрямого метода (наблюдения 1, 3, 5, 6), в трех случаях (наблюдения 2, 8, 10) при наличии СД у плода в клетках полупрямой культуры выявлена другая патология. В 5 образцах БВХ (наблюдения 11–14, 16) при этом же методе исследования получен мозаичный кариотип по трисомии 21 хромосомы с аномалией в 18, 20, 50, 50 и 59% клеток. СД у плода в этих случаях подтвержден по результатам патологоанатомического исследования или кариотипирования клеток амниотической жидкости. Особый интерес вызывает наблюдение 7, когда при использовании разных методов получены разные кариотипы, связанные с 21 хромосомой. В этом образце в длительной культуре выявлена моносомия 21 хромосомы. Но такая патология в полной форме несовместима с жизнеспособностью, следовательно, можно предположить мозаичный кариотип в тканях плода, возможно также, что клетки с моносомией ограничены лишь экстраэмбриональными тканями. Только в одном образце (наблюдение 15) выявлен мозаичный кариотип и в клетках трофобласта, и стромы ворсин с содержанием аномальных клеток 72 и 87% соответственно. В одном образце (наблюдение 9) в длительной культуре в 10% клеток выявлена трисомия 21, что подтвердило кариотипирование клеток амниотической жидкости. Еще в одном образце (наблюдение 4) также выявлен мозаичный кариотип в длительной культуре, однако в данном случае нельзя исключить контаминацию материнским материалом. Таким образом, в отношении СД не было получено ложных результатов при использовании длительного культивирования (за исключением неоднозначной интерпретации результатов в наблюдении 7) и ложноположительных результатов при использовании полупрямого метода исследования.

В нашем исследовании частота ложноотрицательного результата по СД при использовании полупрямого метода исследования составила 1 на 421.

В литературе описано более 10 случаев ложноотрицательных результатов, в основном по клеткам трофобласта, касающихся трисомии 21 [3–9]. По мнению авторов, ложноотрицательный результат может наблюдаться в следующих случаях:

- постзиготическое нерасхождение хромосом во внутренней клеточной массе в раннем эмбриогенезе;

- беременность двойней с замиранием и реабсорбцией нормального плода;
- наличие мозаицизма, не выявленного из-за низкого митотического индекса или неслучайного распределения аномальной клеточной линии;
- контаминация ворсин хориона клетками материнской ткани;
- постзиготическое формирование хромосомы.

Сообщения о ложноположительных результатах по клеткам трофобласта и по клеткам мезенхимальной стромы ворсин крайне немногочисленны [1, 8, 10].

Заключение. При пренатальной цитогенетической диагностике в I триместре беременности при использовании двух подходов к анализу клеток АВХ (полупрямой метод и длительное культивирование) возможно получение различных кариотипов (5,5% от всех случаев СД). Однако длительное культивирование является более надежным методом пренатальной диагностики СД по сравнению с полупрямым методом.

В клинической практике предпочтительнее использовать оба подхода, что позволяет избежать ряда ошибок и тем самым повысить диагностическую чувствительность цитогенетической диагностики в I триместре беременности. Выявление трисомии 21 с помощью полупрямого метода с высокой вероятностью говорит о наличии СД у плода. При получении разных кариотипов двумя методами при решении вопроса о прогнозе беременности следует основываться на результатах кариотипирования клеток мезенхимальной стромы ворсин (длительное культивирование) и учитывать данные УЗИ, при необходимости возможно проведение дополнительных исследований (амниоцентез).

### Литература

1. The predictive value of findings of the common aneuploidies, trisomies 13, 18 and 21, and numerical sex chromosome abnormalities at CVS: experience from the ACC U.K. Collaborative Study. Association of Clinical Cytogeneticists Prenatal Diagnosis Working Party / K. Smith [et al.] // *Prenat. Diagn.* — 1999. — Vol. 19, № 9. — P. 817–826.
2. Accuracy of abnormal karyotypes after the analysis of both short- and long-term culture of chorionic villi / C. van den Berg [et al.] // *Prenat. Diagn.* — 2000. — Vol. 20, № 12. — P. 956–969.
3. A 46,XX,der(13;14)(q10;q10),+21 child born after a 45,XX,der(13;14)(q10;q10) chromosomal finding in CVS / B. Sikkema-Raddatz [et al.] // *Prenat. Diagn.* — 1997. — Vol. 17, № 11. — P. 1086–1088.
4. A near false-negative finding of mosaic trisomy 21—a cautionary tale / G.C. Beverstock [et al.] // *Prenat. Diagn.* — 1998. — Vol. 18, № 7. — P. 742–746.
5. Feasibility, accuracy and safety of chorionic villus sampling: a report of 10741 cases / J.L. Brun [et al.] // *Prenat. Diagn.* — 2003. — Vol. 23, № 4. — P. 295–301.
6. (Potential) false-negative diagnoses in chorionic villi and a review of the literature / C. van den Berg [et al.] // *Prenat. Diagn.* — 2006. — Vol. 26, № 5. — P. 401–408.
7. Discordant direct and culture results following chorionic villus sampling and the diagnosis of a third cell line in the fetus / O.P. Phillips [et al.] // *Prenat. Diagn.* — 1997. — Vol. 17, № 2. — P. 170–172.
8. Complete discrepancy between QF-PCR analysis of uncultured villi and karyotyping of cultured cells in the prenatal diagnosis of trisomy 21 in three CVS / J.J. Waters [et al.] // *Prenat. Diagn.* — 2007. — Vol. 27, № 4. — P. 332–339.
9. Prenatal diagnosis of trisomy 21 by i(21q): a rare case of fetoplacental chromosomal discrepancy / J.L. Gilardi [et al.] // *Prenat. Diagn.* — 2002. — Vol. 22, № 10. — P. 856–858.

## DISCORDANT IN DOWN SYNDROME KARYOTYPES IN THE FIRST TRIMESTER OF PREGNANCY

*Golovataya E.I., Pribushenya O.V., Savenko L.A.*

*The Republican Scientific and Practical Centre "Mother and Child", Minsk, Belarus*

We present 16 mosaic cases with Down syndrome (DS) karyotyped in the first trimester of pregnancy. Two methods (short and long term culture) were used. Frequency of mosaic cases was 5.5% in all DS cases. False negative results were only in short term culture. Long term culture is more reliable than short term culture.

**Keywords:** Down syndrome, chorion villus sampling, mosaicism.

Поступила 01.10.2014

## МОЗАИЦИЗМ ПРИ ПРЕНАТАЛЬНОЙ ДИАГНОСТИКЕ СИНДРОМА ПАТАУ В I ТРИМЕСТРЕ БЕРЕМЕННОСТИ

*Головатая Е.И., Прибушения О.В., Савенко Л.А.*

*РНПЦ «Мать и дитя», Минск, Беларусь*

**Реферат.** Представлены наблюдения 9 случаев выявления мозаицизма по синдрому Патау (СП) в I триместре при использовании двух методов исследования (полупрямого и длительного культивирования) клеток ворсин хориона. Частота мозаичного кариотипа по СП составила 13% от всех случаев СП. Ложноотрицательные и ложноположительные результаты наблюдались только при использовании полупрямого метода. Длительное культивирование является более надежным методом пренатальной диагностики СП по сравнению с полупрямым методом.

**Ключевые слова:** синдром Патау, аспирация ворсин хориона, мозаицизм.

**Введение.** Синдром Патау (СП) — третья наиболее встречаемая аутосомная трисомия, частота которой составляет 1:12000–15000 новорожденных. Существует два цитогенетических варианта СП: в виде простой трисомии и в транслокационной форме, соотношение между ними составляет примерно 85:15. Фенотипические проявления двух основных форм синдрома совершенно одинаковы.

СП — это комплекс множественных врожденных пороков развития (МВПР), характеризующийся аномалиями черепа и лица, дефектами скальпа, расщелинами губы и неба и пороками мозга прозэнцефалической группы. Среди прочих пороков типичны полидактилия, своеобразное положение кистей: 2 и 4-й пальцы приведены к ладони и полностью или частично перекрывают 1 и 5-й пальцы, микрофтальмия, врожденные пороки сердца (ВПС), ВПР желудочно-кишечного тракта и моче-выводящей системы.

СП относится к группе летальных состояний, что делает актуальной его пренатальную диагностику. В I триместре СП может быть заподозрен на основании таких структурных аномалий, как омфалоцеле, голопрозэнцефалия, мегацистис и ВПС [1]. Пренатальная диагностика в группах беременных высокого риска может

быть проведена с помощью цитогенетического анализа по клеткам аспирата ворсин хориона (АВХ).

**Цель работы** — анализ мозаицизма по трисомии 13 при пренатальной цитогенетической диагностике по клеткам АВХ.

**Материал и методы.** Ультразвуковые исследования (УЗИ) выполнены на аппарате VOLUSON 730 с использованием трансабдоминального конвексного датчика 5 МГц и трансцервикального датчика 7 МГц.

Инвазивные пренатальные процедуры проведены при УЗ-контроле в режиме реального времени с использованием УЗ-аппарата Medison 8800 с трансабдоминальным конвексным датчиком 5 МГц. Все процедуры АВХ проводились трансабдоминальным доступом методом «свободной» руки с выполнением аспирационных тракций в течение 15–30 с. Для забора материала применялись спинальные иглы типа YALE с атравматическим срезом Qinke, диаметром 19 G, длиной 9 см, производства фирмы Балтон.

Цитогенетические исследования в I триместре выполнялись генетической лабораторией РНПЦ «Мать и дитя» с помощью стандартной методики GTG-banding двумя методами: полупрямым и с использованием длительного культивирования. Во II триместре пренатальное кариотипирование выполнялось по клеткам амниотической жидкости. Нормальным считался кариотип, который можно было описать следующими формулами: 46,XX, 46,XY.

После прерывания беременности плоды подвергались морфологическим исследованиям.

**Результаты и их обсуждение.** Из 3795 образцов АВХ, проанализированных двумя методами за 1996–2013 гг. в РНПЦ «Мать и дитя», трисомия 13 была выявлена в 61 образце в полной форме. Кроме этого, в 9 случаях установлен мозаицизм, что составляет 13% от всех случаев СП. Результаты первичного осмотра и скрининга этих пациентов приведены в таблице 1. АВХ выполнялась по различным показаниям: МВПР, риск по синдрому Дауна, возраст. В наблюдении 7 АВХ проводилось в связи с риском по X-сцепленному заболеванию, беременность была прервана с учетом мужского пола у плода.

Результаты кариотипирования, проведенного в I и II триместрах беременности, представлены в таблице 2.

Таблица 1 — Результаты популяционного скрининга на хромосомные болезни в I и II триместрах беременности

№ п/п	Возраст, годы	Данные УЗИ	Результаты скрининга (риск)	Исход беременности
1	25	КТР — 56,1 мм, NT — 3,3 мм, МВПР: увеличенный мочево́й пузырь (9,8×7,1 мм), расширение ЧЛС почек слева — 0,8 мм, постаксиальная полидактилия кистей, двусторонняя РГН (0,4 и 0,8 мм), двусторонние КСС (1,6; 1,2; 2,0 мм); диспропорция отделов сердца в сторону увеличения правых, трикуспидальная регургитация, ДМЖП, заподозрен ДМПП	По СД — 1:10, по синдрому Эдвардса — 1:12, по СП — 1:10	Беременность прервана в I триместре. Патологоанатомическое исследование — СП
2	24	КТР — 55,0 мм, NT — 2,1 мм, увеличенный мочево́й пузырь (размеры 9,0×6,4 мм), киста пуловины (6,8×5,1 мм), КТР — 66 мм, МВПР: мегаистис (13×9,5 мм), киста пуловины (10×11 мм), открытый мочево́й проток, омфалоцеле (7,1×6,7 мм)	По СД — 1:298, по синдрому Эдвардса — 1:82442, по СП — 1:7184	Беременность прервана в I триместре. Патологоанатомическое исследование — плод разрушен, гидронефроз левой почки и ложный узел пуловины
3	22	КТР — 38,6 мм, NT — 2,8 мм 15 нед.: ВПР не выявлены, 18 нед.: МВПР: брахцефалия, голопроэнцефалия, постаксиальная двусторонняя полидактилия кистей, СЗРП I степени, заподозрены ВПС и агрезия пищевода	По СД — 1:3	Беременность прервана в II триместре. Патологоанатомическое исследование — СП
4	34	NT — 2,2 мм	По СД — 1:31	Беременность прервана в I триместре. Патологоанатомическое исследование — плод разрушен, дивертикул Меккеля
5	28	12 нед.: NT — 3,5 мм; 15,4 нед.: почки повышенной эктогенности, ЧЛС (3,5×3,3 мм)	По СД, СП, синдрому Эдвардса — 1:1	Беременность прервана в II триместре. Патологоанатомическое исследование — СП
6	33	NT — 3,7 мм		Роды, норма

7	27	КТР — 60,4 мм, NT — 1,2 мм		Беременность прервана в I триместре. Патологоанатомическое исследование — 46,XY
8	40	Возраст		Роды, норма
9		NT — 4,0 мм		Беременность прервана в I триместре. Патологоанатомическое исследование — СП

Таблица 2 — Результаты пренатального кариотипирования в I и II триместрах беременности

№ п/п		Длительная культура	Амниотическая жидкость
1	45,XY,rob(13;14)(q10;q10)	46,XY,rob(13;14)(q10;q10),+13	
2	46,XY	47,XY,+13	
3	46,XX	47,XX,+13	47,XX,+13
4	47,XY,+13	46,XY	
5	46,XY/45,XY,rob(13;22)(q10;q10)(30%)	46,XY,rob(13;13)(q10;q10),+13	46,XY,rob(13;13)(q10;q10),+13
6	46,XX[5]/47,XX,+13[5]	46,XX	
7	47,XY,+13[5]/46,XY[3]	46,XY	
8	47,XX,+13[9]/46,XX[2]	46,XX	
9	47,XX,+13[12]/46,XX[2]	47,XX,+13	

В 3 образцах (наблюдения 1–3) получен ложноотрицательный результат при использовании полупрямого метода. Во всех случаях при УЗИ наблюдались МВПР. Кроме того, в 4 образцах АВХ (наблюдения 6–9) при этом же методе исследования были выявлены мозаичные кариотипы по трисомии 13 хромосомы с аномалией в 50, 63, 82 и 86% клеток. В первых трех случаях в клетках длительной культуры и тканях плода установлены нормальные кариотипы, в последнем случае — аномальный. Особого рассмотрения требуют результаты исследования двух образцов. В наблюдении 4 в клетках трофобласта обнаружена трисомия 13, в клетках длительной культуры — норма, наблюдалась абсолютная дискордантность кариотипов. Семья приняла решение прервать беременность с учетом получения аномального результата полупрямым методом. Патологоанатомическое обследование полностью провести не удалось, т. к. плод был разрушен, установлен только дивертикул Меккеля, что недостаточно для постановки диагноза СП. Таким образом, в данном случае наблюдался мозаицизм по трисомии 13 хромосомы, но уточнить, какой из пренатальных кариотипов отражает кариотип плода, не представлялось возможным. В наблюдении 5 также была абсолютная дискордантность кариотипов в клетках цитотрофобласта и мезенхимальной стромы ворсин, анализ клеток амниотической жидкости подтвердил кариотип клеток длительной культуры АВХ, и, таким образом, в этом случае наблюдался ложный результат с помощью полупрямого метода. Наличие двух клонов в трофобласте (норма и сбалансированный кариотип) говорит, вероятнее всего, о постзиготическом формировании перестроек с образованием транслокационной формы СП у плода, возможно, за счет образования изохромосомы по длинному плечу 13. Согласно данным литературы, в случае *de novo* гомологичные транслокации, как правило, являются изохромосомами, это описывается и для ситуации получения ложного результата в клетках АВХ [2, 3].

По данным литературы, у ~5% эмбрионов с трисомией 13 или 18 наблюдается мозаицизм в трофобласте, и это приводит к внутриутробному развитию до третьего триместра беременности. Все исследования плацентарных тканей от новорожденных с полной формой трисомии 13 и 18 показали клон клеток с нормальным кариотипом в трофобласте [4]. По данным литературы, мозаичный кариотип в клетках АВХ в подавляющем большинстве случаев имеет мейотическое происхождение [5]. Плоды с немозаичным трисомным трофобластом спонтанно abortируются [6]. При выявлении мозаичной формы трисомии 13 в клетках АВХ СП подтверждается у плода в 25–30% случаев [4, 7]. В нашем исследовании из 9 анализов, связанных с трисомией 13, в 4 при использовании полупрямого метода с частотой более 50% обнаружены клоны аномальных клеток, однако СП подтвердился только в одном случае. По-видимому, нерасхождение 13-х хромосом в митозе чаще происходит в клетках трофобласта, что приводит к ложноположительному результату при кариотипировании этого типа клеток (прямой или полупрямой метод), и, следовательно, в отношении этой патологии более надежно исследование клеток мезодермы (длительное культивирование).

Результаты наших исследований согласуются с литературными. В одном из исследований (группа составила 6820 АВХ) описываются 4 случая с мозаицизмом по трисомии 13, из которых в трех наблюдались ложноположительные результаты по клеткам трофобласта (один с абсолютной и два — с относительной дискордантностью кариотипов). Не было отмечено ложноотрицательных результатов, но в этом

исследовании не всегда использовались оба метода анализа АВХ [8]. Еще в двух исследованиях с использованием только полупрямого метода описаны ложноположительные результаты (мозаичная форма) [9, 10].

Ложноотрицательные наблюдения являются более редким событием [2, 7]. В нашем исследовании при СП у плода они наблюдались только при полупрямом методе исследования (дискутабельным остается наблюдение 5).

*Тактика ведения беременности.* УЗИ является основным неинвазивным видом диагностики многих ВПР, и СП не является исключением. Комплекс МВПР при СП хорошо известен и описан, и при современном уровне развития УЗ-аппаратов позволяет заподозрить СП уже в I триместре. В нашей практике диагностика СП в 11–12 недель при популяционном скрининге на хромосомные болезни не является редкой. Интерес вызывают случаи дискордантности кариотипа в рамках мозаицизма в клетках АВХ при визуализации пороков или без них. Эти случаи вызывают сложности, прежде всего, для медико-генетического консультанта при решении вопроса о прерывании беременности. Так, описанные нами случаи демонстрируют различную тактику. В первом наблюдении беременность прервана в I триместре в связи с МВПР при сбалансированном кариотипе по результатам, полученным с помощью полупрямого метода исследования, и только при длительном культивировании установлен СП. Во втором наблюдении комплекс пороков выявлен только при динамическом осмотре в течение недели и выявленное сочетание не являлось абсолютным показанием для прерывания беременности. Беременность завершилась в I триместре, исходя из пожеланий семьи, аномальный кариотип длительной культуры подтвердил правильность принятого решения. В третьем и пятом наблюдениях пороки в I триместре диагностированы не были, дискордантность кариотипов была проверена анализом амниотических вод и прицельным целенаправленным УЗИ, и только при подтверждении СП и визуализации типичного набора пороков было принято решение о прерывании беременности. Поэтому при визуализации комплекса МВПР, типичного для хромосомных болезней, и нормальном кариотипе генетик-консультант должен помнить о возможности получения как ложноотрицательного, так и ложноположительного результата. При исследовании клеток АВХ только прямым (полупрямым) методом необходимо взвешенно и осторожно принимать решение, как о продолжении, так и о прерывании беременности в том или ином клиническом случае.

**Заключение.** При диагностике СП в ранние сроки беременности, когда достоверный диагноз ставится путем исследования ворсин хориона, необходимо помнить о плацентарном мозаицизме и возможности получения как ложноположительного, так и ложноотрицательного результата. Анализ клеток мезенхимальной стромы ворсин обладает большей диагностической значимостью в отношении СП. Для решения вопроса о тактике ведения беременности в таких ситуациях особое значение имеет диагностика типичного комплекса МВПР при УЗИ. Современное оборудование и накопленный специалистами опыт позволяют диагностировать такую патологию уже в 11–12 недель беременности, о чем свидетельствуют представленные нами наблюдения.

#### **Литература**

1. Chen, C.P. Prenatal sonographic features of fetuses in trisomy 13 pregnancies (I) // Taiwan J. Obstet. Gynecol. — 2009. — Vol. 48, № 3. — P. 210–217.

2. Postzygotic isochromosome formation as a cause for false-negative results from chorionic villus chromosome examinations / M. Riegel [et al.] // *Prenat. Diagn.* — 2006. — Vol. 26, № 3. — P. 221–225.

3. Trisomy 13 due to recombination (13q;13q) is caused by i(13) and not rob(13;13)(q10;q10) in the majority of cases / M. Bugge [et al.] // *Am. J. Med. Genet. A.* — 2005. — Vol. 132A, № 3. — P. 310–313.

4. Kalousek, D.K. Placental mosaicism and intrauterine survival of trisomies 13 and 18 / D.K. Kalousek, I.J. Barrett, B.C. McGillivray // *Am. J. Hum. Genet.* — 1989. — Vol. 44, № 3. — P. 338–343.

5. Molecular studies of chromosomal mosaicism: relative frequency of chromosome gain or loss and possible role of cell selection / W.P. Robinson [et al.] // *Am. J. Hum. Genet.* — 1995. — Vol. 56, № 2. — P. 444–451.

6. Kalousek, D.K. Pathogenesis of chromosomal mosaicism and its effect on early human development / D.K. Kalousek // *Am. J. Med. Genet.* — 2000. — Vol. 91, № 1. — P. 39–45.

7. The predictive value of findings of the common aneuploidies, trisomies 13, 18 and 21, and numerical sex chromosome abnormalities at CVS: experience from the ACC U.K. Collaborative Study. Association of Clinical Cytogeneticists Prenatal Diagnosis Working Party / K. Smith [et al.] // *Prenat. Diagn.* — 1999. — Vol. 19, № 9. — P. 817–826.

8. Trisomy 13 or 18 (mosaicism) in first trimester cytotrophoblast cells: false-positive results in 11 out of 51 cases / G.H. Schuring-Blom [et al.] // *Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.* — 2002. — Vol. 101, № 2. — P. 161–168.

9. Abnormal karyotypes in semi-direct chorionic villus preparations of women with different cytogenetic risks / F.J. Los [et al.] // *Prenat. Diagn.* — 1998. — Vol. 18, № 10. — P. 1023–1040.

10. The predictive value of cytogenetic diagnosis after CVS: 1500 cases / A.S. Breed [et al.] // *Prenat. Diagn.* — 1990. — Vol. 10, № 2. — P. 101–110.

## DIAGNOSTIC OF MOSAIC SYNDROME PATAU CASES IN THE FIRST TRIMESTER OF PREGNANCY

*Golovataya E.I., Pribushenya O.V., Savenko L.A.*

*The Republican Scientific and Practical Centre "Mother and Child", Minsk, Belarus*

We present 9 mosaic cases with Patau syndrome (PS) karyotyped in the first trimester of pregnancy. Two methods (short and long term culture) were used. Frequency of mosaic cases was 13% in all PS cases. False positive and negative results were only in short term culture. Long term culture is more reliable than short term culture.

**Keywords:** Patau syndrome, chorion villus sampling, mosaicism.

Поступила 01.10.2014

## ТЕТРАПЛОИДИЯ В КЛЕТКАХ АСПИРАТА ВОРСИН ХОРИОНА: ТАКТИКА МЕДИКО-ГЕНЕТИЧЕСКОГО КОНСУЛЬТИРОВАНИЯ И ИСХОДЫ БЕРЕМЕННОСТЕЙ

*Громыко О.А., Головатая Е.И., Прибушеня О.В.*

*РНПЦ «Мать и дитя», Минск, Беларусь*

**Реферат.** Представлены наблюдения 12 случаев пренатальной диагностики тетраплоидии в I триместре беременности с дискордантностью кариотипов при использовании двух методов исследования: полупрямого и длительного культивирования ворсин хориона. Из 12 наблюдений в 8 патология у плода и новорожден-

ных не установлена, можно говорить о полном отсутствии клинических проявлений тетраплоидии. Поскольку тетраплоидия чаще выявляется в экстраэмбриональных тканях, при отсутствии врожденных пороков развития (ВПР) у плода следует придерживаться выжидательной тактики и проводить превентивные мероприятия по улучшению фетоплацентарного кровообращения, т. к. наличие ограниченного плацентарного мозаицизма может приводить к нарушению функции плаценты и, как следствие, к развитию синдрома задержки развития плода, а также к самопроизвольному прерыванию беременности.

**Ключевые слова:** плод, тетраплоидия, аспират ворсин хориона, дискордантность, ложноположительный результат.

**Введение.** Тетраплоидия в полной или мозаичной форме — цитогенетическая аномалия, очень редко регистрируемая у новорожденных. Дети, как правило, погибают в течение первых дней или месяцев после рождения. У них наблюдаются такие ВПР, как черепно-лицевые аномалии, дефекты конечностей, пороки сердца и мочеполовой системы. В культивируемых *in vitro* тканях эмбриона тетраплоидия — это часто наблюдаемое явление, среди спонтанных абортусов I триместра его частота может достигать 10% среди всех хромосомных аномалий [1, 2].

Полиплоидные хромосомные наборы возникают в результате нарушения митотического цикла: удвоение хромосом не сопровождается делением ядра и клетки. Вопрос о том, являются ли тетраплоидные клетки результатом процесса культивирования или они возникают *in vivo*, детерминируя гибель зародыша, все еще остается открытым.

Цитогенетическая пренатальная диагностика в I триместре беременности по клеткам аспирата ворсин хориона (АВХ) является широко распространенным методом, особенно для женщин с высоким риском по порокам развития у плода. Ряд исследований показал надежность анализа клеток АВХ при использовании двух способов кариотипирования: прямой (полупрямой) метод и длительное культивирование. Объектами исследования при этом являются разные клетки: трофобласта — при (полу)прямом методе, мезенхимального слоя — при длительном культивировании. Это может быть причиной получения различных кариотипов и, как следствие, ложноположительных или отрицательных результатов.

**Цель работы** — анализ диагностической значимости выявления тетраплоидного кариотипа в клетках АВХ.

**Материал и методы.** Ультразвуковое исследование (УЗИ) беременных проводилось в сроке гестации 10–13 недель на сканерах Sonoline Versa Plus (Siemens) с использованием трансабдоминального конвексного (4 МГц) и трансвагинальных (6,5 и 7 МГц) датчиков и Voluson 730(GE) с использованием трансабдоминального конвексного (5 МГц) и трансвагинального (7 МГц) датчиков.

Для определения кариотипов плода в 11–12 недель беременности под контролем УЗ-аппарата Medison 8800 с конвексным датчиком 5 МГц трансабдоминальным доступом методом «свободной» руки производилась процедура АВХ. Для забора материала использовались спинальные иглы типа YALE с атравматическим срезом Qinke, диаметром 19 G, длиной 9 см. Цитогенетические анализы выполнялись генетической лабораторией РНПЦ «Мать и дитя» с помощью стандартной методики GTG-banding двумя методами: полупрямым и с помощью длительного культивирования. Длительность цитогенетического исследования АВХ полупрямым методом

составляла 1–2 дня, длительного культивирования — 10–14 дней. При получении неоднозначного результата по клеткам АВХ во II триместре беременности производилось кариотипирование клеток амниотической жидкости. Нормальным считался кариотип, который можно было описать следующими формулами: 46,XY, 46,XX. Во всех остальных случаях кариотип рассматривался как аномальный.

**Результаты и их обсуждение.** Всего за 1996–2013 гг. двумя методами проанализировано 3795 образцов АВХ. Тетраплоидный кариотип в полной или мозаичной форме установлен в 12 образцах (0,3%). Результаты первичного осмотра, скрининга, кариотипирования и исходов беременности приведены в таблице 1.

Основным показанием для пренатальной диагностики явился риск по синдрому Дауна (СД). Возраст беременных варьировал от 20 до 37 лет, старше 35 лет были 2 женщины из 12. В 10 образцах выявлена абсолютная дискордантность кариотипов: в 6 случаях тетраплоидия установлена в клетках трофобласта, в 4 — в мезенхимальной строме ворсин. При этом в 2 образцах помимо тетраплоидии были диагностированы хромосомные аномалии у плода (наблюдения 11 и 12). Подобные случаи описаны и другими авторами. Для объяснения этого явления авторы рассматривают следующие механизмы: а) митотические ошибки в раннем эмбриогенезе первично нормальной зиготы [3]; б) мейотическое происхождение с последующими нарушениями в митотических делениях; в) тетраплоидный клон клеток может объясняться ранней гибелью одного плода с истинной тетраплоидией из двойни [4, 5]. Является ли сочетание тетраплоидии в части клеток и хромосомных аномалий у плода случайными, несвязанными событиями или нет остается дискуссионным до сегодняшнего дня.

Из 12 беременностей 5 завершились нормальными родами. Одна беременность на данный момент пролонгируется, при динамических УЗ-осмотрах в 18, 22 недели ВПР у плода не выявлено (наблюдение 7). После анализа собственных клинических случаев и данных литературы от проведения амниоцентеза в этом случае было решено воздержаться. Три беременности были прерваны по генетическим показаниям, не связанным с выявленным клоном тетраплоидных клеток: наблюдение 11 — в связи с диагнозом СД, наблюдение 2 — по выявленным порокам развития (двусторонний поликистоз почек), наблюдение 12 — в связи с несбалансированным кариотипом у плода. Результаты исследования представлены в таблице 1. Две беременности (наблюдения 3, 10) были прерваны с учетом результатов полупрямого метода. Патологоанатомическое вскрытие показало отсутствие пороков развития у обоих плодов. В этих двух случаях результат длительной культуры показал нормальный кариотип. Однако в наблюдении 3 во II триместре беременности в 19 недель 2 дня развилось выраженное маловодие с доплерометрическими признаками нарушения фетоплацентарного комплекса. С учетом вышеизложенного было решено прервать беременность. Согласно данным литературы, наличие ограниченного плацентарного мозаицизма может приводить к нарушению функции плаценты и, как следствие, к развитию синдрома задержки развития плода, а также к самопроизвольному прерыванию беременности [6–8].

Таким образом, из 12 наблюдений в 8 патологии у плода и новорожденных не установлено и можно говорить о полном отсутствии клинических проявлений тетраплоидии, которая являлась результатом ограниченного плацентарного мозаицизма.

В литературе также есть данные о выявлении тетраплоидного кариотипа в различных клетках АВХ. Так, Noomen et al. (2000) проанализировали 100 образцов

Таблица 1 — Результаты скрининга, карiotипирования плода и исходов беременности

№ п/п	Возраст, годы	Показание для карiotипирования плода	Карiotип клеток		Амниоцентез	Данные УЗИ	Исход беременности
			трофобласт	мезенхима			
1	24	ТВП-2,5 мм	92,XXYY	46,XY			Роды, норма
2	21	Риск по СД 1:18	92,XXYY	46,XY		16 нед. 4 дня: ДПК почек, выраженное маловодие	ПА, ДПК
3	25	Риск по СД 1:2	92,XXXX	46,XX		19,3 нед.: выраженное маловодие, нарушение ФПК 2 ст, КСС	ПА: ВПР не выявлено
4	37	t у мужа + риск по СД 1:72	92,XXYY, t(1;2)(q42;q31)	46,XY, t(1;2)(q42;q31)		20 нед.: ВПР не выявлено	Роды, норма
5	20	Риск по СД 1:62	46,XX	92,XXXX			Нет данных
6	28	Риск по СД 1:8	46,XX	92,XXXX	46,XX		Роды, норма
7	28	Риск по СД 1:41	46,XX	92,XXXX			Беременность продолжается
8	36	Риск по СД 1:80	92,XXXX	92,XXXX[34]/46,XX[11]	46,XX	22 и 32 нед.: ВПР не выявлено	Роды, норма
9	24	Гастрорезиз	92,XXXX[13]/6,XX[1]	46,XX/ 92,XXXX(50%)	46,XX	20 нед. 5 дней: дефект передней брюшной стенки ниже пупочного кольца с эвентрацией кишечника	Роды, гастрорезиз
10	29	Риск по СД 1:4	92,XXXX	46,XX			ПА: ВПР не выявлено
11	26	Риск по СД 1:1	92,XXYY	47,XY,+21	47,XY,+21		ПА: СД
12	31	Риск по СД 1:1	46,XX, del(22)	92,XXXX, del(22)			Прервана в I триместре

Примечание — ПА — патологоанатомическое исследование; ДПК — двухсторонний поликистоз почек; КСС — кисты сосудов/транслокация; ТВП — толщина воротничкового пространства; ФПК — фетоплацентарный комплекс; t — реципрокная сбалансированная транслокация.

АВХ с целью установления допустимого уровня тетраплоидии. Показано, что при продолжающейся в I триместре беременности в 27% образцов в трофобласте встречается от 2 до 6% тетраплоидных клеток. Во всех образцах при длительном культивировании было выявлено от 4 до 58% тетраплоидных клеток. По результатам своего исследования авторы предложили алгоритм, позволяющий дифференцировать истинный мозаицизм от других видов (псевдомозаицизм и плацентарный мозаицизм) [1], как показано в таблице 2.

Таблица 2 — Алгоритм цитогенетических исследований при выявлении тетраплоидного кариотипа в клетках аспирата ворсин хориона

№	Результаты стандартного кариотипирования	Интерпретация или тактика дальнейшего обследования
1	$\geq 2$ 4N клеток при анализе 8 клеток полупрямым методом (ППМ)	Дополнительное исследование 50 метафаз
2а	$\leq 8$ 4N клеток/50 клеток ППМ	Исследование 8 клеток при длительном культивировании (ДК)
2б	$\geq 9$ 4N клеток/50 ППМ	Исследование 50 метафаз при длительном культивировании
3а	$\geq 9$ 4N клеток/50 ППМ $\leq 10$ 4N клеток/50 клеток при ДК	Норма
3б	$\geq 9$ 4N клеток/50 ППМ $\geq 11$ 4N клеток/50 клеток при ДК ворсин	Амниоцентез; FISH на некультивируемых клетках амниотической жидкости

Примечание — ППМ — полупрямой метод; ДК — длительное культивирование; N — гаплоидный набор хромосом.

Некоторые авторы предлагают ввести такое понятие как минимальный летальный порог тетраплоидных клеток — некоторый биологический уровень тетраплоидии, превышение которого оказывает негативное влияние на течение эмбрионального развития человека. Показано, что при культивировании как эмбриональные, так и материнские клетки способны к полиплоидизации, что может привести к артефактному происхождению клонов тетраплоидных клеток, что в свою очередь следует учитывать при интерпретации результатов [2].

Большинство описанных в литературе случаев выявления тетраплоидии в АВХ относится к плацентарному мозаицизму. Sikkema-Raddatz et.al. (2000) в серии 1958 образцов АВХ описывают 5 случаев выявления мозаичной тетраплоидии в культуре клеток АВХ при отсутствии аномалий у плода при УЗИ [9]. В Европейском исследовании 62865 образцов АВХ установлено 17 немозаичных случаев тетраплоидии, родилось как минимум 12 детей без ВПР [10]. Тетраплоидия чаще выявляется в экстраэмбриональных тканях. Предполагается, что в эмбриональных тканях млекопитающих против клеток с генной мутацией действует негативная селекция, один из возможных путей которой заключается в преимущественной локализации аномальных клеток в трофоэктодерме. Также не исключено, что тетраплоидные клетки менее компетентны к дифференцировке в специализированные типы, поэтому их накопление во внутренней клеточной массе будет иметь более выраженный негативный эффект [2].

**Заключение.** Таким образом, результаты исследования позволяют сделать следующие выводы:

- 1) тетраплоидия чаще регистрируется в плаценте, чем в тканях плода;
- 2) выявление высокого уровня тетраплоидии в культивируемых тканях может иметь артефактное происхождение и требует дополнительных исследований с целью дифференцировки истинной тетраплоидии от псевдомозаицизма и плацентарного мозаицизма;
- 3) наличие истинной тетраплоидии в трофобласте может негативно сказываться на функционировании плаценты и приводить к внутриутробной задержке развития плода;
- 4) при отсутствии ВПР у плода следует придерживаться выжидательной тактики и проводить превентивные мероприятия по улучшения фетоплацентарного кровообращения.

#### **Литература**

1. Prevalence of tetraploid metaphases in semidirect and cultured chorionic villi / P. Noomen [et al.] // *Fetal. Diagn. Ther.* — 2001. — Vol. 16, № 3. — P. 129–132.
2. Ретроспективная молекулярно-цитогенетическая характеристика тетраплоидии при ранней эмбриональной гибели у человека / А.А. Кашеварова [и др.] // *Цитология.* — 2007. — Т. 49, № 4. — С. 322–328.
3. A non-mosaic tetraploidy in the long-term culture of chorionic villi with a trisomy 13 in concomitant amniocytes / B. Sikkema-Raddatz [et al.] // *Prenat. Diagn.* — 2009. — Vol. 29, № 5. — P. 541–542.
4. Unique mosaicism of tetraploidy and trisomy 8: clinical, cytogenetic, and molecular findings in a live-born infant / H.E. Roberts [et al.] // *Am. J. Med. Genet.* — 1996. — Vol. 62, № 3. — P. 243–246.
5. (Potential) false-negative diagnoses in chorionic villi and a review of the literature / C. van den Berg, [et al.] // *Prenat. Diagn.* — 2006. — Vol. 26, № 5. — P. 401–408.
6. Kalousek, D.K. Confined placental mosaicism and genomic imprinting / D.K. Kalousek, M. Vekemans // *Baillieres Best Pract. Res. Clin. Obstet. Gynaecol.* — 2000. — Vol. 14, № 4. — P. 723–730.
7. Abnormal karyotypes in semi-direct chorionic villus preparations of women with different cytogenetic risks / F.J. Los, [et al.] // *Prenat. Diagn.* — 1998. — Vol. 18, № 10. — P. 1023–1040.
8. Wilkins-Haug, L. Confined placental mosaicism as a risk factor among newborns with fetal growth restriction / L. Wilkins-Haug, B. Quade, C.C. Morton // *Prenat. Diagn.* — 2006. — Vol. 26, № 5. — P. 428–432.
9. Four years' cytogenetic experience with the culture of chorionic villi / B. Sikkema-Raddatz [et al.] // *Prenat. Diagn.* — 2000. — Vol. 20, № 12. — P. 950–955.
10. Hahnemann, J.M. Accuracy of cytogenetic findings on chorionic villus sampling (CVS) — diagnostic consequences of CVS mosaicism and non-mosaic discrepancy in centres contributing to EUCROMIC 1986–1992 / J.M. Hahnemann, L.O. Vejerslev // *Prenat. Diagn.* // 1997. — Vol. 17, № 9. — P. 801–820.

### **TETRAPLOIDY IN CHORION VILLUS SAMPLING: MEDICAL-GENETIC COUNSELING AND PREGNANCY TERMINATIONS**

*Gromyko O.A., Golovataya E.I., Pribushenya O.V.*

*The Republican Scientific and Practical Centre “Mother and Child”, Minsk, Belarus*

We report about 12 cases of prenatal diagnostics of mosaic tetraploidy in the first trimester of pregnancy. We use two methods: short- and long-term culture of chorionic

villi. In 8 fetuses and children clinical abnormality was not detected. Disorders of placental function can be consequence of tetraploidy. In cases with tetraploidy in CVS prophylactic procedures should do to improve placentofetal flow.

**Keywords:** fetus, tetraploidy, chorionic villus sampling, discordancy, false-positive results.

Поступила 10.09.2014

## **ВРОЖДЕННАЯ ГИПЕРПЛАЗИЯ КОРЫ НАДПОЧЕЧНИКОВ В ПЕРИОДЕ НОВОРОЖДЕННОСТИ**

*Ляшук С.М., Коханович М.М.*

*Гродненский государственный медицинский университет, Гродно, Беларусь*

**Реферат.** Проанализирована распространенность врожденной гиперплазии коры надпочечников (ВГКН) среди новорожденных г. Гродно и Гродненской области. Установлено, что частота встречаемости данного заболевания колебалась от 1:10000 до 1:13000. У всех матерей регистрировалась осложненная беременность. Манифестация клинических проявлений ВГКН сольтеряющей формы отмечалась после первой недели жизни, простой вирильный синдром диагностирован не был, возможно, из-за более позднего дебюта симптомов заболевания.

**Ключевые слова:** новорожденный, врожденная гиперплазия коры надпочечников.

**Введение.** В Республике Беларусь ежегодно рождается свыше 3500 детей с врожденными и наследственными заболеваниями. Часть детей умирает в раннем возрасте, большинство из оставшихся в живых являются инвалидами с детства. Более половины детей имеют выраженные отклонения в развитии, препятствующие обучению, правильному произношению речи, самостоятельному передвижению и адекватному поведению. Средняя продолжительность жизни пациентов с врожденной и наследственной патологией ниже, чем в популяции. Установлено, что 50–60% самопроизвольных выкидышей в ранние сроки беременности, 50–70% врожденной глухоты и слепоты, до 80% умственной отсталости обусловлены наследственными факторами [1, 2].

Адреногенитальный синдром (АГС) занимает одно из лидирующих мест по частоте распространенности среди наследственных заболеваний надпочечников. Встречаемость АГС, по данным скрининга, в различных странах следующая: в странах Европы она практически одинакова и варьирует в диапазоне от 1:10000 до 1:14000 живорожденных детей, в США — от 1:13000 до 1:16000, в России — 1:8662. Частота 21-гидроксилазной недостаточности самая высокая в мире среди эскимосов Аляски и составляет 1:280 новорожденных.

Врожденная гиперплазия коры надпочечников — это группа заболеваний с аутосомно-рецессивным типом наследования, в основе которого лежит дефект одного из транспортных белков, принимающих участие в биосинтезе кортизола корой надпочечников. В патогенезе данных состояний происходит уменьшение синтеза кортизола, что ведет к гиперпродукции адренкортикотропного гормона, развитию гиперплазии коры надпочечников и накоплению метаболитов, предшествующих дефектному этапу биосинтеза стероидов.

Основным этиологическим фактором является врожденная неполноценность ферментных систем надпочечников, участвующих в стероидогенезе. Наиболее часто встречается недостаточность 21-гидроксилазы (90–95% всех случаев), примерно 5% всех случаев заболевания приходится на недостаточность 11-гидроксилазы [3–5].

Еще во внутриутробном периоде у плода возникает недостаток ферментов, ответственных за выработку кортизола в надпочечниках. Это ведет к дефициту кортизола в крови, что сказывается на ослаблении его тормозящего влияния на продукцию кортикотропина. Содержание его в крови увеличивается, в связи с чем усиливается стимуляция коры надпочечников с гиперплазией их сетчатой зоны и избыточной выработкой андрогенов. У новорожденного наблюдаются внутриутробно начавшаяся гиперандрогения (гипертрофия клитора, мошонкообразные половые губы, уrogenитальный синус у девочек, макрогенитосомия у мальчиков) и компенсированная хроническая надпочечниковая недостаточность с избытком адренкортикотропного гормона (гиперпигментация). В дальнейшем отмечается ускорение физического развития и темпов окостенения, ложное преждевременное половое развитие (по изосексуальному типу у мальчиков, по гетеросексуальному — у девочек). Окончательная длина тела без лечения редко достигает 150 см из-за раннего закрытия зон роста. Любая стрессовая ситуация (интеркуррентное заболевание, операция, травма и др.) может вызвать у этих пациентов криз острой надпочечниковой недостаточности. В случаях более значительного дефицита 21-гидроксилазы может снижаться продукция альдостерона и развиваться сольтеряющий синдром. При данном заболевании изменений в кариотипе не выявлено [6, 7].

**Цель работы** — изучение частоты встречаемости адреногенитального синдрома среди младенцев г. Гродно и Гродненской области за последние 10 лет, установление клинических форм заболевания, изучение течения беременности и родов у матерей, дети которых страдали ВГКН.

**Материал и методы.** При исследовании были использованы материалы архива Гродненской областной детской клинической больницы, а также изучены истории развития детей, находящиеся в поликлиниках города по их месту жительства. Была проанализирована медицинская документация по 5 младенцам с ВГКН, которые находились на обследовании и лечении во 2-м педиатрическом отделении для новорожденных и недоношенных детей УЗ «Гродненская областная детская клиническая больница» в период с 2004 по 2013 гг.

**Результаты и их обсуждение.** Количество родов в Гродненской области за период с 2004 по 2013 гг. колебалось от 9800 до 12700.

Как показали исследования, заболеваемость ВГКН не зависела от пола: одинаково часто болели мальчики и девочки — 2 и 3 соответственно. Возраст матерей в среднем составил  $30 \pm 6$  лет. Дети родились в срок, доношенные, двое из них — путем операции кесарева сечения по материнским показаниям. Параметры физического развития соответствовали сроку гестации: средняя масса тела составила  $3550 \pm 750$  г, длина тела —  $53 \pm 4$  см. Все младенцы родились без асфиксии с оценкой по шкале Апгар 8/8 баллов. Следует отметить, что беременность у всех матерей протекала с осложнениями: наиболее часто на фоне анемии (70%), многоводия (60%), фетоплацентарной недостаточности (80%), нефроптоза (45%), хронического пиелонефрита (40%). Состояние детей после рождения расценено как средней степени тяжести ввиду неврологической симптоматики: синдрома угнетения нервно-рефлекторной

возбудимости у 4 детей и синдрома возбуждения у одного ребенка. Клинические признаки ВГКН отмечались после первой недели жизни и проявлялись в виде срыгивания, рвоты, диареи, прогрессирующей потери массы тела, обезвоживания, нарушения периферической микроциркуляции, снижения артериального давления, тахикардии, глухости тонов сердца. Проводился дифференциальный диагноз с другими заболеваниями периода новорожденности, такими как врожденная инфекция, пилороспазм, церебральная ишемия.

Всем детям было выполнено УЗИ надпочечников. Следует отметить, что это не самый информативный метод диагностики данного заболевания, однако с его помощью можно оценить состояние надпочечников. В 20% случаев наблюдалось увеличение размеров обоих надпочечников с преобладанием правого или левого.

Основным маркером ВГКН, вызванной дефектом 21-гидроксилазы, является предшественник кортизола — 17-гидроксипрогестерон. Всем пациентам было проведено исследование его содержания. По результатам исследования выявлено повышенное содержание 17-гидроксипрогестерона и сниженное кортизола в сыворотке венозной крови новорожденных по сравнению с референтными значениями. На основании клинических и лабораторных показателей пациентам выставлен диагноз — врожденная гиперплазия коры надпочечников, сольтеряющая форма. Детям проводилась комплексная гормональная терапия.

У одной новорожденной девочки наблюдалось неправильное развитие половых органов: сращение половых губ с образованием псевдомошонки (яички не пальпировались) и penisобразного клитора с отверстием уретры. Строение внутренних половых органов (влагалища, матки и яичников) было нормальное. Новорожденный ребенок обследовался у врача-генетика и врача-эндокринолога. По результатам исследования полового хроматина кариотип — 46,XX. В ходе анализа генеалогического древа выявлен случай наследственной предрасположенности ВГКН: старший ребенок в семье, мальчик, болен ВГКН, вирильная форма.

Новорожденные выписаны домой в стадии клинической компенсации со следующими рекомендациями: наблюдение участкового педиатра, эндокринолога, рациональное сбалансированное питание, продолжение приема гормональных препаратов под контролем содержания натрия, калия, хлора в сыворотке крови и массы тела ребенка.

На основании исследований определено, что пик заболеваемости ВГКН пришелся на период с 2007 по 2010 гг., когда было зарегистрировано 3 случая заболеваемости, 1 — в 2005 г., 1 — в 2012 г.

**Заключение.** Частота встречаемости адреногенитального синдрома у младенцев г. Гродно и Гродненской области за последние 10 лет составила от 1:10000 до 1:13000. Клинические признаки ВГКН у новорожденного ребенка проявлялись после первой недели жизни в виде срыгивания, рвоты, диареи. Наиболее частой формой ВГКН в периоде новорожденности выступал сольтеряющий синдром. Одинаково часто болели мальчики и девочки. Во всех случаях беременность у матерей протекала на фоне различной патологии: анемии, многоводия, фетоплацентарной недостаточности, нефроптоза, хронического пиелонефрита.

#### **Литература**

1. Гилязутдинов, И.А. Нейроэндокринная патология в гинекологии и акушерстве / И.А. Гилязутдинов, З.Ш. Гилязутдинова. — М.: МЕДпресс-информ, 2006. — 417 с.

2. Дюбкова, Т.П. Врожденные и наследственные болезни у детей (причины, проявления, профилактика): учеб.-метод. пособие / Т.П. Дюбкова. — Минск, 2009. — 49 с.
3. Калинин, А.П. Неврологические расстройства при эндокринных заболеваниях / А.П. Калинин, С.В. Котов, И.Г. Рудакова. — 2-е изд. — М., 2009. — 320 с.
4. Карева, М.А. Аденогенитальный синдром: прошлое, настоящее и будущее / М.А. Карева, Е.М. Орлова // Пробл. эндокринологии. — 2011. — Т. 57, № 1. — С. 66–70.
5. Клиторопластика при аденогенитальном синдроме у детей / Г.В. Дружинин [и др.] // Мед. панорама. — 2006. — № 2. — С. 36–38.
6. Матулевич, С.А. Организация неонатального скрининга на наследственные болезни обмена в Краснодарском крае и первые результаты обследования новорожденных на аденогенитальный синдром, муковисцидоз и галактоземию / С.А. Матулевич // Мед. генетика. — 2007. — Т. 6, № 11. — С. 12–15.
7. Шабалов, Н.П. Неонатология: в 2 т. / Н.П. Шабалов. — М.: МЕДпресс-информ, 2009. — Т. 1. — 608 с.

## CONGENITAL HYPERPLASIA OF SUPRARENAL CORTEX DURING THE NEONATALITY PERIOD

*Lyashuk S.M., Kokhanovich M.M.*

*Grodno State Medical University, Grodno, Belarus*

The analysis of prevalence of the congenital hyperplasia of suprarenal cortex (CHSC) among neonates was carried out in Grodno and in Grodno region (Republic of Belarus). It was determined that the frequency of occurrence of this disease fluctuated from 1:10000 to 1:13000. The pregnancy of all mothers passed with some complications. Clinical manifestations of CHSC of a salt-losing form were noted after the first week of life, the masculinity wasn't probably diagnosed because of later debut of the disease symptoms.

**Keywords:** neonate, congenital hyperplasia of suprarenal cortex.

Поступила 29.09.2014

## ВРОЖДЕННАЯ ГИДРОЦЕФАЛИЯ: ПОПУЛЯЦИОННЫЕ, КЛИНИЧЕСКИЕ И ГЕНЕАЛОГИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ

*Ильина Е.Г., Еришова-Павлова А.А., Карпенко Г.И., Хмель Р.Д., Наумчик И.В.*

*РНПЦ «Мать и дитя», Минск, Беларусь*

**Реферат.** Представлены результаты анализа популяционных частот (ПЧ) врожденной гидроцефалии (ВГЦ) в Республике Беларусь, клинко-генеалогического обследования 315 пробандов с ВГЦ и членов их семей, данные литературы по отдельным аспектам этой формы врожденных пороков развития (ВПР) центральной нервной системы (ЦНС). В работе использованы базы данных Белорусского регистра ВПР, Регистра множественных ВПР (МВПР), архив РНПЦ «Мать и дитя», текущие наблюдения.

**Ключевые слова:** ВГЦ, ВПР, ЦНС, популяционные частоты, клинко-генеалогический анализ, пробанд, сибс, синдром.

**Введение.** Под ВГЦ понимают избыточное накопление спинномозговой жидкости в желудочках мозга и/или субарахноидальном пространстве с одновременным нарастанием внутричерепного давления. В большинстве случаев при ВГЦ наблю-

дается увеличение размеров головы. Развитие ВГЦ обусловлено дисбалансом между секрецией, циркуляцией и резорбцией ликвора. При прогрессировании процесса и хроническом нарушении перфузии происходит нарастание атрофических изменений в ткани головного мозга (ГМ) с выраженными клиническими неврологическими и психическими проявлениями, обусловленными необратимыми повреждениями эндотелия сосудов и аксонов, нарушением гематоэнцефалического барьера, приводящими в конечном счете к ранней инвалидности и смертности [1, 2].

Данные о частоте ВГЦ противоречивы и в различных популяциях варьируют от 0,3 до 1,5 на 1000 рождений [1]. Для г. Минска показана частота этой формы порока 0,5 на 1000 рождений [3]. Этиология ВГЦ гетерогенна и в ряде случаев остается неустановленной. Среди возможных причин формирования ВГЦ во внутриутробном периоде выделяют различные хромосомные нарушения (от 2,0 до 33,3%, в среднем 15–16% случаев ВГЦ, выявленных пренатально), генные мутации (мутации генов L1CAM, MPDZ) [4–6], тератогенное воздействие инфекций любой этиологии, перенесенных во время беременности (в первую очередь вирусные — грипп, краснуха, адено- и энтеровирусы, цитомегаловирусы), а также различных физических и химических факторов, экстрагенитальные заболевания матери (сахарный диабет), дефицит фолиевой кислоты [1].

ВГЦ не редко сочетается с другими ВПР ЦНС, что усугубляет прогноз для психофизического развития пробанда и витальный прогноз в целом [1, 2, 6, 7]. ВГЦ в составе МВПР наблюдается примерно в 30% случаев, и такой же процент среди них составляют «синдромальные» формы различной этиологии. Так, ВГЦ описана при частичной дупликацией 9p, трисомиях 13, 18, 9, триплоидии, некоторых несбалансированных транслокациях, при генных синдромах Мардена–Уокера, Уокера–Варбурга, Салонен гидролетальном синдроме и многих других. Следует отметить, что для большинства этих синдромов ВГЦ не является диагностически значимым признаком [7, 8].

При ультразвуковом (УЗ) обследовании беременных выявление ВГЦ возможно в сроке от 16 до 34 недель (в среднем 22,3 недели). Комплексное УЗ-обследование плода должно включать тщательную оценку анатомии структур ГМ, эхокардиографическое обследование, поскольку ВГЦ нередко сочетается с ВПР ЦНС, сердца, других органов [9, 10]. С учетом достаточно частого наличия при ВГЦ аномалий хромосом, пренатальное обследование должно включать и кариотипирование плода.

Медикаментозное лечение ВГЦ малоэффективно, чаще используются хирургические методы с наложением шунтов различных типов [1]. Наиболее известным и доступным методом профилактики ВПР нервной трубки, осложненных ВГЦ, является назначение фолиевой кислоты перед планируемой беременностью.

**Материал и методы.** Для сбора и анализа данных о количестве и ПЧ ВГЦ за 2008–2012 гг. в республике использовали компьютеризированную базу Белорусского регистра ВПР.

По данным Регистра МВПР и текущим наблюдениям собрана клинико-генеалогическая информация о 315 семьях, прошедших медико-генетическое консультирование в РНПЦ «Мать и дитя» в связи с ВГЦ у пробанда (123 девочки и 192 мальчика) за 1980–2012 гг. Пробандом были живорожденные, мертворожденные или плоды, абортированные по генетическим показаниям. Полученный материал был разделен на 3 группы: пробанды с изолированной формой ВГЦ; пробанды с

синдромами, включающими ВГЦ; пробанды с неклассифицированными МВПР (НК МВПР), включающими ВГЦ.

В работе использовались УЗ, клинико-генеалогический, патоморфологический, цитогенетический и статистический (t-распределение по Стьюденту) методы.

**Результаты и их обсуждение.** С помощью базы данных Белорусского регистра ВПР проведена оценка количества и ПЧ ВГЦ в республике за 2008–2012 гг. Как видно из приведенных в таблице 1 данных, в республике ежегодно в среднем выявлялось 119,2 случая ВГЦ, из них среди живорожденных — 41,0 случаев, среди мертворожденных — 3,0 случая и у плодов — 72,5 случая. ПЧ ВГЦ за этот период составила в среднем 1,08%, т. е. ежегодно в республике наблюдается 1–2 случая ВГЦ на 1000 рождений.

Таблица 1 — Количество случаев и популяционная частота врожденной гидроцефалии в Республике Беларусь за 2008–2012 гг.

Количество/Год		2008	2009	2010	2011	2012	Всего/ среднее за 5 лет
Кол-во новорожденных		108106	109621	108346	109475	116367	551915/ 110383,0
Кол-во живорожденных		107725	109268	108050	109203	116094	550340/ 110068,0
Кол-во мертворожденных		381	353	296	272	273	1575/315,0
Кол-во ВГЦ	Живорожденные	50	32	38	40	45	205/41,0
	Мертворожденные	5	1	1	2	6	15/3,0
	Плоды, абортирова- ванные по генетическим показаниям, ЭПД*, %	72	87	70	73	74	376/75,2 63,1%
	Всего	127	120	109	115	125	596/119,2
	ПЧ**, ‰	1,17	1,09	1,00	1,05	1,07	1,08‰

Примечание — \*ЭПД — отношение количества ВПР у плодов, абортированных по генетическим показаниям, к общему количеству выявленных ВПР, %; \*\*ПЧ — абсолютное количество ВПР на 10<sup>3</sup> рождений, ‰.

ЭПД ВГЦ за этот период составила в среднем 63,1%, т. е. ежегодно с такой патологией у плода прерывается 63–64 беременности.

По базе данных Регистра МВПР и текущим наблюдениям собрана информация о 315 пробандах с ВГЦ и членах их семей. В нашем материале, как и по данным литературы, достоверно преобладали мальчики. Разница в соотношении полов оказалась высоко достоверной для изолированных форм ВГЦ ( $t = 4,2$ ;  $P < 0,001$ ) и достоверной для ВГЦ в составе МВПР ( $t = 2,7$ ;  $P < 0,05$ ), что соответствует данным и других авторов. Мы связываем эти результаты с существенным вкладом в структуру ВГЦ X-сцепленных рецессивно наследуемых изолированных форм этого порока и не диагностированных синдромов с такой передачей при НК МВПР.

Структура наших наблюдений ВГЦ у пробандов представлена в таблице 2. Как видно из приведенных данных, случаи изолированных форм ВГЦ преобладали над формами этой патологии в составе МВПР. Анализ соотношения полов в нашем материале показал преобладание как изолированных форм ВГЦ, так и ВГЦ в составе МВПР у пробандов мужского пола.

Таблица 2 — Структура и распределение пола пробандов с врожденной гидроцефалией

ВГЦ	Пробанды женского пола	Пробанды мужского пола	Всего/%
Изолированные	77	114	191/60,6%
В составе МВПР	46	78	124/39,4%
Всего	123	192	315

Среди 315 пробандов ВГЦ в составе синдромов МВПР выявлена у 50 из них (15,5%), т. е. показатель «синдромальности» ВГЦ относительно невысок. Можно отметить, что в этой группе у пробандов наблюдались синдромы с разными типами наследования: аутосомно-рецессивным (Салонен гидролетальный, Цейзеля синдром и др.), аутосомно-доминантным (только синдромы Грейга и Крузона), Х-сцепленные рецессивные (только синдромы Менкеса и Masa), ассоциации и генетически гетерогенные синдромы (ди Джорджи, Вильямса и пр.). Характерно, что практически все эти синдромы встречались в единичных наблюдениях и не являлись диагностически значимыми, за исключением Салонен гидролетального синдрома. Хромосомные аномалии отмечены у 9 (2,9%) пробандов, включая синдромы Дауна, Патау и триплоидию. Можно сказать, что наличие ВГЦ в составе комплекса ВПР делает его хромосомную этиологию маловероятной.

Из дальнейшего анализа данные об указанных 50 пробандах с ВГЦ в составе синдромов МВПР были исключены и анализировались только группы пробандов с изолированными ВГЦ и ВГЦ в составе НК МВПР. Эти группы изучались отдельно, но по общей схеме.

Данные о соотношении полов и исходах беременностей пробандом с ВГЦ приведены в таблице 3. При беременности плодом с ВГЦ отмечен достаточно высокий уровень недонашиваемости, составивший 22,9% при изолированных формах ВГЦ и 14,6% при ВГЦ в составе НК МВПР. Частота мертворождаемости была относительно низкой: 4,3% для изолированных форм ВГЦ и 4,0% для ВГЦ в составе НК МВПР.

Согласно нашим наблюдениям, в группе пробандов с изолированной формой ВГЦ в 42% случаев были прочие ВПР ЦНС, чаще всего аплазия мозолистого тела и ВПР мозжечка. Среди выживших детей с ВГЦ показатель умственной отсталости и неврологических нарушений достигал 83%, что свидетельствует о неблагоприятном социальном прогнозе для пациентов этой группы. Частота спонтанных Abortов ранних сроков у матерей таких пробандов составила  $12,2 \pm 0,5\%$ , что от данных контроля ( $12,0 \pm 0,1\%$ ) практически не отличалось. Кровного родства или симпатрических браков не отмечено. Отсутствие изменений этих параметров свидетельствует против существенного вклада рецессивной компоненты в этиологию изолированных форм ВГЦ.

Таблица 3 — Пол и исходы беременностей в группе наблюдения из 315 пробандов с врожденной гидроцефалией

Исход беременности	Изолированная форма ВГЦ			ВГЦ в составе МВПР		
	Девочки	Мальчики	Всего/%	Девочки	Мальчики	Всего/%
Доношенные	30	59	89/28,2	22	37	59/18,7
Недоношенные	31	41	72/22,9	16	30	46/14,6
Прерванные	16	14	30/9,5	8	11	19/6,0
Всего	77	114	191/60,6	46	78	124/39,4

Среди 80 сибсов (39 девочек, 41 мальчик) пробандов с ВГЦ такая же форма порока отмечена у 7 лиц мужского пола. В 2 семьях матери были носителями гена X-сцепленной формы ВГЦ. Эти данные позволили оценить риск повторения ВГЦ для мальчиков не менее чем в 15%. Среди сибсов женского пола ВГЦ не обнаружена, отмечены НК МВПР, не включающие ВГЦ (2 девочки), и редуцированный ВПР скелета (1 девочка).

При беременности плодом с ВГЦ в составе НК МВПР преждевременные роды составили 44% случаев, мертворождаемость — 4,4%, что близко к таковым показателям при изолированной форме ВГЦ.

Около половины пробандов с изолированной формой ВГЦ доживали до 1 года. Практически все они отставали в той или иной степени в психомоторном развитии, были с неврологической симптоматикой различной степени выраженности; 49% таких пробандов имели сопутствующие ВПР ЦНС (микроцефалия, дефекты нервной трубки, ВПР мозжечка, порэнцефалия и пр.). Треть пробандов страдала потерей зрения в связи с атрофией зрительного нерва. Спектр сопутствующих ВПР при ВГЦ представлен в таблице 4.

Таблица 4 — Спектр и частота аномалий развития, сопутствующих врожденной гидроцефалии

ВПР	Общее число ВПР на 255 пробандов	Соотношение, %
ЦНС/органы зрения, в т. ч.:	99	38,8
Микроцефалия	26	10,2
ВПР мозолистого тела	15	5,9
Дефекты нервной трубки	15	5,9
ВПР мозжечка	12	4,7
ВПР глаз	22	8,6
Прочие	9	3,5
Лицо, полость рта, ушные раковины, в т. ч.:	11	4,3
Расщелина неба	3	1,2
Расщелина губы	6	2,4
Прочие	3	1,2

Сердечно-сосудистая система, в т. ч.:	73	28,6
Дефекты перегородок	48	18,8
Боталлов проток	9	3,5
Стеноз легочной артерии	5	2,0
Стеноз аорты	4	1,6
Прочие	7	2,7
Желудочно-кишечный тракт, в т. ч.:	7	2,7
Атрезия пищевода	3	1,2
Атрезия прямой кишки/ануса	3	1,2
Прочие	1	0,4
Мочеполовая система, в т. ч.:	42	16,5
Гидронефроз	14	5,5
Аплазия/гипоплазия почек	10	3,9
Подковообразная почка	4	1,6
Гипоспадия	8	3,1
Прочие	6	2,4
Опорно-двигательный аппарат, в т. ч.:	43	16,9
ВПР ребер/позвочника	10	3,9
Косолапость	9	3,5
Синдактилия	6	2,4
Прочие	18	7,1
Прочие, в т. ч.:	8	3,1
Омфалоцеле/грыжи	6	2,4
Прочие	2	0,8

Как видно из таблицы 4, с наибольшей частотой у пробандов с ВГЦ в составе НК МВПР наблюдались сопутствующие пороки ЦНС/органов зрения, сердечно-сосудистой (дефекты перегородок) и мочевыводящей (гидронефроз и аплазия/гипоплазия почек) систем, опорно-двигательного аппарата. Остальные ВПР хотя и были разнообразны, но избирательной их локализации не отмечено. Эти результаты свидетельствуют о том, что при пре- или постнатальном диагностировании ВГЦ необходимо проводить детальное исследование и других органов и систем пробанда для возможного выявления сопутствующих ВПР, что весьма важно для решения тактики ведения беременности и лечения пациентов.

При анализе «индикаторов» тех или иных типов наследования в группе НК МВПР установлено, что частота спонтанных абортных ранних сроков несколько превышает популяционные показатели, составляя  $23,8 \pm 0,5$  ( $t = 2,07$ ;  $P < 0,05$ ), что свидетельствует о небольшом вкладе рецессивной компоненты в этиологию этой группы пороков. В тоже время показатели кровного родства и частоты симпатрических браков были не изменены.

Средний возраст отцов пробандов («индикатор» аутосомно-доминантного наследования) составил  $27,4 \pm 0,4$  года и не отличался от популяционного ( $27,2 \pm 0,1$  года).

Ни у одного из 73 sibсов пробандов с ВГЦ в составе НК МВПР такой порок не обнаружен, отмечен лишь один семейный случай этого порока у брата матери. Следовательно, наличие ВГЦ в составе НК МВПР у пробанда не изменяет величину риска повторения для sibсов. Из прочих ВПР отмечены ВПС у двоюродной сестры и атрезия ануса у sibса (пол не известен).

**Заключение.** Анализ базы данных Белорусского регистра ВПР показал, что в республике за 2008–2012 гг. ежегодно в среднем выявлялось 119,2 случая ВГЦ, из них среди живорожденных — 41,0, среди мертворожденных — 3,0 и у плодов (пренатально) — 72,5 случая. ПЧ ВГЦ за этот период составила в среднем 1,08%, т. е. ежегодно в республике наблюдается 1–2 случая ВГЦ на 1000 рождений. ЭПД этой формы ВПР ЦНС за период наблюдения составила в среднем 63,1%, т. е. ежегодно с такой патологией у плода прерывается 63–64 беременности.

Клинико-генеалогический анализ данных о 315 пробандах с ВГЦ и членах их семей, проходивших медико-генетическое консультирование в РНПЦ «Мать и дитя» за 1980–2012 гг., показал, что при ВГЦ в составе синдромов МВПР специфическим является только синдром Салонен гидролетальный. Среди изолированных форм ВГЦ наблюдалось достаточно заметное число случаев с X-сцепленным наследованием, что позволило оценить риск для sibсов мужского пола в 15%. Как при изолированной форме ВГЦ, так и при ВГЦ в составе НК МВПР более чем у трети пробандов имелись сопутствующие ВПР ЦНС, что усугубляло состояние пациентов. Среди сопутствующих ВГЦ аномалий других органов и систем специфичными были дефекты сердечных перегородок, гидронефроз аплазия/гипоплазия почек, что нужно учитывать при обследовании беременных и лечении детей с ВГЦ. При беременности плодом с ВГЦ отмечен достаточно высокий уровень недонашиваемости, составивший 22,9% при изолированных формах ВГЦ и 14,6% — при ВГЦ в составе НК МВПР.

### Литература

1. Гидроцефалия (патогенез, диагностика, хирургическое лечение) / В.А. Хачатрян [и др.]. — СПб., 1998. — 222 с.
2. ReKate, H.L. The definition and classification of hydrocephalus: a personal recommendation to stimulate debate / H.L. ReKate // *Cerebrospinal Fluid Res.* — 2008. — Vol. 5. — P. 2–14.
3. Терапология человека / И.А. Кириллова [и др.]; под ред. Г.И. Лазюка. — М.: Медицина, 1991. — 480 с.
4. Vos, Y.J. An updated and upgraded L1CAM mutation database / Y.J. Vos, R.M. Hofstra // *Hum. Mutat.* — 2010. — Vol. 31. — P. 1102–1109.
5. Mutation in MPDZ causes severe congenital hydrocephalus / M.S. Al-Dosar [et al.] // *J. Med. Genet.* — 2013. — Vol. 50. — P. 54–58.
6. Genotype-phenotype correlations in L1 syndrome: a guide for genetic counselling and mutation analysis / Y.J. Vos [et al.] // *J. Med. Genet.* — 2010. — Vol. 47. — P. 169–175.
7. Кнаар, М. Classification of congenital abnormalities of CNS / М. Кнаар, J. Valk // *Am. J. Neuroradiol.* — 1988. — Vol. 9. — P. 315–326.
8. Congenital hydrocephalus in clinical practice / J. Verhagen [et al.] // *Eur. J. Med. Genet.* — 2011. — Vol. 54. — P. 542–547.
9. Применение методов нейровизуализации для этапной диагностики эмбриофетальных и перинатальных поражений головного мозга / Н.Н. Володин [и др.] // *Рос. вестн. перинатологии и педиатрии.* — 2000. — № 4. — С. 13–17.

## CONGENITAL HYDROCEPHALUS: POPULATION, CLINICAL AND GENEALOGICAL ASPECTS

*Ilina H.G., Ershova-Pavlova A.A., Karpenko G.I., Kmel R.D., Naumchik I.V.*

*The Republic Scientific and Practical center "Mother and Child", Minsk, Belarus*

The results of literature review, of population frequency of congenital hydrocephalus, and clinical-genealogical aspects in 315 families with this pathology are presented. Different aspects of hydrocephalus were studied. The material was taken from data base of Belarusian register of malformations, Register of multiple malformations and every day observations.

**Keywords:** congenital hydrocephalus, congenital malformations, population frequency, proband, sibs, syndrome.

Поступила 10.09.2014

## СИНДРОМ ФЕТАЛЬНОЙ АКИНЕЗИИ (КЛИНИКО-ФЕНОТИПИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА)

*Клецкий С.К., Швед И.А., Бойко М.Ю., Юценко О.Н., Кудласевич А.О.*

*Городское клиническое патологоанатомическое бюро, Минск, Беларусь*

**Реферат.** Описаны 3 случая синдрома фетальной акинезии. Обобщены клинико-фенотипические признаки и проведено сравнение с литературными данными. Определены особенности фенотипических проявлений трех синдромов фетальной акинезии: Пена–Шокейра, тип 1, генерализованного артрогрипоза и летального синдрома множественных птериgiumов, выделены критерии их дифференциальной диагностики. Впервые изучены микроскопические изменения метаэпифизарного отдела длинных трубчатых костей и установлен диспластичный их характер при синдроме Пена–Шокейра, сегментарность и вторичность изменений при синдроме генерализованного артрогрипоза.

**Ключевые слова:** синдромы, фетальная акинезия, фенотипические признаки, критерии диагностики.

**Введение.** Синдром фетальной акинезии — комбинация врожденных аномалий с потерей способности внутриутробных движений плода.

Включает следующие основные признаки: множественные контрактуры суставов, полигидроамнион, гипоплазию легких, истончение трубчатых костей и другие аномалии.

Объединяет различные синдромы: Пена–Шокейра, тип 1 [1], врожденный генерализованный артрогрипоз и врожденный летальный синдром множественных птериgiumов [2].

В отечественной литературе синдром фетальной акинезии не выделен в качестве самостоятельной формы.

**Цель** работы — описание фенотипических проявлений трех собственных случаев синдрома фетальной акинезии и данных литературы, определение критериев дифференциальной диагностики его нозологических форм.

**Материал и методы.** Объектом исследования были 3 случая (2 мальчика и 1 девочка) с признаками фетальной акинезии, в т. ч. один с синдромом Пена–Шокейра, тип 1, и два — с врожденной генерализованной формой артрогрипоза; в т. ч. 2 мертворожденных, 1 младенец умер через 10 мин после рождения от асфиксии.

Методы исследования включали: оценку фенотипических признаков, данных аутопсии и микроскопического исследования ЦНС, внутренних органов, мышц грудной клетки и конечностей, метаэпифизарного отдела длинных трубчатых костей нижних конечностей. Парафиновые микроскопические препараты окрашивались гематоксилином и эозином по Ван-Гизону.

**Результаты и их обсуждение.** Все погибшие младенцы имели своеобразный и характерный фенотип. Общим для них является наличие контрактур суставов, однако имеются существенные особенности клинических и фенотипических признаков.

**Синдром Пена–Шокейра**, тип 1; тип 2 — Cerebro-oculo-facial-skeletal syndrome (COFS). Тип 1 рассматривается в литературе как «врожденный летальный генерализованный артрогрипоз» [3]. В отечественной литературе опубликован под названием «Синдром гипоплазии легких, аномалий лица и множественных анкилозов» [4]. Частота типа 1 составляет 1:100000 рождений, чаще поражаются мальчики. Большинство описанных в литературе случаев спорадические, реже — наследственные аутосомно-рецессивные формы. Большинство младенцев рождаются недоношенными и мертвыми или умирают в неонатальном периоде, выживают крайне редко. Признаки акинезии формируются в ранние сроки беременности.

Полигидроамнион, малая плацента и короткая пуповина отмечены в 50% случаев. Характерны задержка внутриутробного развития, камптодактилия, гипоплазия легких, аномалии лица и костно-мышечной системы [5], указанные в таблице.

Таблица — Фенотипические признаки синдрома Пена–Шокейра, тип 1

Фенотипические признаки (данные литературы) [5]	Собственный случай
Недоношенность	+ (срок гестации — 31 нед.)
ЗВУР	+ (масса — 1720 г)
Пол — чаще мальчики	Девочка
Полигидроамнион	+ многоводие, водянка плода
Аномалии лица: гипертелоризм, высокая спинка носа, низко расположенные деформированные ушные раковины, микростомия, микроретрогнатия (почти во всех случаях)	Гипертелоризм, микрогнатия, микрогения, короткая шея
Эпикантные складки (20%)	–
Грудная клетка узкая	+
Гипоплазия легких резко выраженная	+ (резко выраженная)
Укороченный тонкий кишечник	+

Мышечно-скелетная система:	
- контрактуры бедренных, локтевых, запястных, коленных, голеностопных суставов	Сгибательные контрактуры бедренных, коленных, локтевых суставов
- камптодактилия, косолапость или варусные контрактуры — постоянные признаки	Камптодактилия, ульнарная девиация кистей, стопы-«скачалки»
- истончение длинных трубчатых костей	+
- вывихи/подвывихи крупных суставов	+
- подвывихи межфаланговых суставов	—
- мышцы скелетные и конечностей: атрофия, дисплазия и диффузный склероз	+
- диафрагма — эвентрация	Истончение — гипоплазия мышечного слоя
Сегментарные аномалии ЦНС	+
Крипторхизм (у мальчиков 20%)	Девочка
Редкие признаки:	
- слабо выраженные кожные складки шеи и локтевых суставов	—
множественные переломы костей	—
- полидактилия	—
Метаэпифизарный отдел костей — не описан	Дисплазия зоны изогенных групп, колонок и первичной оссификации

**Врожденный генерализованный артрогрипоз** — гетерогенная группа врожденных контрактур и деформаций суставов конечностей, обусловленных различными этиологическими факторами, нередко с формированием слабо заметных кожных складок. Фенотипические изменения изучены достаточно полно и описаны в зарубежной и отечественной [6] литературе.

Большинство случаев спорадические, наследственные варианты передаются АД и АР или Х-сцепленным рецессивным путем.

Особенность собственных двух наблюдений заключается в следующем. Оба случая — врожденный генерализованный артрогрипоз миогенного (1 наблюдение) и смешанного (2) генеза — нейрогенно-миогенно-дерматогенная форма, что позволяет сопоставить их фенотипические признаки и определить критерии дифференциальной диагностики.

Оба младенца мужского пола (по данным литературы преобладают мальчики), один недоношенный (прерывание беременности по медико-генетическим показаниям в сроке 25 недель), второй родился в срок (беременность 40 недель, масса плода 3340 г, умер через 10 мин от асфиксии).

Отмечены следующие фенотипические признаки:

- контрактуры суставов: сгибательные локтевых, приводяще-сгибательные лучезапястных, голеностопных (случай 1), бедренных, коленных, локтевых (случай 2);

лицо без аномалий, камптодактилия не отмечена в обоих случаях; аплазия/гипоплазия мышц скелетных и конечностей (1 и 2), узкая грудная клетка (1 и 2), гипоплазия легких (10 г — 1; 43 г — 2), левосторонний сколиоз поясничного (1) и кифоз грудного и поясничного отделов (2) позвоночника, неполная синдактилия 2–3 на стопах (2), двухсторонний крипторхизм (2).

- микроскопические изменения включали: незрелость легочной паренхимы (1) и периваскулярный склероз легочной ткани (2), задержку дифференцировки слоев коры головного мозга, созревания коры почек — незрелые эмбриональные сосудистые клубочки (2), гипоплазию спинного мозга, аплазию групп нейронов в передних рогах, гипоплазию передней и боковой пирамид с гипомиелинизацией — в большей степени в поясничном отделе (2), фиброз сосочкового слоя дермы (2); атрофию и диффузный склероз мышц, сегментарные вторичные изменения суставных поверхностей, связанные с нарушением их конгруэнтности — сегментарная гиперплазия хондроцитов переходной зоны (1 и 2) и очаговое продуктивное воспаление надхрящницы (2). Младенцы с генерализованным артрогрипозом рождаются доношенными, чаще погибают от респираторных нарушений, гипоплазия легких выражена в меньшей степени, чем при синдроме Пена–Шокейра типа 1, признаки акинезии формируются в поздние сроки беременности.

Таким образом, результаты собственных наблюдений позволяют выделить как общие фенотипические признаки (контрактуры и деформации суставов, отсутствие камптодактилии и аномалий лица, слабо выраженная или минимальная гипоплазия легких), так и отличительные, позволяющие проводить дифференциальную диагностику различных форм генерализованного артрогрипоза (склероз сетчатого слоя дермы, сегментарные аномалии головного и, особенно, спинного мозга) с синдромом Пена–Шокейра, тип 1 (отсутствие камптодактилии и аномалий лица, менее выраженная гипоплазия легких и развитие акинезии в поздние сроки беременности).

**Летальный синдром множественных птеригиумов** изучен относительно подробно в зарубежной литературе [5]; в отечественной описано одно наблюдение [6].

Тип наследования АР или Х-сцепленный рецессивный.

Характерные признаки: множественные врожденные контрактуры с кожными складками в области суставов, боковые складки шеи, кистозная гигрома шеи с отеком, общая водянка, растянутая напряженная кожа, гипертелоризм, эпикант, узкие глазные щели, широкая спинка носа, широко открытый рот, микрогнатия, тонкие искривленные ребра, костные сращения, часто расщелина неба, гипоплазия легких и сердца, мозжечка. Отмечаются деформации кистей, стоп и/или пальцев.

Патогенез синдрома объясняется комбинацией югулярной лимфатической обструкции и фетального анкилоза.

Частота основных признаков следующая: гипертелоризм (95%), короткий плоский нос (95%), вывернутая верхняя губа, гипоплазия кишечника, длинный фильтр, расщелина неба (60%), микрогнатия (100%), деформированные низко расположенные ушные раковины (95%), умеренный отек шеи, малая грудная клетка и гипоплазия легких (90%).

Синдром начинает формироваться в ранние сроки беременности, которая обычно заканчивается внутриматочной гибелью плода или выкидышем в течение II триместра.

Обобщая фенотипические признаки летального синдрома множественных птеригиумов, можно отметить, что в дополнение к анкилозам, гипоплазии легких, ано-

малиям лица имеются множественные птеригиумы и гипоплазия сердца, что позволяет дифференцировать его от синдрома Пена–Шокейра.

**Заключение.** Таким образом, синдром фетальной акинезии является гетерогенным, включает синдромы Пена–Шокейра, тип 1; врожденный генерализованный артрогрипоз и летальный синдром множественных птеригиумов. Общим проявлением синдрома фетальной акинезии являются анкилозы и деформации суставов, гипоплазия легких и утеря плодом возможности внутриматочных движений. Однако наличие особенностей клинических и фенотипических проявлений позволяет проводить их дифференциальную диагностику, включая пренатальную ультразвуковую. Необходимость дифференциальной диагностики данных синдромов определяется задачами медико-генетического консультирования.

#### **Литература**

1. Pena, S.D.J. Syndrome of camptodactyly, multiple ankyloses, facial anomalies, and pulmonary hypoplasia: A lethal condition / S.D.J. Pena, M.N.C. Shokeir // *J. Pediatr.* — 1974. — Vol. 85. — P. 373–375.
2. Cox, Ph. Fetal akinesia — investigation and causes: Lecture handouts // XXXV IPPA Courses, 12–18 Oct. — Jerusalem, 2013. — P. 48–54.
3. Potter, H.J. Lethal arthrogryposis multiple congenita (fetal akinesia deformation sequence. FADS) / H.J. Potter // *Pediatr. Pathol. Lab Med.* — 1995. — № 15. — P. 617–637.
4. Лазюк, Г.И. Наследственные синдромы множественных врожденных пороков развития / Г.И. Лазюк, И.В. Лурье, Е.Д. Черствой. — М.: Медицина, 1983. — 204 с.
5. Gorlin, R.J. Syndromes of the Head and Neck. Chapt. 18. Syndromes with Contractures. — 4<sup>th</sup> ed. / R.J. Gorlin, M.M. Cohen, R.C.M. Hennecam; Oxford University Press. — London, 2001. — P. 765–789.
6. Лазюк, Г.И. Терапология человека. — 2 изд. / Г.И. Лазюк. — М.: Медицина, 1991. — 479 с.

### **FETAL AKINESIA SYNDROME (CLINICAL-PHENOTYPICAL CHARACTERISTICS)**

*Kletski S.K., Shved I.A., Boika M.Y., Yushchanka V.N., Kudlasevich H.O.*

*City Clinical Pathological Bureau, Minsk, Belarus*

It was described three cases of fetal akinesia syndrome. The clinical-phenotypic signs were summarized and compared with published data.

The features of the phenotypical characteristics of three syndromes were certain. There are Pena–Shokeir syndrome type I, congenital generative arthrogryposis and lethal multiple pterygium syndrome.

It was identified the criteria for their differential diagnosis. For the first time were described dysplastic changes of metaepiphyseal department long tubular bones of Pena–Shokeir syndrome, segmental and secondary changes of congenital generative arthrogryposis.

**Keywords:** syndrome, fetal akinesia, phenotypic signs, criteria for diagnosis.

Поступила 03.10.2014

## МОРФОЛОГИЧЕСКИЕ НОРМАТИВНЫЕ ПОКАЗАТЕЛИ БИОМЕТРИИ СКЕЛЕТА ПЛОДА I ТРИМЕСТРА

*Лазаревич А.А., Новикова И.В.*

*РНПЦ «Мать и дитя», Минск, Беларусь*

**Реферат.** Разработаны морфологические нормативные показатели биометрии скелета плода I триместра, которые позволят улучшить эффективность верификации системных скелетных дисплазий (ССД), пороков развития опорно-двигательного аппарата при патоморфологическом исследовании у плодов, абортированных по медико-генетическим показаниям в I триместре беременности, повысить точность установления срока гестации.

**Ключевые слова:** морфологические нормативные показатели, биометрия скелета, I триместр.

**Введение.** При ультразвуковом (УЗ) пренатальном выявлении у плода системной скелетной дисплазии (ССД) прерывание беременности обычно проводят во II триместре. Верификация пренатального диагноза должна включать последующие патоморфологическое и рентгенологическое исследование абортированного плода. Перевод популяционного скрининга беременных в I триместр и появление УЗ-аппаратов с высоким разрешением создали предпосылки как для ранней оценки конечностей плода, так и для решения вопроса о прерывании беременности в случае выявления тяжелой инвалидизирующей и некурабельной патологии. Первичные центры оссификации (ПЦО) в диафизах длинных трубчатых костей начинают визуализироваться с 11-й недели беременности [1]. На сегодняшний день накоплен как отечественный, так и зарубежный опыт ранней УЗ-диагностики ССД [2–9]. В случае ранней диагностики летальной формы ССД женщине предлагается прерывание беременности в I триместре. В связи с этим для объективной оценки размеров конечностей плодов, абортированных по медико-генетическим показаниям в I триместре беременности, с целью верификации ССД и других пороков развития, проявляющихся укорочением конечностей, становится актуальным разработка морфологических возрастных нормативов размеров конечностей плода. В литературе имеются данные о линейных размерах отдельных закладок костей или фрагментов конечностей. Описаны сроки и последовательность появления ПЦО, выявлена математическая закономерность изменения размеров ПЦО в закладках трубчатых костей свободной верхней и нижней конечностей на ранних стадиях эмбриогенеза зародышей человека. Данные исследования проводились более 30 лет назад, и их практическое значение состояло в описании особенностей эмбриогенеза или в использовании размеров конечностей для определения возраста эмбрионов/плодов в судебно-медицинской экспертизе. Но в данных морфометрии, полученных этими авторами, имеются значительные различия, обусловленные разными подходами к проведению измерений, и отсутствуют размеры всех сегментов конечностей с ПЦО, необходимыми для дифференциальной диагностики ССД.

**Цель работы** — разработка возрастных нормативов морфологической биометрии скелета плода I триместра. Необходимость данного исследования обусловлена тем, что помимо определения типа укорочения конечностей в случаях ССД у плодов с установлением числового выражения отклонения от нормы возможно опреде-

ление возраста у плода без пороков развития скелета, разрушенного при кюретаже, в случаях неполного сбора постабортного материала.

**Материал и методы.** Материалом послужили 78 плодов, полученных при искусственном прерывании беременности путем кюретажа в сроке до 13,6 недели. В течение 1 ч соскоб доставляли в лабораторию цитогенетических, молекулярно-генетических и морфологических исследований РНПЦ «Мать и дитя». При использовании стереомикроскопа SM-20 из соскоба извлекали все части плода.

Критериями включения являлись одноплодная беременность без признаков какой-либо патологии у плода, срок гестации плода (эмбриона) не менее 8 недель.

Возраст плода определялся по длине стопы и наличию ПЦО в кистях и стопах, при необходимости по совокупности качественных признаков строения целой конечности и ее скелета, размерам почек и сердца. На основании установленного срока гестации плоды были распределены на 5 групп: 8 недель гестации (20 эмбрионов), 9 недель гестации (20 плодов), 10 недель гестации (17 плодов), 11 недель гестации (12 плодов), 12 недель гестации (9 плодов).

Измерение сегментов конечностей производилось с помощью циркулярного измерителя и миллиметровой линейки. Длина плеча измерялась от верхнего полюса головки плечевой кости до верхушки локтевого отростка локтевой кости, длина предплечья — от наружного края согнутого локтя до запястья, длина кисти — от запястья до дистального края ногтевой фаланги среднего пальца. Длина бедра измерялась от верхнего полюса большого вертела бедренной кости до центрального отдела надколенной кости, длина голени — от верхнего края согнутого колена до подошвенного края пяточной кости, длина стопы — от заднего полюса бугра пяточной кости до дистального края ногтевой фаланги 1 пальца стопы. Измерение ПЦО в диафизах длинных трубчатых костей (бедренной, большеберцовой, малоберцовой, плечевой, лучевой, локтевой и ключице) проводилось на свежих образцах, освобожденных от мягких тканей. Оценка ПЦО в закладках свода черепа, телах позвонков проводилось визуально: оценивалось наличие и локализация. Морфометрия лопаток проводилась на свежих образцах, освобожденных от мягких тканей. Краниокаудальный размер измерялся от верхнего до нижнего угла, медиа-латеральный — от суставной впадины до середины медиального края.

Для статистического анализа полученных данных использовались следующие методы: для проверки характера полученных данных использовали критерий нормальности Колмогорова–Смирнова. Количественные данные представлены в виде среднего  $\pm$  стандартное отклонение. Для сравнения количественных данных использовали критерий Стьюдента, Манна–Уитни и Уилкоксона. Достоверная статистическая значимость считалась при  $p \leq 0,05$ . Влияние фактора определяли с помощью корреляционного анализа методом Спирмена.

**Результаты и их обсуждения.** В таблице 1 представлены средние значения размеров сегментов верхней и нижней конечностей и размеры ПЦО всех закладок длинных трубчатых костей плодов в сроке гестации 8–12 недель.

Таблица 1 — Линейные размеры (среднее  $\pm$  стандартное отклонение, мм) сегментов нижних и верхних конечностей, ПЦО всех закладок длинных трубчатых костей, лопаток плодов в сроке гестации 8–12 недель

Срок гестации, нед.	8 недель	9 недель	10 недель	11 недель	12 недель
Количество плодов	20	20	17	12	9
Стопа	5,7 $\pm$ 0,46	7,9 $\pm$ 0,87	9,6 $\pm$ 0,86	11,5 $\pm$ 0,66	13,8 $\pm$ 0,41
Голень	7,6 $\pm$ 0,77	11,6 $\pm$ 1,28	16,0 $\pm$ 1,71	18,7 $\pm$ 2,49	22,5 $\pm$ 1,78
ПЦО большеберцовой кости	1,6 $\pm$ 0,34	3,4 $\pm$ 0,76	5,4 $\pm$ 0,83	7,65 $\pm$ 1,00	9,8 $\pm$ 0,89
ПЦО малоберцовой кости	1,3 $\pm$ 0,28	2,9 $\pm$ 0,75	5,0 $\pm$ 0,53	7,1 $\pm$ 0,70	9,2 $\pm$ 1,19
Бедро	7,8 $\pm$ 0,71	11,2 $\pm$ 1,11	16,3 $\pm$ 1,77	18,7 $\pm$ 2,52	24,2 $\pm$ 2,22
ПЦО бедренной кости	2,0 $\pm$ 0,55	4,2 $\pm$ 0,72	6,1 $\pm$ 1,26	9,9 $\pm$ 1,59	11,3 $\pm$ 0,82
Кисть	4,6 $\pm$ 0,57	6,6 $\pm$ 0,64	8,4 $\pm$ 0,86	9,5 $\pm$ 1,58	11,8 $\pm$ 0,89
Предплечье	6,6 $\pm$ 1,22	10,0 $\pm$ 0,93	12,8 $\pm$ 1,19	15,4 $\pm$ 1,62	18,0 $\pm$ 0,96
ПЦО лучевой кости	1,7 $\pm$ 0,50	4,2 $\pm$ 0,66	5,6 $\pm$ 0,48	7,9 $\pm$ 1,14	9,8 $\pm$ 0,85
ПЦО локтевой кости	1,9 $\pm$ 0,49	4,4 $\pm$ 0,72	6,1 $\pm$ 1,40	8,2 $\pm$ 1,13	10,3 $\pm$ 1,17
Плечо	8,3 $\pm$ 1,51	12,3 $\pm$ 3,14	17,0 $\pm$ 1,97	19,8 $\pm$ 1,86	23,0 $\pm$ 1,15
ПЦО плечевой кости	1,8 $\pm$ 0,82	5,0 $\pm$ 0,63	6,8 $\pm$ 1,12	10,3 $\pm$ 1,31	12,0 $\pm$ 1,14
Лопатка: кранио-каудальный медио-латеральный	4,3 $\pm$ 1,1 2,8 $\pm$ 1,1	8,0 $\pm$ 0,90 5,5 $\pm$ 1,03	9,2 $\pm$ 1,38 6,6 $\pm$ 1,22	11,7 $\pm$ 1,33 8,6 $\pm$ 0,52	12,8 $\pm$ 0,92 9,4 $\pm$ 1,19
ПЦО лопатки: кранио-каудальный- медиолатеральный	–	4,5 $\pm$ 0,80 3,6 $\pm$ 1,69	5,5 $\pm$ 1,46 4,2 $\pm$ 1,88	6,9 $\pm$ 0,79 5,3 $\pm$ 0,38	7,9 $\pm$ 0,93 6,0 $\pm$ 0,30

При сравнении полученных результатов с данными других авторов отмечены различия, которые объясняются разными подходами, методами и целями исследования. Анализ приведенных параметров у плодов (эмбрионов) одной возрастной группы показал колебания в широком диапазоне, что может быть связано также со сложностями определения срока гестации. Большинство авторов использовали акушерский возраст или теменно-копчиковую длину (ТКД), что является недостаточно точным критерием зрелости зародыша.

Анализ данных, полученных в настоящем исследовании, позволил выявить прямую сильную достоверную связь между размерами сегментов верхних и нижних конечностей, ПЦО закладок длинных трубчатых костей с одной стороны и возрастом плода — с другой ( $R > 0,9$ ,  $p < 0,05$ ). Средней силы связь наблюдалась только с медио-латеральным размером ПЦО лопатки. Коэффициенты корреляции Спирмена представлены в таблице 2.

Таблица 2 — Коэффициенты корреляции Спирмена между размерами сегментов верхних и нижних конечностей, ПЦО закладок длинных трубчатых костей и возрастом плода

Размеры сегментов верхних/ нижних конечностей, ПЦО/срок гестации плода, нед.	Число наблюдений	Коэффициент корреляции Спирмена, R	t(N-2)	p
Стопа, срок гестации	59	0,965162	27,84932	0,000000
Голень, срок гестации	40	0,953545	19,51219	0,000000
ПЦО большеберцовой кости, срок гестации плода	43	0,965085	23,59184	0,000000
ПЦО малоберцовой кости, срок гестации	39	0,969721	24,15316	0,000000
Бедро, срок гестации	34	0,965680	21,03184	0,000000
ПЦО бедренной кости, срок гестации	34	0,956686	18,58968	0,000000
Кисть, срок гестации	61	0,962220	27,14550	0,000000
Предплечье, срок гестации	48	0,970024	27,07304	0,000000
ПЦО лучевой кости, срок гестации	46	0,968593	25,83916	0,000000
ПЦО локтевой кости, срок гестации	45	0,952036	20,40262	0,000000
Плечо, срок гестации	44	0,936830	17,35740	0,000000
ПЦО плечевой кости, срок гестации	39	0,953103	19,15606	0,000000
Лопатка				
Кранио-каудальный размер, срок гестации	27	0,889751	9,74650	0,000000
Медиа-латеральный размер, срок гестации плода	27	0,884199	9,46458	0,000000
ПЦО лопатки				
Кранио-каудальный размер, срок гестации	24	0,823492	6,80828	0,000001
Медиа-латеральный размер, срок гестации	24	0,601695	3,53337	0,001868

Наиболее тесная корреляция с возрастом плода отмечена между длиной предплечья, размером ПЦО лучевой, ПЦО малоберцовой костей ( $R \geq 0,97$ ), поэтому в качестве критерия возраста у разрушенного эмбриона (плода), очевидно, более целесообразно использовать именно эти параметры. Полученный результат не противоречит данным литературы. Кабак С.Л. с соавт. определили линейный характер между размерами ПЦО плечевой, лучевой, бедренной костей и возрастом плода. Дилевски И. с соавт. при исследовании 30 эмбрионов и плодов с ТКД от 17 до 110 мм измерял абсолютную длину трубчатых костей и определял наибольший коэффициент корреляции между абсолютной длиной лучевой кости и ТКД ( $r = 0,997$ ) и малоберцовой кости и ТКД ( $r = 0,980$ ) [10].

Также было проведено сравнение всех исследуемых параметров верхних и нижних конечностей в смежных возрастных группах. Различия средних размеров сегментов и ПЦО в закладках длинных трубчатых костей конечностей оказались статистически достоверными ( $U = 1,5-12,5$ ;  $p \leq 0,05$ ). Это подтверждает то, что данные параметры являются стадияспецифичными и могут использоваться в качестве критерия определения срока гестации плода (эмбриона) I триместра.

Недостоверными явились различия в сравниваемых группах размеры лопатки и ее ПЦО. Кранио-каудальный и медиа-латеральный размеры лопатки и ее ПЦО не являются стадиязависимыми параметрами в сроке гестации с 8 до 12 недель ( $U = 7,5-15$ ;  $p > 0,05$ ) и не могут использоваться для определения возраста плода. В анализируемых нами литературных источниках размеры лопаток найдены не были.

В настоящем исследовании проанализировано сопоставление размеров сегментов и ПЦО верхних и нижних конечностей. Установлено, что до 12 недель гестации длина плеча превышает размеры бедра ( $T = 46,5$ ;  $p = 0,016$ ), ПЦО плечевой кости больше ПЦО бедренной кости ( $T = 29,5$ ;  $p = 0,005$ ), а ПЦО костей предплечья больше ПЦО костей голени ( $T = 43$ ;  $p = 0,0001$  (между локтевой и большеберцовой) и  $T = 17$ ;  $p = 0,0001$  (между лучевой и малоберцовой)). Этот факт согласуется с данными литературы, свидетельствующими о том, что до 3-го месяца внутриутробного развития включительно длина верхних конечностей превышает длину нижних, а точки окостенения в верхних конечностях появляются раньше, чем в нижних [11].

#### **Выводы:**

1. Разработаны морфологические нормативные показатели биометрии скелета плода I триместра, позволяющие определить тип укорочения конечностей в случаях системных скелетных дисплазий и других пороков развития, проявляющихся укорочением конечностей.

2. До 12 недель гестации длина плеча превышает длину бедра и ПЦО плечевой кости больше ПЦО бедренной кости, а ПЦО костей предплечья больше ПЦО костей голени, что нужно учитывать при проведении УЗД.

3. Размеры сегментов верхних и нижних конечностей и ПЦО в диафизах закладок длинных трубчатых костей могут использоваться в качестве критерия определения срока гестации плода (эмбриона) I триместра. Наиболее информативными показателями для определения срока гестации плода I триместра являются длина предплечья, длина ПЦО лучевой, ПЦО малоберцовой закладок костей.

4. Кранио-каудальный и медиа-латеральный размеры лопатки и ее ПЦО не являются стадиязависимыми параметрами в сроке гестации с 8 до 12 недель и не могут использоваться для определения возраста плода.

#### **Литература**

1. Timor-Tritsch, I.E. High-frequency transvaginal sonographic examination for the potential malformation assessment of the 9-week to 14-week fetus / I.E. Timor-Tritsch, A. Monteagudo, D.B. Peisner // J. Clin. Ultrasound. — 1992. — Vol. 20, № 4. — P. 231–238.
2. Пренатальная диагностика несовершенного остеогенеза 2 типа в I триместре беременности: ультразвуковые и морфологические параллели / Н. А. Венчикова [и др.] // Пренат. диагностика. — 2003. — Т. 2, № 1. — С. 34–39.
3. First-trimester molecular prenatal diagnosis of a thanatophoric dysplasia / S. Delahaye [et al.] // Prenat. Diagn. — 2010. — Vol. 30, № 12–13. — P. 1222–1223.

4. Transvaginal ultrasound recognition of nuchal oedema in the first-trimester diagnosis of achondrogenesis / N.M. Fisk [et al.] // J. Clin. Ultrasound. — 1991. — Vol. 19, № 9. — P. 586–590.
5. Soothill, P.W. Achondrogenesis type 2 diagnosed by transvaginal ultrasound at 12 weeks gestation / P.W. Soothill, C. Vuthiwong, H. Rees // Prenat. Diagn. — 1993. — Vol. 13, № 6. — P. 523–528.
6. Случай ранней пренатальной диагностики ахондрогенеза 2 типа / Н.Л. Павлова [и др.] // Пренат. диагностика. — 2009. — Т. 8, № 1. — С. 54–57.
7. First trimester ultrasound diagnosis of skeletal dysplasia associated with increased nuchal translucency thickness / C. Ngo [et al.] // Ultrasound Obstet. Gynecol. — 2007. — Vol. 30, № 2. — P. 221–226.
8. Ультразвуковые признаки синдрома «короткие ребра – полидактилия» в первом триместре беременности / И.В. Новикова [и др.] // Пренат. диагностика. — 2012. — Т. 11, № 1. — С. 67–73.
9. Случай пренатальной диагностики и патоморфологической верификации ахондрогенеза II типа в I триместре беременности / А.А. Лазаревич [и др.] // ARS Medica. — 2013. — № 6 (67). — С. 48–57.
10. Dylevsky, I. Relation between the length of long limb bones, outer dimensions of limbs and the crown-rump length in embryo and fetuses / I. Dylevsky // Folia Morphologica. — 1969. — Vol. 17, № 2. — P. 147–157.
11. Кабак, С.Л. Костно-суставная система морфологические и биохимические аспекты формирования / С.Л. Кабак, С.П. Фещенко, Е.П. Аниськова. — Минск: Наука и техника, 1990. — 181 с.

## POSSIBILITY OF PRENATAL AND POSTNATAL DIAGNOSIS OF SKELETAL DYSPLASIAS IN THE FETUSES OF EARLY GESTATION

*Lazarevich A.A., Novikova I.V.*

*The Republican Scientific and Practical Centre “Mother and Child”, Minsk, Belarus*

Develop morphological normative parameters biometry skeleton of the first trimester fetuses, which improve the effectiveness of the verification skeletal dysplasias, malformations of the musculoskeletal in the first trimester fetuses sent for fetal autopsy after prenatal ultrasound diagnosis and improve the accuracy of establishing gestational age.

**Keywords:** Morphological normative parameters biometry skeleton of the first trimester fetuses.

Поступила 01.10.2014

## ПРОГНОЗИРОВАНИЯ ГЕСТОЗА ПО АНАМНЕСТИЧЕСКИМ, УЛЬТРАЗВУКОВЫМ И БИОХИМИЧЕСКИМ МАРКЕРАМ ПЕРВОГО ТРИМЕСТРА БЕРЕМЕННОСТИ

*Лемешевская Т.В., Гусина А.А., Прибушения О.В.*

*РНПЦ «Мать и дитя», Минск, Беларусь*

**Реферат.** Статья посвящена современным возможностям прогнозирования гестоза по анамнестическим и биохимическим маркерам, доплерометрии (ДПМ) маточных артерий, выполненных в рамках программы популяционного комбинированного скрининга I триместра беременности на выявление хромосомных болезней и врожденных пороков развития (ВПП). В материалах представлены особен-

ности техники измерения ДПМ маточных артерий и критерии нормы основных угол-независимых индексов в I триместре при неосложненной беременности. Определены основные трофобластические белки при гестозе и при неосложненной беременности. Представлены результаты расчета пациент-специфического риска развития раннего и позднего гестоза, позволяющие уже в I триместре выделять женщин группы высокого риска по развитию данного осложнения беременности для проведения превентивных мероприятий.

**Ключевые слова:** скрининг I триместра, гестоз, доплерометрия маточных артерий, артериальное давление, маркер.

**Введение.** По данным ВОЗ (2005), гестоз осложняет до 2% беременностей и является существенной причиной материнской и перинатальной заболеваемости и смертности. Согласно современным представлениям, в рамках существующей программы популяционного комбинированного скрининга I триместра беременности на выявление хромосомных болезней и ВПР можно определить риск для конкретного пациента к широкому спектру акушерских осложнений, в т. ч. и риск развития гестоза. Патогенез этого состояния связан с ослаблением инвазии трофобласта. Именно поэтому выдвинута гипотеза о возможности прогнозирования гестоза в 11 недель. Вследствие аномальной плацентации и нарушения перфузии в плаценте высвобождаются факторы, вызывающие распространенную эндотелиальную дисфункцию, приводящую к полиорганной недостаточности. Следовательно, эти маркеры могут являться индикаторами поздних акушерских осложнений, но выявляться в I триместре беременности. Предполагается, что высокий риск развития гестоза наблюдается при снижении концентрации ассоциированного с беременностью плазменного белка А (РАРР-А) и плацентарного инсулиноподобного фактора роста (PIGF) в I триместре, что коррелирует с увеличением среднего артериального давления (АДср) и индекса пульсативности (IP) в маточных артериях. Сочетание данных анамнеза, АДср, IP маточных артерий, PIGF и PAPP-A позволяет прогнозировать развитие раннего и позднего гестоза с чувствительностью 93,1 и 35,7% соответственно при частоте ложноположительных результатов (ЛПР) 5% [1]. Назначение превентивной терапии дезагрегантами, особенно низкими дозами ацетилсалициловой кислоты, женщинам группы высокого риска с одноплодной беременностью с 12 недель может предотвратить или отсрочить развитие гестоза и тем самым улучшить результат [2].

**Цель работы** — оценка возможности прогнозирования гестоза по анамнестическим, биохимическим маркерам, величине АДср, ДПМ маточных артерий, которые изучены в рамках программы популяционного комбинированного скрининга I триместра беременности на выявление хромосомных болезней и ВПР плода. Стандартизировать технику измерения ДПМ маточных артерий, выявить критерии нормы основных угол-независимых индексов в I триместре беременности.

**Материал и методы.** Группу исследования составили 316 пациенток с одноплодной беременностью, наступившей спонтанно без применения вспомогательных репродуктивных технологий и индукторов овуляции. Из них 38 случаев гестоза, которые по степени тяжести соответствуют рубрикам преэклампсия и эклампсия (код O14–O15) в МКБ-10 [3]. У остальных 278 женщин беременность не осложнилась гестозом, а также исключены состояния, оказывающие влияние на скорость кровотока: ВПР у плода, экстрагенитальные заболевания (хроническая артериаль-

ная гипертензия, выраженная анемия, бронхиальная астма), опухолевые заболевания матки и придатков.

Ультразвуковые измерения выполнены в ходе рутинного ультразвукового обследования беременных, проводимого в РПНЦ «Мать и дитя» в рамках программы комбинированного скрининга I триместра на хромосомные болезни и ВПР согласно приказу МЗ РБ № 83 от 30.01.2012 «О совершенствовании организации проведения пренатальных ультразвуковых исследований по выявлению пороков развития и хромосомной патологии у плода в Республике Беларусь» на аппарате Medison Acuvix с использованием трансабдоминального конвексного датчика (4,5 кГц) в период с июля по октябрь 2012 г. Использовался импульсный доплеровский режим с контрольным объемом 2 мм, который позволяет исследовать всю ширину сосуда, угол инсонации менее 30°, скорость кровотока более 60 см/с. Срок беременности на момент осмотра составил 10<sup>+5</sup>–13<sup>+6</sup> недель при численном значении копчиково-теменного размера (КТР) от 38 до 80 мм. Оценены толщина воротникового пространства (ТВП, NT), наличие носовой кости, анатомические особенности плода, положение хориона, анатомическое расположение матки, наличие объемных образований в малом тазу. ДППМ в маточных артериях выполнена с четким соблюдением протокола, предложенного The Fetal Medicine Foundation (2002) [4]. Оценены следующие показатели: пиковая систолическая скорость (PSV), систоло-диастолическое отношение (S/D), индекс резистентности (IR) и IP.

Измерения АД проведены после ультразвукового исследования согласно рекомендациям SOGC (Канада, 2008) с уровнем достоверности и доказательности В-2а (систематический обзор когортных исследований) осциллометрическим методом при помощи электронных откалиброванных тонометров (Omron M2 Basic – Omron Healthcare, Япония, и Beurer BM 20 – Beurer GmbH, Германия). Для изучения артериального давления рассчитано АДср по формуле:  $АДср = (АДс + АДд) / 3$ , где АДс — систолическое артериальное давление, АДд — диастолическое артериальное давление.

Биохимические исследования проведены на приборе Victor 3 (Perkin Elmer) с использованием диагностических наборов той же фирмы. Уровень маркеров (РАРР-А, free β-hCG — свободная β-субъединица хорионического гонадотропина человека АFР — α-фетопротейн, PIGF) определен в сыворотке крови беременных в тот же день, когда и выполняли ультразвуковое исследование. Уровень PIGF определен для 276 пациенток из группы исследования. Полученные значения концентрации белков и NT конвертированы в МоМ (multiples of median) — относительную величину, полученную в результате деления измеренной величины маркера на медиану для данного срока беременности.

Пациент-специфический риск развития гестоза рассчитан с помощью электронного калькулятора, предложенного The Fetal Medicine Foundation (2011), с учетом следующих показателей: возраст пациентки, масса тела, рост, расовая принадлежность, метод зачатия, ранее существовавшие сахарный диабет I типа, хроническая гипертензия, системная красная волчанка, курение во время беременности, отягощенный семейный анамнез гестоза, акушерский анамнез, значения КТР, IP маточных артерий, АДср, РАРР\_А, PIGF. В зависимости от абсолютного значения риска женщины были отнесены к группе высокого или низкого риска по сравнению с установленным в программе пороговым уровнем (cut off). Cut off выбирается таким

образом, чтобы обеспечить максимальное выявление акушерской патологии при минимальном числе ложноположительных результатов [5].

Данные об исходе беременности получены путем анкетирования пациенток по телефону после родов. В зависимости от гестационного срока родоразрешения группа гестоза разделена на ранний гестоз (потребовавший родоразрешения до 34 недель) и поздний гестоз (роды  $\geq 34$  недель). Статистическая обработка полученных результатов проведена с использованием программы Statistica 6.1.

**Результаты и их обсуждение.** Из 316 случаев одноплодной беременности 38 (12,03%) осложнились развитием гестоза, что согласуется с популяционными данными по Республике Беларусь (6,5 — 17,2%) [6]. Причем ранний гестоз произошел в 4 случаях (10,53%, или 1,27% от всей группы исследования) и поздний гестоз — в 34 случаях (89,47%). Остальные 278 случаев (87,97%) не были осложнены гестозом.

Сравнительная характеристика среднего возраста, антропометрических и анамнестических данных в группах исследования представлена в таблице 1.

Таблица 1 — Сравнительная характеристика среднего возраста, антропометрических и анамнестических данных в группах исследования

Показатель	Неосложненная беременность (n = 278)	Ранний гестоз (n = 4)	Поздний гестоз (n = 34)
Возраст, годы	27,72 $\pm$ 0,31	28,25 $\pm$ 4,19	27,85 $\pm$ 0,89
Масса тела, кг	62,15 $\pm$ 0,67	59,00 $\pm$ 3,32	69,00 $\pm$ 2,32*
ИМТ	22,47 $\pm$ 0,24	22,19 $\pm$ 1,43	25,16 $\pm$ 0,78*
Прибавка массы тела за беременность, кг	13,38 $\pm$ 0,26	15,25 $\pm$ 1,97*	15,29 $\pm$ 0,89*
Паритет: нерожавшие, n, %	152 (54,67)	3 (75,00)	18 (52,94)
рожавшие с гестозом в анамнезе, n, %	1 (0,36)	1 (25,00)	4 (11,76)
рожавшие без гестозом в анамнезе, n, %	125 (44,96)	0	12 (35,29)
Семейный анамнез гестоза, n, %	0	1 (25,00)	0

Примечание — \*p<0,05.

Как видно из таблицы 1, пациентки групп сравнения сопоставимы по возрасту. Индекс массы тела (ИМТ) составил 25,16 $\pm$ 0,78 в группе гестоза и 22,47 $\pm$ 0,24 в группе без гестоза. Таким образом, ИМТ оказался выше у пациенток с развившимся гестозом, однако он не превышал нормальных значений. Патологическая прибавка массы тела как признак начавшегося нарушения обмена веществ и расстройства гомеостаза характерна для обеих групп гестоза и достоверно выше, чем в группе неосложненной беременности. В подавляющем большинстве случаев женщины с ранним и поздним гестозом нерожавшие (75 и 52,94% соответственно). Экстрагенитальная патология (сахарный диабет 1 типа) выявлена в 1 случае (25%) группы раннего гестоза. При сравнении групп раннего и позднего гестоза статистически значимых различий не выявлено.

Для оценки возможности прогнозирования гестоза на основе комбинированного пренатального скрининга I триместра беременности в исследуемых группах выполнена ДПМ маточных артерий, а также с помощью электронных калькуляторов,

предложенных The Fetal Medicine Foundation, рассчитан IP в MoM. Результаты ультразвукового исследования и ДПМ маточных артерий представлены в таблице 2. Сравнимые группы сопоставимы по сроку гестации, КТР, ТВП.

Таблица 2 — Результаты ультразвукового скрининга I триместра и ДПМ маточных артерий в группах исследования

Показатель	Неосложненная беременность (n = 278)	Ранний гестоз (n = 4)	Поздний гестоз (n = 34)
Срок гестации, нед.	12,39±0,32	12,68±0,25	11,68±2,70
КТР, мм	56,22±0,45	63,42±3,17	54,87±1,49
ТВП, мм	0,88±0,02	1,00±0,04	0,96±0,04
S/D справа	3,94±0,05	3,80±0,39	3,90±0,14
IR справа	0,74±0,003	0,73±0,03	0,73±0,01
IP справа	1,77±0,02	1,69±0,16	1,78±0,07
S/D слева	4,00±0,06	3,78±0,32	4,12±0,17
IR слева	0,73±0,001	0,73±0,02	0,74±0,01
IP слева	1,78±0,02	1,71±0,14	1,84±0,06
IP, MoM	1,065±0,01	1,055±0,10	1,094±0,04

Определены средние значения основного ультразвукового маркера, IP, который составил 1,78±0,02 (1,065±0,01 MoM), что согласуется с современными литературными данными и достоверно не отличается в группах гестоза ( $p>0,05$ ) [7].

В рамках скрининга I триместра оценили следующие биохимические маркеры: PAPP-A, free  $\beta$ -hCG, AFP, PIGF. Полученные результаты приведены в таблице 3. При статистической обработке результатов достоверных различий между группами раннего, позднего гестоза и неосложненной беременности не установлено ( $p>0,05$ ).

Таблица 3 — Результаты биохимического скрининга первого I беременности в группах исследования

Маркеры	Неосложненная беременность (n = 278)	Ранний гестоз (n = 4)	Поздний гестоз (n = 34)
PAPP-A, MoM	0,99±0,03	0,59±0,11	0,92±0,07
free $\beta$ -hCG, MoM	1,16±0,04	0,79±0,15	1,18±0,12
AFP, MoM	0,98±0,03	0,98±0,16	0,94±0,09
PIGF, MoM	1,29±0,05	1,00±0,02	1,30±0,21

Проведен расчет риска развития гестоза в группе исследования (n = 245). По его итогам, учитывая значение порогового уровня 1:100, 6 пациенток попали в группу высокого риска по развитию раннего гестоза (риск реализован в 2 случаях). Чувствительность скрининга прогнозирования раннего гестоза составила 50% при частоте ЛППР 1,64%. В группу высокого риска по развитию позднего гестоза вошли 186 женщин, при этом риск оправдался в 25 случаях. Чувствительность скрининга

прогнозирования позднего гестоза составила 92,59% при частоте ЛПР 65,71%. Для снижения доли ЛПР за величину cut off можно принять значение 1:50, но для группы раннего гестоза — невозможно применить, т. к. ни одна пациентка не попадает в группу риска. А для группы позднего гестоза в группу риска вошли 126 пациенток, при этом риск реализовался в 20 случаях. Чувствительность составила 74,07% при частоте ЛПР 43,26%.

Таким образом, по результатам скрининга беременным с высоким риском развития раннего (>1:100) и позднего гестоза (>1:50) необходимо рекомендовать динамическое наблюдение врача акушера-гинеколога с проведением превентивных профилактических мероприятий.

#### **Выводы:**

1. Средний возраст беременных, у которых развился гестоз, составил  $27,72 \pm 0,31$  года, в группе без гестоза —  $28,25 \pm 4,19$  года. ИМТ составил  $25,16 \pm 0,78$  в группе гестоза и  $22,47 \pm 0,24$  в группе без гестоза. Таким образом, ИМТ оказался выше у пациенток с развившимся гестозом, однако он не превышал нормальных значений.

2. Показатели ДПМ маточных артерий в 11–13 недель в группе неосложненной беременности составили: S/D —  $3,94 \pm 0,05$ ; IR —  $0,74 \pm 0,003$ ; IP —  $1,78 \pm 0,02$  ( $1,065 \pm 0,01$  МоМ).

3. Определены средние значения основных трофобластических белков в группе неосложненной беременности: PAPP-A —  $0,99 \pm 0,03$ ; PIGF —  $1,29 \pm 0,05$ .

4. Рутинный скрининг I триместра беременности для выявления хромосомных заболеваний может быть использован для прогнозирования поздних акушерских осложнений, таких как гестоз.

#### **Литература**

1. First-trimester prediction of hypertensive disorders in pregnancy / L.C. Poon [et al.] // Hypertension. — 2009. — Vol. 53, issue 5. — P. 812–818.
2. Antiplatelet agents for prevention of pre-eclampsia: a meta-analysis of individual patient data / L.M. Askie [et al.] // Lancet. — 2007. — Vol. 26. — P. 1791–1798.
3. Международная классификация болезней 10-го пересмотра (МКБ-10) [Электронный ресурс]. — Режим доступа: [www.mkb-10.com](http://www.mkb-10.com). — Дата доступа: 10.09.2014.
4. The Fetal Medicine Centre [Electron resource]. — Mode of accesses: [www.fetalmedicine.com](http://www.fetalmedicine.com). — Date of accesses: 10.09.2014.
5. Современные алгоритмы пренатальной диагностики наследственных болезней: метод. рекомендации / В.С. Баранов [и др.]; под ред. В.С. Баранова, Э.К. Айламазяна. — СПб., 2009. — 80 с.
6. Диагностика, профилактика и лечение гестозов: метод. рекомендации / О.Н. Харкевич [и др.]. — Минск: БГУ, 2001. — 32 с.
7. Prediction of early, intermediate and late pre-eclampsia from maternal factors, biophysical and biochemical markers at 11–13 weeks / R. Akolekar [et al.] // Prenat. Diagn. — 2011. — Vol. 31, № 1. — P. 66–74.

### **PREDICTION OF PRE-ECLAMPSIA IN THE FIRST TRIMESTER BY MATERNAL FACTORS, ULTRASOUND AND BIOCHEMICAL MARKERS**

*Lemeshevskaya T.V., Gusina A.A., Pribushenja O.V.*

*The Republican Scientific and Practical Centre "Mother and Child", Minsk, Belarus*

The article is devoted to modern capabilities for predicting preeclampsia by maternal factors and biochemical markers, uterine artery Doppler performed in the framework of

the population combined first trimester screening to detect chromosomal diseases and congenital malformations. The presented materials of particular measurement technique uterine artery Doppler and criteria standards of major index in the first trimester of uncomplicated singleton pregnancy — pulsatility index. The main trophoblastic proteins in preeclampsia and in uncomplicated pregnancy are detected. The results of the calculation of patient-specific risk of early and late preeclampsia, allowing in the first trimester to allocate women at high risk of developing this complication of pregnancy to take preventative measures are presented.

**Keywords:** first-trimester screening; pre-eclampsia; uterine artery Doppler; mean arterial pressure; marker.

Поступила 01.10.2014

## ДОПЛЕРОМЕТРИЯ МАТОЧНЫХ АРТЕРИЙ В ПЕРВОМ ТРИМЕСТРЕ ПРИ ОДНОПЛОДНОЙ И МНОГОПЛОДНОЙ БЕРЕМЕННОСТИ

*Прибушения О.В., Лемешевская Т.В.*

*РНПЦ «Мать и дитя», Минск, Беларусь*

**Реферат.** В статье представлены собственные данные по результатам доплерометрии маточных артерий (ДПМ МА) при многоплодной и одноплодной беременности, проведенной в рамках программы популяционного комбинированного скрининга I триместра на выявление хромосомных болезней плода. В группе здоровых молодых женщин с одноплодной беременностью усредненные значения ДПМ МА составили: S/D —  $3,62 \pm 0,07$ , IR —  $0,72 \pm 0,01$ , IP —  $1,68 \pm 0,03$ . Показано, что некоторые физиологические и анатомические особенности и техника выполнения исследования могут влиять на значения кривых скоростей кровотока. Сравнивая результаты ДПМ МА при двойнях (S/D —  $3,81 \pm 0,12$ , IR —  $0,71 \pm 0,01$ , IP —  $1,64 \pm 0,04$ ) и одноплодной беременности, достоверных различий не установлено.

**Ключевые слова:** доплерометрия маточных артерий, двойня, тройня, комбинированный скрининг беременных.

**Введение.** В современной пренатальной диагностике иное звучание приобрели некоторые давно известные УЗ-маркеры акушерской патологии, одним из которых является ДПМ МА. Оценка кривых скоростей кровотока (КСК) в МА во II–III триместрах беременности при гестозе, тяжелых экстрагенитальных болезнях хорошо известна врачам акушерам-гинекологам и широко применяется в клинической практике. В последние 5–6 лет появились исследования, показавшие возможность прогнозирования и превентивного лечения поздних акушерских осложнений уже в I триместре по итогам комбинированного пренатального скрининга на хромосомные болезни и ВПР плода. В основе такой возможности лежит механизм развития преэклампсии, связанный с нарушением инвазии трофобласта в спиральные артерии и изменением морфологии ворсин и сосудов [1]. Уменьшение периферического сосудистого сопротивления в I триместре беременности отражает процесс первой волны инвазии цитотрофобласта в стенку спиральных артерий с последующим замещением мышечной и эластической оболочек фибриноидом и расширением просвета спиральных артерий. Описанный процесс получил название «фибриноидный не-

кроз стенки» [2]. Изменение скорости кровотока в МА уже в сроке 11–13 недель напрямую связано с вышеописанным процессом [3–6]. Наилучшим показателем при оценке кровотока в МА для прогнозирования гестоза считается индекс пульсативности (IP) [7]. Таким образом, изучение УЗ-маркеров в ранние сроки беременности для выявления пациенток высокого риска по развитию поздних акушерских осложнений и своевременного превентивного лечения является весьма актуальным.

**Цель работы** — определение нормы основных угол-независимых индексов в МА в I триместре в группе здоровых беременных женщин с одноплодной беременностью, проведение измерения ДПМ МА при двойнях, тройнях и четвернях.

**Материал и методы.** Группу исследования для измерения ДПМ МА составили 229 женщин с одноплодной беременностью, 110 — с двойней, 42 — с тройней и 3 — с четверней. ДПМ МА с соблюдением протокола The Fetal Medicine Foundation (2002) удалось выполнить при двойнях в 92 случаях, при тройнях — в 40 случаях [8]. Среди всех многоплодных беременностей ВРТ применялись в 109 случаях (70,32%). При трехплодной беременности ВРТ выполнено в 92,86% случаев. Среди двоен монохориальные были в 18 случаях, что составило 16,36%. УЗ-исследования проведены в ГУ РПНЦ «Мать и дитя» в сроке беременности 10<sup>+5</sup>–13<sup>+6</sup> недель при копчико-теменном размере (КТР) от 38 до 80 мм на аппарате Medison Acuvix с применением трансабдоминального и трансвагинального конвексных датчиков. После завершения основного осмотра проводили сканирование в сагиттальной плоскости матки для четкой визуализации шейки матки, ее цервикального канала и внутреннего зева. Идентификацию МА выполняли с применением цветового доплеровского картирования при медленном смещении датчика латеральнее цервикального канала до визуализации парацервикальной сосудистой сегги. Измерения выполняли в точке, находящейся на уровне внутреннего зева шейки матки до отхождения аркуатных артерий. Правильность расположения точки измерения контролировали получением характерной КСК МА и характерного для данного сосуда аудиосигнала.

При одноплодной беременности измерения выполняли в обеих МА с интервалом не более 2–3 мин между ними при получении не менее 4-х одинаковых, характерных УЗ-волн. Оконтуривание трех последовательных типичных профилей КСК МА проводили вручную и у части пациентов провели оконтуривание единственного профиля.

Измерения выполняли трижды с каждой стороны, при этом фиксировали как среднее значение измерений, так и единственное выбранное измерение. Критерием единственного выбранного измерения являлось получение качественного изображения кровотока в МА и максимальное приближение техники измерения к протоколу, предложенному The Fetal Medicine Foundation [8]. Оценивали следующие угол-независимые показатели: систоло-диастолическое отношение (S/D), IP и индекс резистентности (IR). Кроме того, фиксировали наличие дикротической выемки, которую регистрировали, когда ее вершина достигала уровня конечной диастолической скорости или находилась ниже ее. Поскольку информация о наличии дикротической выемки была вариабельна, оценивали следующие позиции: унилатеральная выемка, билатеральная выемка и отсутствие последней.

Результаты ДПМ МА оценивали у 208 женщин с одноплодной беременностью в зависимости от расположения хориона в 6 подгруппах: 1) локализация хориона по передней стенке и по передней низко; 2) по задней стенке и по задней низко; 3)

у дна; 4) центральное предлежание хориона; 5) по правой боковой стенке; 6) по левой боковой стенке.

Полученная информация заносилась в компьютерную базу данных, где также фиксировались паспортные данные, рост, масса тела, дата рождения, акушерский анамнез, экстрагенитальная патология, КТР, ТВП, срок беременности, анатомические особенности, особенности ДПМ и данные измерения шейки матки.

Из группы исследования исключены все пренатально выявленные случаи ВПР у плода, тяжелые экстрагенитальные заболевания у беременной, которые могут оказывать влияние на скорость кровотока (гипертоническая болезнь, бронхиальная астма, выраженная анемия, высокие показатели АД при осмотре: АДс/АДд  $\geq$  140/90 мм рт. ст., АДср выше 100 мм рт. ст.), опухолевые образования матки (миома матки, случаи оперативного лечения во время беременности: консервативная миомэктомия, цистэктомия яичника). В группе многоплодных беременностей измерения выполнялись только при наличии всех живых плодов. При саморедукции хотя бы одного из плодов беременную исключали из исследования. Из группы были исключены все пациентки, имеющие потенциальные факторы высокого риска по преждевременным родам: ВПР у одного из плодов при многоплодии, редукция плода при многоплодии или селективная редукция, фето-фетальный синдром, развившийся позднее и др.

Статистическая обработка полученных результатов проводилась с использованием программы Statistica 6.1.

**Результаты и их обсуждение.** Результаты ДПМ МА при одноплодной и многоплодной беременности представлены в таблице 1. Учитывая малое количество наблюдений, результаты ДПМ МА при четвернях не оценивались.

Таблица 1 — Доплерометрическое исследование маточных артерий в I триместре беременности

Показатели ДПМ	Беременность			Р		
	одно- плодная (n = 229)	двух- плодная (n = 92)	трех- плодная (n = 40)	одноплод- ная/ двуплод- ная	одноплод- ная/ трехплод- ная	двуплод- ная/ трехплод- ная
S/D справа	3,62±0,07	3,79±0,15	3,45±0,16	>0,05	>0,05	>0,05
IR справа	0,70±0,01	0,71±0,01	0,69±0,01	>0,05	>0,05	>0,05
IP справа	1,69±0,03	1,62±0,05	1,53±0,06	>0,05	>0,05	>0,05
S/D слева	3,62±0,07	3,81±0,12	3,41±0,17	>0,05	Z = 1,98 p = 0,04	Z = 2,33 p = 0,02
IR слева	0,72±0,01	0,71±0,01	0,68±0,01	>0,05	Z = 2,12 p = 0,03	Z = 2,16 p = 0,03
IP слева	1,68±0,03	1,64±0,04	1,52±0,08	>0,05	Z = 2,71 p = 0,01	Z = 1,98 p = 0,04

Примечание — Сравнение групп с использованием Манна–Уитни U- и Т-критериев.

Как видно из таблицы 1, среднее значение IP в группе здоровых молодых женщин с одноплодной беременностью составило  $1,68 \pm 0,03$ . Значения ДПМ согласуются с данными литературы, указывающими на медиану IP в 1,72 [4, 5, 9]. При сравнении значений КСК ДПМ МА справа и слева в группе женщин с одноплодной беременностью достоверных различий не обнаружено ( $p > 0,05$ ). Также не получено статистически значимых различий между количеством независимых измерений и количеством оконтуриваемых профилей КСК МА ( $p > 0,05$ ).

При ДПМ МА выявили, что некоторые физиологические и анатомические особенности и техника выполнения исследования могут влиять на значения КСК. К ним относятся: уровень выполнения измерения (чем выше по ребру матки выполнено ДПМ, тем ниже IP), положение матки (hypertetroflexio матки), уровень АД (высокие цифры АД при измерениях влияют на значения ДПМ МА), расположение хориона, тонус матки. Результаты ДПМ МА в зависимости от расположения хориона представлены в таблице 2.

Сравнивая показатели КСК в правой и левой МА при расположении хориона на одной из боковых стенок матки, показаны статистически значимые различия ( $p < 0,05$ ). По результатам исследования периферическое сопротивление оказалось ниже в той МА, на стороне которой локализован хорион. Полученные результаты согласуются с данными литературы, и такая же тенденция различий в показателях ДПМ описана для II и III триместров беременности [9, 10]. Так, во II триместре несложненной беременности при измерении КСК в обеих МА более низкие значения IR также оказались на стороне прикрепления плаценты, что объясняется более высоким уровнем васкуляризации этой области [9, 11].

Таким образом, локализация хориона оказывает влияние на скорость кровотока и должна учитываться при интерпретации результатов. При расположении хориона по правой либо левой боковым стенкам матки более высокая резистентность кровотока определяется контрлатерально. При центральном предлежании хориона по передней или задней стенкам скорости кровотока распределены равномерно по обеим МА.

Таблица 2 — Результаты доплерометрического исследования маточных артерий в зависимости от локализации хориона

ДПМ	Положение хориона					
	по передней (n = 85)	по задней (n = 68)	у дна (n = 10)	центральное (n = 21)	по левой боковой (n = 5)	по правой боковой (n = 19)
S/D справа	$3,62 \pm 0,117$	$3,60 \pm 0,113$	$3,57 \pm 0,417$	$3,67 \pm 0,323$	$4,11 \pm 0,539$	$3,65 \pm 0,190$
IR справа	$0,70 \pm 0,011$	$0,70 \pm 0,010$	$0,69 \pm 0,040$	$0,69 \pm 0,020$	$0,74 \pm 0,036$	$0,71 \pm 0,017$
IP справа	$1,68 \pm 0,049$	$1,65 \pm 0,053$	$1,73 \pm 0,236$	$1,85 \pm 0,211$	$1,84 \pm 0,263$	$1,65 \pm 0,093$
S/D слева	$3,59 \pm 0,101$	$3,72 \pm 0,127$	$3,29 \pm 0,301$	$3,43 \pm 0,150$	$2,95 \pm 0,348$	$3,96 \pm 0,217$
IR слева	$0,71 \pm 0,007$	$0,74 \pm 0,027$	$0,66 \pm 0,030$	$0,74 \pm 0,048$	$0,65 \pm 0,032$	$0,73 \pm 0,016$
IP слева	$1,68 \pm 0,046$	$1,70 \pm 0,060$	$1,50 \pm 0,118$	$1,62 \pm 0,077$	$1,36 \pm 0,201$	$1,84 \pm 0,090$

При анализе возможного влияния количества беременностей в анамнезе на скорость кровотока в МА нами статистически значимых различий не выявлено ( $p>0,05$ ). Следовательно, по нашим данным, количество беременностей в анамнезе не оказывает влияния на скорости кровотока в МА.

В ходе исследования в ряде случаев не удалось провести измерения по протоколу The Fetal Medicine Foundation [8]. При невозможности выведения характерной ДПМ кривой на уровне внутреннего зева выполняли измерение выше указанного уровня и особенности измерения фиксировали в протоколе. Получили следующие значения угол-независимых индексов: высокое измерение слева ( $S/D — 3,32±0,41$ ,  $IR — 0,69±0,36$ ;  $IP — 1,52±0,22$ ), справа ( $S/D — 2,66±0,61$ ,  $IR — 0,63±0,055$ ;  $IP — 1,41±0,30$ ). Данные показатели достоверно ниже средних значений, полученных при измерениях на уровне внутреннего зева ( $p<0,05$ ). Таким образом, выполнение ДПМ выше уровня внутреннего зева влияет на результат измерения.

Сравнивая результаты ДПМ МА при двойнях и одноплодной беременности, достоверные различия не выявлены ( $p>0,05$ ).

Проводя сравнение значений КСК при тройнях и одноплодной беременности, выявлены достоверные различия в одной из МА ( $p<0,05$ ). Можно предположить, что при 3-х и более плодах в полости матки снижение индексов связано как с расположением трех хорионов и более высоким уровнем васкуляризации матки, так и с приемом больших доз прогестерона. Почти все пациентки с тройнями (92,86%) прошли процедуру ЭКО и получали поддерживающую гормональную терапию, для которой описаны токолитический и вазодилирующий эффекты [12].

**Заключение.** Таким образом, результаты исследования показали, что средние значения ДПМ маточных артерий в сроке 11–13 недель составили при одноплодной беременности:  $S/D — 3,62±0,07$ ,  $IR — 0,72±0,01$ ,  $IP — 1,68±0,03$ ; при двойне:  $S/D — 3,81±0,12$ ,  $IR — 0,71±0,01$ ,  $IP — 1,64±0,04$ . При сравнении ДПМ МА при одноплодной беременности и беременности двойней достоверных различий не обнаружено ( $p>0,05$ ). Анатомические особенности матки, локализация хориона могут оказывать влияние на показатели ДПМ. Установлены более низкие значения индексов ДПМ МА на стороне прикрепления хориона ( $p<0,05$ ). Выполнение ДПМ МА выше внутреннего зева шейки матки влияет на результат, как правило, в сторону снижения индексов ( $p<0,05$ ).

Применение новых подходов для прогнозирования поздних акушерских осложнений при комбинированном скрининге I триместра беременности для выявления хромосомных аномалий плода нуждается в дополнительном изучении. Отработка УЗ-норм и влияющих на них факторов должна выполняться в каждой отдельной популяции, и данные могут весьма различаться. УЗ-маркеры при многоплодной беременности имеют свои особенности и возможность их использования для расчета риска по поздним акушерским осложнениям пока не убедительна.

### Литература

1. Гусина, А.А. Пренатальный скрининг и возможности раннего прогнозирования осложнений и неблагоприятных исходов беременности. Обзор литературы / А.А. Гусина, Н.Б. Гусина, О.В. Прибушня // Репрод. здоровье. Вост. Европа. — 2013. Т. 1, № 25. — С. 101–111.
2. Brosensl, I. On the pathogenesis of placental infarcts in preeclampsia / I. Brosensl, M.J. Renaer // *Obstet. Gynaecol. Br. Common.* — 1972. — Vol. 79, № 9. — P. 794–799.

3. Mean arterial pressure at 11(+0) to 13(+6) weeks in the prediction of preeclampsia / L.C. Poon [et al.] // Hypertension. — 2008. — Vol. 51, № 4. — P. 1027–1033.
4. Hypertensive disorders in pregnancy: screening by uterine artery Doppler at 11–13 weeks / L.C. Poon [et al.] // Ultrasound Obstet. Gynecol. — 2009. — Vol. 34, № 2. — P. 142–148.
5. Hypertensive disorders in pregnancy: screening by uterine artery Doppler imaging and blood pressure at 11–13 weeks / L.C. Poon [et al.] // Ultrasound Obstet. Gynecol. — 2009. — Vol. 34, № 5. — P. 497–502.
6. Hypertensive disorders in pregnancy: screening by systolic diastolic and mean arterial pressure at 11–13 weeks / L.C. Poon [et al.] // Hypertens Pregnan. — 2011. — Vol. 30, № 1. — P. 93–107.
7. Uterine artery Doppler at 11 + 0 to 13 + 6 weeks in the prediction of pre-eclampsia / W. Plasencia [et al.] // Ultrasound Obstet. Gynecol. — 2007. — Vol. 30, № 5. — P. 742–749.
8. The Fetal Medicine Centre [Electron resource]. — Mode of accesses: www.fetalmedicine.com. — Date of accesses: 10.09.2014
9. Флейшер, А. Эхография в акушерстве и гинекологии. Теория и практика: 2-х ч. / А. Флейшер, Ф. Мэннинг; пер. с англ. Е.В. Федоровой, А.Д. Липмана. — М., 2004. — 592 с.
10. Ранние сроки беременности. — 2-е изд., испр. и доп. / В.Е. Радзинский [и др.]. — М., 2009. — 480 с.
11. Медведев, М.В. Пренатальная эхография / М.В. Медведев. — М., 2005. — 551 с.
12. Chang, K. Review article: steroid hormones and uterine vascular adaptation to pregnancy / K. Chang, Z. Lubo // Reprod Sci. — 2008. — Vol. 15, № 4. — P. 336–348.

## UTERINE ARTERY DOPPLER IN THE FIRST TRIMESTER IN SINGLETON AND MULTIPLE PREGNANCIES

*Pribushenya O.V., Lemiasheuskaya T.V.*

*The Republic Scientific and Practical Center “Mother and Child”, Minsk, Belarus*

The article presents the results of uterine artery Doppler (UAD) in multiple and singleton pregnancies in the first trimester. In the group of healthy young women with a singleton pregnancy UAD were: S/D —  $3.62 \pm 0.07$ ; IR —  $0.72 \pm 0.01$ ; IP —  $1.68 \pm 0.03$ . UAD depends on some physiological and anatomical features. Differences of UAD results were not found between twin (S/D —  $3.81 \pm 0.12$ ; IR —  $0.71 \pm 0.01$ ; IP —  $1.64 \pm 0.04$ ) and singleton pregnancies.

**Keywords:** uterine artery Doppler, twin pregnancy, triple pregnancy, first-trimester prenatal screening.

Поступила 01.10.2014

## УЛЬТРАЗВУКОВАЯ ОЦЕНКА ДЛИНЫ ШЕЙКИ МАТКИ В ПЕРВОМ ТРИМЕСТРЕ ДЛЯ ПРОГНОЗИРОВАНИЯ ПРЕЖДЕВРЕМЕННЫХ РОДОВ ПРИ МНОГОПЛОДНОЙ БЕРЕМЕННОСТИ

*Прибушения О.В., Лемешевская Т.В., Юсубова Э.Р.*

*РНПЦ «Мать и дитя», Минск, Беларусь*

**Реферат.** Представлены результаты оценки длины шейки матки при многоплодной и одноплодной беременности, полученные в рамках программы популяционно-го комбинированного скрининга I триместра на выявление хромосомных болезней плода. Показатели биометрии шейки матки в сроке 11–13 недель неосложненной

одноплодной беременности составили: длина шейки матки —  $42,11 \pm 0,03$  мм; длина истмического отдела матки —  $7,39 \pm 0,02$  мм, длина шеечно-истмического комплекса —  $49,53 \pm 0,04$  мм. Шейка матки, истмический отдел и шеечно-истмический комплекс при двойнях, измеренные в I триместре, достоверно короче, чем при одноплодной беременности ( $p < 0,05$ ). При сравнении значений биометрии шейки матки в группах с одноплодной беременностью и тройнях, достоверных различий не получено ( $p > 0,05$ ).

**Ключевые слова:** шейка матки, истмический отдел, шеечно-истмический комплекс, двойня, тройня,

**Введение.** Ультразвуковое исследование (УЗИ) во время беременности согласно приказам Министерства здравоохранения Республики Беларусь № 66 от 05.02.2007. и № 83 от 30.01.2012 выполняется в сроках беременности 10–13, 18–21 и 32–34 недели. Возможность изучения УЗ-показателей, способствующих прогнозированию поздних акушерских осложнений беременности, является весьма актуальной. УЗ-маркером, в частности преждевременных родов, является укорочение длины шейки матки при исследовании в I триместре беременности. Состояние шейки матки играет одну из ключевых ролей для нормального течения беременности и родов.

Частота многоплодия, как во всем мире, так и в Беларуси, за последние годы значительно возросла [1]. Согласно эпидемическим данным, начиная с 1980 г., в США число двоен увеличилось на 83%, троен и беременностей с большим количеством плодов — на 454%. Дети от многоплодной беременности составляют не более 3% всех новорожденных. Однако на их долю приходится 13% всех преждевременных родов и 15% родов до 34 недель. Среди детей с низкой массой тела 21% составляют близнецы, а при чрезвычайно низкой массе тела количество близнецов возрастает до 25%. Наличие многоплодия приводит к необходимости решения многих вопросов, как при проведении УЗ и биохимического скрининга беременных, так и при выборе дальнейшей тактики ведения беременности. Основными акушерскими проблемами многоплодной беременности являются преждевременные роды, частота которых колеблется от 76 до 90%, задержка внутриутробного развития одного или нескольких плодов, антенатальная гибель одного или нескольких плодов, высокая перинатальная смертность и детская инвалидность, ВПР, гестоз, который встречается при 35% троен и 72% четверен [2, 3], предлежание плаценты, преждевременная отслойка нормально расположенной плаценты, послеродовые гипотонические кровотечения и многое другое.

Таким образом, изучение УЗ-маркеров в ранние сроки беременности для выявления пациенток высокого риска по развитию поздних акушерских осложнений и своевременного превентивного лечения является весьма актуальным.

**Цель работы** — оценка возможности прогнозирования преждевременных родов с использованием УЗ-показателей длины шейки матки, измеренных в I триместре в группах женщин с одно-, дву-, трех- и четырехплодной беременностями.

**Материал и методы.** Группу исследования для изучения анамнестических и УЗ-данных составили 291 женщина с одноплодной беременностью, 110 — с двойней, 42 — с тройней и 3 — с четверней. Среди всех многоплодных беременностей вспомогательные репродуктивные технологии (ВРТ) применялись в 109 случаях (70,32%). При трехплодной беременности ВРТ выполнено в 92,86% случаев. Среди двоен монохорияльные были в 18 случаях, что составило 16,36%.

УЗИ проведены беременным в РПНЦ «Мать и дитя» в сроке беременности 10<sup>+5</sup>–13<sup>+6</sup> недель при численном значении копчико-теменного размера (КТР) плода от 38 до 80 мм на аппарате Medison Acuvix с применением трансабдоминального и трансвагинального конвексных датчиков. Помимо выявления анатомических дефектов у плода измеряли толщину воротниковой пространства (ТВП, NT), оценивали носовую кость, положение и количество хорионов, особенности положения матки, наличие объемных образований в малом тазу и пр.

Для измерения длины шейки матки в группу исследования вошла 291 здоровая женщина с одноплодной беременностью, завершившейся срочными родами, 79 — с беременностью двойней и 22 — с тройней. Трансвагинальный датчик располагали в переднем своде на глубине, необходимой для визуализации срединного сагитального сечения шейки матки и нижнего маточного сегмента, при этом на экране отображался ее внутренний и наружный зев, просвет цервикального канала и слизистая эндоцервикса. Последняя необходима для четкого определения границ цервикального канала, чтобы в измерение длины шейки матки ошибочно не включить часть нижнего маточного сегмента. Шейку матки оценивали на статическом изображении (режим «freeze») методом сложения длин прямых отрезков, отслеживая расстояния вдоль цервикального канала, поскольку измерение методом одной прямой линии уменьшает фактическую длину шейки матки.

Полученная информация заносилась в компьютерную базу данных, где также фиксировались паспортные данные, рост, масса тела, дата рождения, акушерский анамнез, экстрагенитальная патология, КТР, ТВП, срок беременности, анатомические особенности, особенности ДПМ и данные измерения шейки матки.

Статистическая обработка результатов проводилась с использованием пакета программ Statistica 6.1.

**Результаты и их обсуждение.** При изучении анамнестических и УЗ-данных у пациенток с одноплодной беременностью установили, что в группу исследования вошли молодые беременные с нормальным значением ИМТ (таблица 1). При сравнении групп с одноплодной и многоплодной беременностями получены достоверные различия по возрасту, массе тела, ИМТ, что может объясняться тем, что многие пациентки из группы многоплодия длительно лечились от бесплодия. Результаты сравнительного анализа представлены в таблице 1.

Как видно из данных, приведенных в таблице 1, достоверными являются различия в ТВП при двойнях и одноплодной беременностях. Это может быть связано с увеличением данного показателя при монохориальных двойнях, для которых увеличение ТВП описано как признак возможного развития во II триместре фетофетального трансфузионного синдрома [4, 5]. Меньшие значения КТР при тройнях и четвернях обусловлены тем, что в акушерской тактике предусматривали проведение редукции плода (при четверне в два этапа) и, следовательно, планировали максимально ранний скрининговый осмотр с меньшим значением КТР у плода. При сравнении групп двоен и троен различий по возрасту, антропометрическим данным не получено.

Таблица 1 — Сравнительная характеристика среднего возраста, антропометрических данных женщин и фетометрии при одноплодной и многоплодной беременностях

Показатели	Беременность				Р	
	одно- плодная (n = 291)	двух- плодная (n = 110)	трех- плодная (n = 42)	четырёх- плодная (n = 3)	одноплод- ная/ двухплод- ная	одноплод- ная/ трехплод- ная
Возраст, годы	27,2±0,29	32,08±0,42	32,26±0,64	31,3±0,88	p<0,05	p<0,05
КТР, мм	57,4±0,56	57,70±0,69	50,96±0,82	42,06±3,61	Различный нет	p<0,05
ТВП, мм	1,07±0,03	1,26±0,05	0,94±0,03	1,16±0,10	p<0,05	Различный нет
Рост, см	166,4±0,40	165,31±0,68	167,21±0,94	169,6±2,90	Различный нет	Различный нет
Масса тела, кг	62,24±0,67	64,64±1,06	66,88±1,55	67,00±6,33	p<0,05	p<0,05
ИМТ	22,59±0,23	23,64±0,35	23,97±0,58	23,69±3,04	p<0,05	p<0,05

При оценке длины шейки матки в I триместре беременности учитывали, что с уменьшением длины шейки матки, измеренной в 23 недели, экспоненциально возрастает частота спонтанно начавшихся родов до 32 недель и ранее [6]. Показано, что риск спонтанных преждевременных родов до 35 недель беременности снижается примерно на 6% за каждый дополнительный миллиметр длины шейки матки (отношение шансов 0,94, 95% доверительный интервал,  $p = 0,001$ ) [7]. По данным литературы, медиана длины шейки матки при беременности двойней во втором триместре (14–25 недель) находится в пределах 37–40 мм [6, 8–10]. Souka A.P. et al. (1999) показали, что чувствительность признака укорочения шейки матки (определяемого как уменьшение ее длины до 25 мм и менее) в отношении прогноза преждевременных родов в сроках 28, 30, 32 и 34 недели беременности составляет 100, 80, 47 и 35% соответственно [6]. Goldenberg R.L. et al. (1996) сообщили, что при двойне в 24 недели гестации укорочение шейки матки до 25 мм и менее позволяет прогнозировать преждевременные роды до 35 недель в 53,9%, а до 32 недель — в 26,9% случаев [11].

В литературе последних лет имеется ряд исследований, посвященных УЗИ-измерению длины шейки матки в I триместре беременности для раннего прогнозирования преждевременных родов [6, 11–15]. В критериях оценки длины шейки матки, предложенных J. Sonek и C. Shellhaas (1998) [16], предусматривается включение в измерение лишь участка шейки матки, ограниченного эндоцервикальной слизистой без учета истмического отдела матки, поскольку анатомические исследования показали, что в течение ранних сроков беременности отмечается гипертрофия последнего. Во II и III триместрах истмический отдел матки претерпевает постепенное раскрытие, истончение, что приводит к формированию нижнего маточного сегмента.

Согласно современным представлениям, укорочение шейки матки в I триместре беременности менее 27,5 мм может быть предвестником преждевременных родов [17]. Подобных исследований в I триместре в нашей стране прежде не проводилось, а учитывая, что риск преждевременных родов при многоплодии высок и коле-

блется от 76 до 90% [2, 3], прогнозирование и превентивная профилактика данного акушерского осложнения может быть весьма актуальной. Собственные результаты биометрии шейки матки в I триместре в группах пациенток с одноплодной и многоплодной беременностью представлены в таблице 2.

Таблица 2 — Длина шейки матки в I триместре беременности при одноплодной и многоплодной беременности

Показатели	Беременность		
	одно- плодная (n = 291)	двух- плодная (n = 79)	трех- плодная (n = 22)
Длина шейки матки, мм	42,11±0,03	39,37±0,09*	40,60±0,13
Длина истмического отдела матки, мм	7,39±0,02	6,29±0,03*	6,89±0,06
Длина шейечно-истмического комплекса, мм	49,53±0,04	45,66±0,10*	47,67±0,17

Примечание — \*Значение уровня  $p < 0,05$  по отношению к группе одноплодной беременности.

Длина шейки матки при одноплодной беременности составила 42,11±0,03 мм (без учета истмического отдела матки) и не отличалась от данных литературы — 40,9–42,7 мм [31, 33].

Согласно мнению ряда авторов, измерение длины шейки матки в I триместре не имеет прогностической значимости для оценки риска преждевременных родов [18, 19]. В работе Greco E. et al. (2011) также не получены различия в длине шейечно-истмического комплекса в группах срочных и преждевременных родов. Однако при сравнении только длины цервикального канала, ограниченного эндоцервиксом, данные различия установлены [17].

Сравнивая результаты биометрии шейки матки при одноплодной беременности и беременности двойней, получены статистически значимые различия по длине шейки матки, истмического отдела матки и шейечно-истмического комплекса ( $p < 0,05$ ). При сравнении значений биометрии шейки матки в группах с одноплодной беременностью и тройнях достоверные различия не получены ( $p > 0,05$ ), что может быть связано в значительной степени в объеме групп исследования. Таким образом, шейка матки и шейечно-истмический комплекс при двойнях достоверно короче, чем при одноплодной беременности, что согласуется с данными литературы [14].

Эффективного метода предупреждения преждевременных родов у пациенток с укорочением шейки матки до настоящего времени не существует. Цервикальный шов предложен как один из методов предупреждения преждевременных родов, но его эффективность при беременности двойней не доказана [20]. Кроме того, результаты рандомизированных клинических исследований свидетельствуют о том, что наложение швов на шейку матки незначительно снижает частоту преждевременных родов или вовсе не оказывает на нее влияния [8].

Elliot J.P. et al. (2005) привели результаты двадцатилетнего опыта применения активной тактики и активного наблюдения многоплодных беременностей. Группа наблюдения составила 500 трех-, 70 четырех- и 4 пятиплодных беременностей.

В рамках активного наблюдения, по мнению авторов, необходимо проводить динамический контроль длины шейки матки при трансвагинальном УЗ-исследовании с 18 по 24 неделю 1 раз в 1–2 недели. Если длина шейки матки более 3 см, осмотр проводится 1 раз в 3 недели, менее 3 см — еженедельно, менее 2,5 см — каждые 4–7 дней. Если длина шейки матки составляет 2–2,5 см и нет клинических проявлений истмико-цервикальной недостаточности, может быть рекомендовано наложение циркулярного шва на шейку матки. В сроке 18–26 недель при длине шейки менее 2 см циркулярный шов на шейку матки показан во всех случаях. Согласно Elliot J.P. et al. (2005), в 12,5% случаев многоплодия с тремя и более плодами возникает необходимость накладывать шов на шейку матки. Однако как профилактическая мера у этой группы пациенток циркулярный шов на шейку матки не рекомендуется. Применяя такую активную тактику ведения и мониторинга преждевременных родов, авторы добились завершения беременности тройней в 35,0 недель, четверней и пятерней — в 34,0 недели [21].

В последнее время тактика по использованию прогестерона для предотвращения преждевременных родов, считавшаяся прежде неэффективной, пересмотрена. По данным литературы, превентивная прогестероновая терапия с I триместра беременности женщинам группы высокого риска с одноплодной беременностью снижает долю спонтанных преждевременных родов почти на 40% [22]. При многоплодной беременности подобный эффект не установлен [23]. Механизм, посредством которого этот гормон предотвращает преждевременные роды у женщин с короткой шейкой матки, на сегодняшний день не совсем ясен.

**Заключение.** Таким образом, показано, что биометрию шейки матки в I триместре беременности можно использовать для прогнозирования преждевременных родов, как при многоплодной, так и при одноплодной беременности. Установлено достоверное укорочение как непосредственно шейки матки, ограниченной эндоцервиксом, так и истмического отдела и шейечно-истмического комплекса в целом при многоплодной беременности. Показатели биометрии шейки матки в сроке 11–13 недель неосложненной одноплодной беременности составили: длина шейки матки —  $42,11 \pm 0,03$  мм; длина истмического отдела матки —  $7,39 \pm 0,02$  мм, длина шейечно-истмического комплекса —  $49,53 \pm 0,04$ . Шейка матки, истмический отдел и шейечно-истмический комплекс при двойнях, измеренные в I триместре, достоверно короче, чем при одноплодной беременности ( $p < 0,05$ ).

#### Литература

1. Births: final data for 2002 / J.A. Martin [et al.] // Natl. Vital. Stat. Rep. — 2003. — Vol. 52, № 10. — P. 1–113.
2. Maternal morbidity associated with triplet pregnancy / F.D. Malone [et al.] // Am. J. Perinatol. — 1998. — Vol. 15, № 1. — P. 73–77.
3. Maternal morbidity and obstetrical complications of quadruplet pregnancy: twelve years experience at a single institution / K. Francois [et al.] // Am. J. Obstet. Gynecol. — 2001. — Vol. 184. — P. 174.
4. Early prediction of severe twin-to-twin transfusion syndrome / N.J. Sebire [et al.] // Hum. Reprod. — 2000. — Vol. 15, № 9. — P. 2008–2010.
5. Wald, N.J. Combining nuchal translucency and serum markers in prenatal screening for Down syndrome in twin pregnancies // N.J. Wald, S. Rish, A.K. Hackshaw // Prenat. Diagn. — 2003. — Vol. 23, № 7. — P. 588–592.

6. Cervical length at 23 weeks in twins in predicting spontaneous preterm delivery / A.P. Souka [et al.] // *Obstet. Gynecol.* — 1999. — Vol. 94, № 3. — P. 450–454.
7. Gestational age at cervical length measurement and incidence of preterm birth / V. Berghella [et al.] // *Obstet. Gynecol.* — 2007. — Vol. 110, № 2, pt. 1. — P. 311–317.
8. Use of cervical ultrasonography in prediction of spontaneous preterm birth in triplet gestations / E.R. Guzman [et al.] // *Am. J. Obstet. Gynecol.* — 2000. — Vol. 183, № 5. — P. 1108–1113.
9. Use of cervical ultrasonography in prediction of spontaneous preterm birth in twin gestations / E.R. Guzman [et al.] // *Am. J. Obstet. Gynecol.* — 2000. — Vol. 183, № 5. — P. 1103–1107.
10. Prediction of preterm birth by second trimester cervical sonography in twin pregnancies / J.H. Yang [et al.] // *Ultrasound Obstet. Gynecol.* — 2000. — Vol. 15, № 4. — P. 288–291.
11. The preterm prediction study: risk factors in twin gestations. National Institute of Child Health and Human Development Maternal-Fetal Medicine Units Network / R.L. Goldenberg [et al.] // *Am. J. Obstet. Gynecol.* — 1996. — Vol. 175, № 4, pt. 1. — P. 1047–1053.
12. Ultrasound surveillance of the cervix in twin gestations: management of cervical incompetency / W.H. Michaels [et al.] // *Obstet. Gynecol.* — 1991. — Vol. 78, № 5, pt. 1. — P. 739–744.
13. Transvaginal ultrasound in the prediction of preterm delivery: singleton and twin gestations / J.M. Crane [et al.] // *Obstet. Gynecol.* — 1997. — Vol. 90, № 3. — P. 357–363.
14. Transvaginal sonographic measurement of cervical length. Evaluation of twin pregnancies / O. Kushnir [et al.] // *J. Reprod. Med.* — 1995. — Vol. 40, № 5. — P. 380–382.
15. Imseis, H.M. Identifying twin gestations at low risk for preterm birth with a transvaginal ultrasonographic cervical measurement at 24 to 26 weeks' gestation / H.M. Imseis, T.A. Albert, J.D. Iams // *Am. J. Obstet. Gynecol.* — 1997. — Vol. 177, № 5. — P. 1149–1155.
16. Sonek, J. Cervical sonography: a review / J. Sonek, C. Shellhaas // *Ultrasound Obstet. Gynecol.* — 1998. — Vol. 11, № 1. — P. 71–78.
17. Prediction of spontaneous preterm delivery from endocervical length at 11 to 13 weeks / E. Greco [et al.] // *Prenat. Diagn.* — 2011. — Vol. 31, № 1. — P. 84–89.
18. Berghella, V. Does transvaginal sonographic measurement of cervical length before 14 weeks predict preterm delivery in high-risk pregnancies? / V. Berghella, M. Talucci, A. Desai // *Ultrasound Obstet. Gynecol.* — 2003. — Vol. 21, № 2. — P. 140–144.
19. Cervical length at 11-14 weeks' and 22–24 weeks' gestation evaluated by transvaginal sonography, and gestational age at delivery / M.H. Carvalho [et al.] // *Ultrasound Obstet. Gynecol.* — 2003. — Vol. 21, № 2. — P. 135–139.
20. Effect of cerclage on obstetrical outcome in twin gestations with a shortened cervical length / R.B. Newman [et al.] // *Am. J. Obstet. Gynecol.* — 2002. — Vol. 186, № 4. — P. 634–640.
21. Elliott, J.P. Management of high-order multiple gestation // *Clin. Perinatol.* — 2005. — Vol. 32, № 2. — P. 387–402.
22. Prophylactic administration of progesterone by vaginal suppository to reduce the incidence of spontaneous preterm birth in women at increased risk: a randomized placebo-controlled double-blind study / E.B. da Fonseca [et al.] // *Am. J. Obstet. Gynecol.* — 2003. — Vol. 188, № 2. — P. 419–424.
23. The rebirth of progesterone in the prevention of preterm labor / V.M. Schmourer [et al.] // *Ann. Pharmacother.* — 2013. — Vol. 47, № 4. — P. 527–536.

## **ASSESSMENT OF CERVICAL LENGTH IN THE FIRST TRIMESTER FOR PROGNOSIS PRETERM DELIVERY IN THE MULTIPLE PREGNANCIES**

*Pribushenya O.V., Lemiasheuskaya T.V.*

*The Republic Scientific and Practical Center “Mother and Child”, Minsk, Belarus*

The article presents the results of cervical length in multiple and singleton pregnancies in the first trimester. Measurement of cervical length in uncomplicated

singleton pregnancies at 11–13 weeks were: cervical length —  $42.11 \pm 0.03$  mm; length of the isthmus —  $7.39 \pm 0.02$  mm, length of the cervico-isthmic complex —  $49.53 \pm 0.04$ . Cervix, isthmus and cervico-isthmic complex in the twin pregnancies were shorter than in singleton pregnancies ( $p < 0.05$ ). Differences of cervical length were not obtained in groups with a singleton and a triple pregnancies ( $p > 0.05$ ).

**Keywords:** cervical length, cervico-isthmic complex, twin pregnancy, triple pregnancy.

Поступила 01.10.2014

## ВОЗМОЖНЫЕ ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИЕ ПОСЛЕДСТВИЯ МУТАЦИОННЫХ ИЗМЕНЕНИЙ ГЕНА SMN: ОТ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫХ ДАННЫХ К ИНТЕРПРЕТАЦИИ КЛИНИЧЕСКИХ НАБЛЮДЕНИЙ?

*Сокольник В.П.*

*РНПЦ «Мать и дитя», Минск, Беларусь*

**Реферат.** Проксимальные формы спинальной мышечной атрофии (СМА) — это нервно-мышечные заболевания с аутосомно-рецессивным типом наследования, характеризующиеся дегенерацией  $\alpha$ -моторных нейронов в спинном мозге. Причиной СМА являются мутационные повреждения SMN1-гена, приводящие к недостаточной экспрессии функционального SMN-белка полной длины. Несмотря на значительный прогресс в понимании функций SMN-белка, точные механизмы, время и место реализации его дефицита при различных формах СМА предстоит еще выяснить. В данной работе мы представляем обзор данных о необычной роли мутационных изменений гена SMN в патогенезе СМА, обнаруженной при изучении модельных животных.

**Ключевые слова:** спинальная мышечная атрофия, SMN, невральные стволовые клетки.

**Введение.** Спинальная мышечная атрофия (СМА) — это генетически обусловленное заболевание, характеризующееся дефицитом  $\alpha$ -моторных нейронов. По тяжести и времени появления клинических симптомов выделяют несколько форм проксимальных детских СМА [1]. В настоящее время общепринятой является точка зрения о том, что вне зависимости от типа проксимальных детских СМА заболевание вызвано снижением количества SMN-белка, которое имеет место в результате делеций или мутаций теломерной копии (SMN1) гена SMN (survival motor neuron gene) [2]. SMN-ген является эволюционно высококонсервативным: гомологичные гены идентифицированы у различных организмов, начиная от дрожжей, нематод, дрозофил, и заканчивая человеком. В геноме человека SMN-ген локализован в локусе q13 пятой хромосомы и в отличие от других организмов представлен двумя почти идентичными копиями: теломерной (SMN1) и центромерной (SMN2), которая при СМА не изменена. Функциональный белок полной длины считывается в основном с SMN1, а укороченный белок, кодируемый SMN2-геном, по-видимому, является несостоятельным в функциональном смысле, т. к. быстро деградирует. Полагают, что незначительное количество белка полной длины из SMN2 все же образуется, но для предотвращения клинических симптомов СМА при отсутствии SMN1 его недостаточно. Терапевтическая стратегия, направленная на получение достаточ-

ного для предотвращения клинических симптомов количества белка полной длины, считанного из сохраненного гена SMN2, стала одной из первоочередных задач для многих лабораторий мира.

Наиболее изученной функцией SMN-белка является биогенез сплайсосомных малых ядерных рибонуклеопротеидов (мяРНП), которую он выполняет в составе мультикомпонентного комплекса, содержащего, по крайней мере, еще 7 белков, имеющих обобщающее название «gemins» [3–4]. Помимо этого, SMN, по-видимому, имеет отношение к сборке, метаболизму и транспорту других классов РНП, включая теломеразный комплекс, микроРНП и комплексы, выполняющие транскрипцию и РНК сплайсинг [4]. SMN имеет также отношение к апоптозу [5]. Перечисленные выше функции универсальны для различных клеточных типов. Вместе с тем показано, что белок обладает и уникальными для нейронов свойствами — участвует в формировании нервно-мышечных соединений и аксональном транспорте мРНК [6].

Хотя первичным патоморфологическим дефектом СМА считается гибель моторных нейронов спинного мозга и ствола, вторично приводящая к атрофии мышц и респираторной недостаточности, недавно полученные на СМА-модельных животных данные и отдельные клинические наблюдения позволяют предположить, что первичный молекулярный дефект — дефицит SMN-белка — реализуется и в других органах [7, 8]. Понимание механизмов и времени такой реализации имеет огромное значение для разработки дизайна терапевтического воздействия на это тяжелейшее заболевание.

В данном обзоре мы приводим описание экспериментальных данных о патоморфологических последствиях изменений гена SMN, предположительно имеющих отношение к необычным клиническим наблюдениям у пациентов со СМА.

В настоящее время установлено, что недостаток SMN приводит к постнатальной утрате моторных нейронов у пациентов со СМА и у модельных животных. Однако, возможно, что дефекты развития в других отделах ЦНС также способствуют патогенезу СМА, особенно при тяжелых формах заболевания [7, 8]. Так, исследователи из Канады изучили морфологию и дифференцировку невральных стволовых клеток (NSCs), генерированных с помощью нейросфер, которые были получены из полосатых тел гипоморфной серии СМА1-модельных мышей с генотипом  $Smn^{-/-};SMN2$ . У таких мышей отсутствует их собственный ген ( $Smn$ ), но имеется человеческий SMN2. Нейросферы — это мультиклеточные структуры, образующиеся при определенных условиях культивирования нервных клеток. Клетки нейросфер могут дифференцироваться в нейроны, астроциты и олигодендроциты, из чего следует, что клетки, формирующие нейросферы, являются невральными стволовыми клетками. Показано, что нейросферы от эмбрионов мышей с генотипом  $Smn^{-/-};SMN2$  (стадия E14,5) продуцируют NSCs с увеличенным пролиферативным потенциалом и укороченными отростками после помещения в условия, индуцирующие дифференцировку. В этих условиях отмечено также увеличенное количество клеток, экспрессирующих белок нестин, который относится к классу промежуточных филаментов, и его рассматривают как маркер невральных стволовых/прогениторных клеток. Полученные результаты позволили авторам работы предположить, что эти клетки не способны выйти из клеточного цикла, остаются в прогениторном состоянии и не дифференцируются должным образом в нейроны [7]. Позже на морфологическом уровне *in vivo* в конечном мозге у мышей  $Smn^{-/-};SMN2$  (стадия E10,5) были

обнаружены патологические структуры, образованные гиперхроматичными клетками (pathological foci of hyperchromatic cells), диаметр которых достигал 20 мкм. Количество их увеличивалось к стадии E14,5. Отмечена также гибель отдельных клеток [8]. Ультразвуковое исследование, проведенное сотрудниками нашего Центра у двух пациентов со СМА 1, позволило выявить субэпендимальные кистоподобные образования. Делеционный анализ SMN-гена показал, что у одного ребенка имела делеция SMNt (экзоны 7, 8) и делеция экзона 5 NAIP-гена. У этого пациента обнаружена мелкая субэпендимальная псевдокиста на уровне центральной части бокового желудочка. В другом случае обнаружена делеция только SMNt-гена (экзоны 7, 8) и выявлены мелкие псевдокисты в субэпендиме бокового желудочка справа в проекции таламо-каудальной области [9]. В данный момент только на основании сходной топографической локализации мы не можем однозначно утверждать, что «патологические foci», описанные у СМА-модельных животных, и псевдокистозные образования, выявленные у наших пациентов, имеют общие механизмы формирования. Известно, что 0,5–5% новорожденных имеют подобные структуры в субэпендиме. Эти изменения могут исчезать спонтанно в первые месяцы постнатальной жизни либо ассоциироваться с инфекционными, сосудистыми, метаболическими и хромосомными заболеваниями. Тем не менее выяснение механизмов возникновения этих образований в области локализации клеток-предшественниц нейронов у пациентов с генетически детерминированной СМА может, по-видимому, представлять определенный интерес при изучении патогенеза заболевания и при разработке адекватного терапевтического дизайна. Интересно отметить, что с помощью УЗИ и магнитно-резонансного исследования мозга у пациентов со СМА первого типа участки гибели клеток были выявлены также в коре, в шейном и грудном отделах спинного мозга [10], в переднебоковой части таламуса, вокруг задних рогов боковых желудочков [11].

Результаты исследований, проведенные на СМА-модельных животных, позволяют предположить, что патологические изменения при СМА могут также затрагивать сетчатку глаза. Так, исследователи из Канады изучали влияние дефицита Snn-белка у модельных мышей с генотипом  $Snn^{2B/-}$ . Snn2B — это мутантный аллель с нарушенным сплайсингом эндогенного Snn, в результате чего имеет место увеличение  $\Delta 7Snn$  мРНК и редукция транскрипта полной длины. Уровень Snn-белка полной длины у таких мышей снижен на 15%. В качестве объекта исследования выбран глаз. Показано, что у мышей дикого типа Snn-белок присутствует в ганглиозных и амакриновых клетках сетчатки, а также в глиальных клетках оптического нерва. Гистопатологический анализ мутантных мышей выявил редукцию аксонов ганглиозных клеток, уменьшенное количество глиальных клеток оптического нерва, измененную организацию нейрофиламентов в сетчатке, отсутствие амакриновых клеток, а также дефект электроретинограмм. Результаты исследования, по мнению авторов работы, указывают на роль Snn в регуляции как нейрогенеза, так и образования отростков нейронов [12]. В связи с этими данными представляются важными офтальмологические обследования как СМА-пациентов, так и их родителей — носителей гемизиготных делеций SMN-гена.

Позже было показано, что у мыши  $Snn^{2B/-}$  имеет место драматическое изменение судьбы клеток в поджелудочной железе — преобладание продуцирующих глюкагон  $\alpha$ -клеток и уменьшение количества  $\beta$ -клеток. Отмечена также гипергликемия,

гиперглюкагокемия и резистентность к глюкозе, при этом существенного снижения уровня инсулина не наблюдалось. Сходные изменения в поджелудочной железе были обнаружены у детей, умерших от тяжелой формы СМА. Авторы статьи считают, что изменения метаболизма глюкозы, связанные с дефектами развития поджелудочной железы, вносят существенный вклад в патогенез заболевания [13]. К сожалению, такие наблюдения единичны. Целенаправленное изучение данного вопроса не проводилось. Сведения, позволяющие судить об изменении метаболизма глюкозы у наших пациентов со СМА и их родителей, обычно отсутствуют в медицинской документации.

В литературе имеются экспериментальные данные, полученные на модельных мышках, свидетельствующие о важной роли печени в патогенезе тяжелых форм заболевания [14]. К такому выводу исследователи пришли на основании анализа данных, полученных при тестировании терапевтической стратегии, направленной на увеличение количества SMN-белка полной длины, считанного из гена SMN2, с использованием антисмысловых олигонуклеотидов (ASO). При систематическом подкожном введении ASO новорожденным животным отмечено значительное увеличение SMN мРНК полной длины не только в моторных нейронах, но и в периферических тканях. При этом наиболее выраженное изменение сплайсингового паттерна SMN наблюдалось в печени. На основании этого неожиданного результата и того, что данные модельные животные мельче своих здоровых сородичей, исследователи решили изучить аксис ростового гормона. Было показано снижение экспрессии Igfals (IGF-binding-protein acid labile subunit) в печени модельных животных, что в свою очередь привело к снижению уровня инсулиноподобного ростового фактора (IGF1) в плазме крови. После лечения животных ASO уровень Igfals и IGF1 в плазме восстанавливался до нормальных значений. Таким образом, редукция IGF1 в плазме, по-видимому, вызвана снижением экспрессии Igfals, которая коррелирует с дефицитом SMN и прогрессией заболевания [14]. Проведенный нами выборочный ретроспективный анализ медицинской документации показал наличие выявленной с помощью ультразвукового исследования «кисты в печени?» у пробанда с тяжелой формой СМА, имеющего делеционные изменения SMN1- и NAIP-генов. С более полным описанием данных молекулярного исследования этих генов можно ознакомиться в опубликованной ранее статье [15]. В настоящий момент мы не можем утверждать однозначно, что это наблюдение является доказательством вовлечения мутантных SMN1- и NAIP-генов в патологическое изменение печени у этого пациента. Требуется, по-видимому, целенаправленные обследования этого органа у других пациентов с генетически подтвержденной СМА и гемизиготных носителей делеций SMN-генов медицинскими специалистами, заинтересованными в понимании механизмов патогенеза этого заболевания и оказании необходимой медицинской помощи.

Ниже приведены экспериментальные данные, подтверждающие, на наш взгляд, целесообразность детального исследования поджелудочной железы и печени у пациентов с генетически подтвержденной СМА и их родителей. Так, Zulewski H. с соавт. показали, что панкреатические островки человека и крысы в норме содержат популяцию клеток, которые экспрессируют белок нестин. Очаги нестин-позитивных клеток идентифицированы также в больших, малых и центрлобулярных протоках поджелудочной железы. Показано, что мультипотентные нестин-позитивные

клетки, изолированные из островков, дифференцировались *ex vivo* в клетки с панкреатическим эндокринным, экзокринным и печеночным фенотипом [16]. Таким образом, эти данные и данные других авторов [17] позволяют рассматривать нестин как маркер не только неврональных стволовых/прогениторных клеток, но и клеток-предшественниц в поджелудочной железе. Кроме того, биологические данные указывают на то, что продуцирующие «инсулин» клетки (IPCs) в мозге дрозофилы — это главный источник «инсулина», необходимого для развития ее личинки [18]. Авторы этой работы полагают, что IPCs и  $\beta$ -клетки островков Лангерганса являются функциональными аналогами и, возможно, эволюционировали от общих анцестральных нейронов, продуцирующих инсулин [18].

Таким образом, приведенные выше результаты также как и другие экспериментальные данные свидетельствуют о том, что патологические изменения при СМА не ограничиваются моторными нейронами. Наличие гомозиготных делеционных изменений SMN-гена у пациентов со СМА позволяет предположить дисбаланс белков, кодируемых им, также и у гемизиготных родителей. Несмотря на то, что на данный момент СМА-асимптоматичные члены подобных семей рассматриваются как здоровые в неврологическом плане, все они нуждаются в дальнейшем медицинском наблюдении.

### Литература

1. Munsat, T.L. International SMA consortium meeting (26–28 June 1992, Bonn, Germany) / T.L. Munsat, K.E. Davies // *Neuromusc. Disord.* — 1992. — Vol. 2, № 5–6. — P. 423–428.
2. Identification and characterization of a spinal muscular atrophy-determining gene / S. Lefebvre [et al.] // *Cell.* — 1995. — Vol. 80, № 1. — P. 155–165.
3. Liu, Q. A novel nuclear structure containing the survival of motor neurons protein / Q. Liu, G. Dreyfuss // *EMBO J.* — 1996. — Vol. 15, № 14. — P. 3555–3565.
4. Kolb, S.J. Molecular functions of the SMN complex / S.J. Kolb, D.J. Battle, G. Dreyfuss // *J. Child Neurol.* — 2007. — Vol. 12, № 8. — P. 990–994.
5. Survival motor neuron protein modulates neuron-specific apoptosis / D.A. Kerr [et al.] // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* — 2000. — Vol. 97. — P. 13312–13317.
6. Survival motor neuron (SMN) protein: role in neurite outgrowth and neuromuscular maturation during neuronal differentiation and development / L. Fan, L.R. Simard // *Hum. Mol. Genet.* — 2002. — Vol. 11, № 14. — P. 1605–1614.
7. Shafey, D. Neurodevelopmental abnormalities in neurosphere-derived neural stem cells from SMN-depleted mice / D. Shafey, A.E. MacKenzie, R. Kothary // *J. Neurosci. Res.* — 2008. — Vol. 86. — P. 2839–2847.
8. Neurodevelopmental consequences of Smn depletion in a mouse model of spinal muscular atrophy / H. Liu [et al.] // *J. Neurosci. Res.* — 2010. — Vol. 88. — P. 111–122.
9. Сокольник, В.П. Субэпидимальные кисты у пациентов с генетически подтвержденной спинальной мышечной атрофией первого типа / В.П. Сокольник, Р.Д. Хмель, Е.А. Улезко // *Вестн НАН Беларуси.* — 2006. — № 1. — С. 88–92.
10. MR findings of Werdnig-Hoffmann disease in two infants / C.F. Hsu [et al.] // *Am. J. Neuroradiol.* — 1998. — Vol. 19. — P. 550–552.
11. Thalamic lesions in a long-surviving child with spinal muscular atrophy type I: MRI and EEG findings / Y. Ito [et al.] // *Brain Dev.* — 2003. — Vol. 26. — P. 53–56.
12. Smn deficiency causes neuroitogenesis and neurogenesis defects in the retinal neurons of a mouse model of spinal muscular atrophy / H. Liu [et al.] // *Develop. Neurobiol.* — 2010. — Doi 10.1002/dneu.20840. — P. 153–169.
13. Glucose metabolism and pancreatic defects in spinal muscular atrophy / M. Bowerman [et al.] // *Ann. Neurol.* — 2012. — Vol. 72. — P. 256–268.

14. Peripheral SMN restoration is essential for long-term rescue of a severe spinal muscular atrophy mouse model / Y. Hua [et al.] // *Nature*. — 2011. — Vol. 478. — P. 123–126.
15. Сокольник, В.П. Мутационный анализ NAIP-гена в семьях со спинальной мышечной атрофией / В.П. Сокольник, Р.Д. Хмель // *Мед. журнал*. — 2011. — №. 4. — С. 110–112.
16. Multipotential nestin-positive stem cells isolated from adult pancreatic islets differentiate *ex vivo* into pancreatic endocrine, exocrine, and hepatic phenotypes / H. Zulewski [et al.] // *Diabetes*. — 2001. — Vol. 50, № 3. — P. 521–533
17. Hennig, R. On the role of the islets of Langerhans in pancreatic cancer / R. Hennig, X-Z. Ding, T.E. Adrian // *Histol. Histopathol.* — 2004. — Vol. 19. — P. 999–1011.
18. Rulifson, E.J. Ablation of insulin-producing neurons in flies: growth and diabetic phenotypes / E.J. Rulifson, S.K. Kim, R. Nusse // *Sci.* — 2002. — Vol. 296, № 5570. — P. 1120–1118.

## POSSIBLE PATHOGENETIC CONSEQUENCES OF THE SMN GENE MUTATIONS: FROM EXPERIMENTAL DATA TO INTERPRETATION OF CLINICAL OBSERVATIONS?

*Sokolnik V.P.*

*The Republican Scientific and Practical Centre "Mother and Child", Minsk, Belarus*

Proximal spinal muscular atrophy (SMA) is an autosomal recessive neuromuscular disorder, caused by disruption of the survival motor neuron gene 1 (SMN1), leading to insufficient expression of the functional full-length SMN protein. Despite significant progress in understanding of SMN protein functions, the precise mechanisms, time and place of realization of its deficit remains unexplained. In this work we review the literature describing unusual role of SMN gene mutation in SMA pathogenesis revealed on animal models.

**Keywords:** spinal muscular atrophy, SMN, neural stem cells.

Поступила 06.10.2014

## СИНДРОМ XX-MALE: ЦИТОГЕНЕТИЧЕСКИЕ МЕТОДЫ ДИАГНОСТИКИ

*Требка Е.Г., Хурс О.М., Гусина Н.Б.*

*РНПЦ «Мать и дитя», Минск, Беларусь*

**Реферат.** В 1990–2014 гг. при стандартном кариотипировании лимфоцитов периферической крови из более 23000 обследованных мужчин в 20 случаях диагностирован кариотип 46,XX. Представлены данные литературы о возможных механизмах возникновения синдрома XX-male и результаты собственных исследований.

**Ключевые слова:** синдром XX-male, бесплодие, ген SRY, FISH.

**Введение.** Синдром XX-male (синдром де ла Шапелля, в современной номенклатуре — 46,XX тестикулярное нарушение полового развития) — является крайне редким генетическим заболеванием (1/20–25 тыс. новорожденных). Синдром характеризуется формированием мужского фенотипа при «женском кариотипе» 46,XX.

Существует несколько разных теорий о причинах, приводящих к дифференцировке яичек при очевидном отсутствии определяющей мужской пол у человека хромосомы Y:

- во время мейоза у отца пациента произошла транслокация или инсерция с участием хромосом Y и X или аутосомы. Как следствие, участок хромосомы Y, содер-

жащий ген SRY (Sex determining region Y), ответственный за формирование яичек и мужского фенотипа, оказывается локализованным на хромосоме X или аутосоме [1–3]. В результате после формирования зиготы в кариотипе существует не обнаруживаемый стандартными цитогенетическими методами вследствие маленького размера значимый для фенотипа фрагмент Y-хромосомы;

- в организме присутствует мозаицизм с невыявленной, ограниченной определенной тканью, либо исчезнувшей после начала дифференцировки тестикул клеточной линией, содержащей Y-хромосому [1, 4–6];

- согласно генной теории в аутосомных и X-сцепленных генах возникают мутации, которые запускают процессы дифференцировки тестикул [1, 6]. В норме продукты данных генов ингибируют инициацию дифференцировки по мужскому типу или наоборот получают сигналы от гена SRY на формирование мужских гонад [5].

С целью выяснения патогенеза заболевания генетическое исследование помимо стандартного кариотипирования должно включать поиск и определение локализации гена SRY, выявление низкоуровневого мозаицизма. Представляем результаты генетического обследования мужчин с синдромом XX-male в РНПЦ «Мать и дитя».

**Материал и методы.** Стандартный хромосомный анализ проводили на препаратах метафазных хромосом, полученных после культивирования ФГА-стимулированных лимфоцитов в течение 72 ч. Для дифференциального окрашивания хромосом использовался GTG-метод.

Для выявления и определения локализации гена SRY применяли флуоресцентную гибридизацию *in situ* (FISH). FISH проводили на препаратах мета- и интерфазных ядер, полученных из культивированных лимфоцитов. Для FISH-анализа использовались коммерческие специфичные ДНК-зонды к гену SRY и хромосоме X («Vysis», «Abbott Molecular»). Гибридизацию осуществляли в течение 16 ч. Гибридизация и постгибридизационная отмывка ДНК-зондов выполнялись согласно инструкциям фирмы-производителя с незначительными модификациями. Подсчет гибридизационных сигналов на препаратах, окрашенных растворами DAPI и Vectashield, проводили на флуоресцентном микроскопе Nikon Eclipse, оснащенный цифровой фотокамерой и программным обеспечением LUCIA (Япония), при 1000-кратном увеличении с использованием соответствующих светофильтров.

**Результаты и их обсуждение.** За период 1990–2014 гг. в клинико-диагностической генетической лаборатории РНПЦ «Мать и дитя» выявлено 20 пациентов (возрастной диапазон 12–55 лет) с мужским фенотипом и кариотипом 46,XX. Данные представлены в таблице.

Таблица — Показания для кариотипирования мужчин с кариотипом 46,XX, направленных на медико-генетическое консультирование

Врач, направивший на кариотипирование	Показание для кариотипирования	Возраст, полных лет	Число пациентов
Эндокринолог	Задержка физического/полового развития, гипоплазия яичек	12–16	5
	Синдром Клайнфельтера?	16–22	3
	Синдром Клайнфельтера?	55	1
Андролог	Азооспермия, бесплодие	24–54	11

С внедрением метода FISH у 7 пациентов дополнительно проведено тестирование гена SRY. У 6 пациентов обнаружена локализация гена SRY на дистальном участке короткого плеча хромосомы X, у 1 пациента ген SRY в кариотипе не выявлен (проанализировано 20 метафазных и 150 интерфазных ядер).

Клинические проявления синдрома XX-male вариабельны. В соответствии со строением гонад выделяют три клинических варианта синдрома: двойственные гонады, истинный гермафродитизм, нормальные сформированные по мужскому типу гонады [5]. Если первый и второй типы выявляются обычно в раннем детском возрасте, то клинические проявления при нормальном строении гонад (80% всех случаев синдрома [7]) обычно возникают в постпубертатном периоде. В нашем исследовании у 7 пациентов синдром установлен в возрасте 12–18 лет. Раннее определение причин гипогонадизма, отставания в физическом развитии позволяет начать соответствующую заместительную гормональную терапию.

Многие пациенты выявляются только при исследовании причин бесплодия (по нашим данным 11 пациентов из 20). Предполагают, что к азооспермии приводит отсутствие локуса AZF (Azoospermia factor), в норме локализованного на длинном плече хромосомы Y и ответственного за процесс сперматогенеза у мужчин. Несмотря на редкость синдрома XX-male в общей популяции, инверсия пола у мужчин является одной из значимых генетических причин мужского бесплодия — в проведенном ретроспективном исследовании мужчин с тяжелыми нарушениями сперматогенеза в Беларуси кариотип 46,XX выявлен у 1,5% пациентов с азооспермией (6/398) [8].

Фенотипические изменения обусловлены гипергонадотропным гипогонадизмом и могут быть сходны с проявлениями синдрома Клайнфельтера (кариотип 47,XXY), с нарушениями у пациентов с клоном 45,X, с химеризмом XX/XY. В основном затруднения вызывает дифференциальная диагностика синдрома XX-male и синдрома Клайнфельтера. Первые сообщения о пациентах с синдромом XX-male датируются 1964 г., и к настоящему времени уже описаны десятки пациентов, проведены сравнительные исследования синдромов XX-male и Клайнфельтера, выявлены очевидные клинические различия. Для синдрома XX-male характерны средний рост 168,2–170,6 см, нормальные пропорции тела, меньший размер резцов, крипторхизм, возраст родителей не изменяет риск развития синдрома [1, 6, 9–10]. Однако основным методом диагностики остается стандартное кариотипирование — выявление у мужчины кариотипа 46,XX.

С практической точки зрения (согласно патогенетическим механизмам развития синдрома XX-male) возможны следующие варианты кариотипа: 1) наличие определяющего мужской пол у человека гена SRY на хромосоме X или аутосоме, 2) хромосома Y присутствует в составе небольшого клона клеток, 3) отсутствие материала хромосомы Y в кариотипе (в т. ч. гена SRY). В нашем исследовании ген SRY локализован в кариотипе у 6 пациентов (SRY-положительный вариант синдрома), у 1 пациента ген SRY не выявлен методом FISH (SRY-негативный вариант синдрома).

Bobes M. et al. описали взрослого мужчину с гипергонадотропным гипогонадизмом и низкоуровневым мозаицизмом 46,XX/47,XX,+mar в лимфоцитах. При последующем обследовании была установлена природа маркерной хромосомы — SRY-положительная Y-хромосома и оценен процент мозаицизма (клеточная линия с Y-хромосомой составила всего 3%). В данном случае наличие материала хромосомы Y предполагалось уже на этапе кариотипирования.

В нашем случае у пациента с SRY-негативным кариотипом с помощью метода FISH исследовано 20 метафазных и 150 интерфазных ядер ввиду ограниченного количества материала, что не позволяет исключить вероятность скрытого низкого уровня мозаицизма. При отрицательном результате FISH в качестве следующего этапа Vilain E.J. et al. рекомендуют исследование наличия/отсутствия гена SRY с помощью ПЦР (полимеразная цепная реакция), как более чувствительного, чем FISH метода. При положительном результате ПЦР будет наиболее вероятен вариант мозаичного кариотипа с маленьким клоном, содержащим ген SRY (транслокация/инсерция гена SRY на хромосому X/аутосому или присутствие хромосомы Y, содержащей ген SRY). Само по себе ПЦР-исследование не позволяет определить локализацию SRY в кариотипе, дифференцировать транслокацию/инсерцию от клона с Y-хромосомой и поэтому определить механизм возникновения и тип наследования синдрома.

Также необходимо отметить, что в основном рутинные генетические исследования в силу ряда причин проводятся на лимфоцитах крови, что не исключает наличие материала хромосомы Y в других типах тканей (например, в гонадах).

Согласно данным литературы большинство мужчин (80–90%) с синдромом XX-male относятся к SRY-положительному варианту синдрома, 10–20% пациентов — к SRY-негативному [7, 9–10]. Наличие/отсутствие и локализация гена SRY в кариотипе является важным фактором для генетического консультирования пациентов. Чаще всего развитие SRY-положительного варианта обусловлено *de novo* транслокацией между X- и Y-хромосомами вследствие гомологии концевых участков их коротких плеч и благоприятной возможности для рекомбинации. Первые клинические проявления у SRY-положительных пациентов возникают в постпубертатном возрасте, у большинства мужчин отмечается нормальное строение наружных половых органов, практически у всех — бесплодие. При локализации гена SRY на аутосоме и в крайне редких случаях сохранения фертильности исследователи не исключают аутосомно-доминантное наследование [7]. У большинства SRY-негативных пациентов при рождении могут обнаруживаться двойственные гениталии, гипоспадия крипторхизм [5, 7]. Выявлены SRY-негативные случаи семейного носительства, что указывает на вероятность аутосомно-рецессивного наследования [7].

Несмотря на общие вышеуказанные тенденции, в литературе встречаются и описания нестандартных случаев. Например, рождение двух сиблингов с синдромом XX-male и SRY-положительными хромосомами X позволило предполагать отцовское наследование данной хромосомы X. Последующее кариотипирование и исследование FISH у отца выявили 2 копии гена SRY: в локусе Xp22 и на интактной хромосоме Y [11]. Также описаны SRY-негативные мужчины с единственным клиническим проявлением — бесплодием [5, 7, 12, 13].

Вариабельность фенотипа SRY-положительных пациентов от нормального мужского фенотипа до неполной вирилизации и гермафродитизма может быть обусловлена 2 механизмами: 1) процессом инактивации добавочной хромосомы X в кариотипе (в отличие от X-аутосомных транслокаций перестроенная X-хромосома с геном SRY может подвергаться инактивации и возможны разные соотношения активированной/инактивированной X-хромосомы с геном SRY у разных пациентов); 2) нарушением экспрессии гена SRY вследствие изменения хромосомного окружения [9].

**Заключение.** Клинические признаки и степень их выраженности у мужчин с синдромом XX-male варьируемы. В связи с этим точная постановка диагноза может быть затруднительна. Стандартное кариотипирование является основным методом в диагностике синдрома. Дополнительное исследование FISH позволяет выявить ген SRY и локализовать его в кариотипе, а также проанализировать большое количество метафазных и интерфазных ядер с целью поиска небольшого клона клеток с хромосомой Y и оценки уровня мозаицизма. Своевременное генетическое исследование позволяет начать соответствующую гормональную коррекцию, выявить причины мужского бесплодия и определить тактику ведения пациентов с нарушениями репродуктивной функции хромосомного геноза.

#### **Литература**

1. De La Chapelle, A. Analytic review: nature and origin of males with XX sex chromosomes / A. De La Chapelle // *Am. J. Hum. Genet.* — 1972. — Vol. 24. — P. 71–105.
2. An XX male with the sex-determining region Y gene inserted in the long arm of chromosome 16 / J. Dauwerse [et al.] // *Fertil. Steril.* — 2006. — Vol. 86, № 2. — P. 463–465.
3. Atypical XX male with the SRY gene located at the long arm of chromosome 1 and a 1qter microdeletion / R. Queralto [et al.] // *Am. J. Med. Genet.* — 2008. — Vol. 15. — P. 1335–1340.
4. Clinical and genetic study of a 46, XX man with occult mosaicism / B. Maciá [et al.] // *Arch. Esp. Urol.* — 2002. — Vol. 55, № 8. — P. 952–954.
5. SRY-negative 46,XX male with normal genitals, complete masculinization and infertility / S. Rajender [et al.] // *Mol. Hum. Reprod.* — 2006. — Vol. 12, № 5. — P. 341–346.
6. Клиническая и молекулярно-генетическая характеристика синдрома де ла Шапелля (синдром XX-male): обзор литературы и описание одного случая заболевания / С.Ю. Калинин [и др.] // *Пробл. репродукции.* — 2003. — Vol. 5. — P. 58–64.
7. Vilain, E.J. 46,XX testicular DSD; XX male syndrome / E.J. Vitalin // *Initial Posting.* — 2003. — Oct. 30.
8. Хромосомные аномалии при нарушениях сперматогенеза / Е.Г. Требка [и др.] // *Здоровохранение.* — 2014. — Т. 5. — P. 4–12.
9. Clinical, endocrinological, and epigenetic features of the 46,XX male syndrome, compared with 47,XXY Klinefelter patients / E. Vorona [et al.] // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* — 2007. — Vol. 92, № 9. — P. 3458–3465.
10. De La Chapelle syndrome / O. Dupuy [et al.] // *Presse Med.* — 2001. — Vol. 30, № 8. — P. 369–372.
11. Familial case of 46,XX male and 46,XX true hermaphrodite associated with a paternal-derived SRY-bearing X chromosome / N. Abbas [et al.] // *C R Acad Sci III.* — 1993. — Vol. 316, № 4. — P. 375–383.
12. A 46,XX SRY-negative man with complete virilization and infertility as the main anomaly / A. Valetto [et al.] // *Fertil. Steril.* — 2005. — Vol. 83, № 1. — P. 216–219.
13. SRY-negative 46,XX infertile male with Leydig cell hyperplasia: clinical, cytogenetic, and molecular analysis and review of the literature / J. Kim [et al.] // *Fertil. Steril.* — 2010. — Vol. 94, № 2. — P. 753–759.

#### **46,XX MALE SYNDROME: CYTOGENETIC DIAGNOSTIC**

*Trebka E.G., Khurs O.M., Gusina N.B.*

*The Republican Scientific and Practical Centre "Mother and Child", Minsk, Belarus*

Chromosome karyotyping for peripheral blood culture revealed 46, XX complement for 20 males. FISH was made in addition to search for the SRY gene (in 7 of the 20 patients). The majority (6/7) of 46,XX males were SRY positive, with the SRY gene translocated into the terminus of the X chromosome short arm. These patients were caused mainly by

an X/Y chromosomal inter-change during paternal meiosis, leading to the differentiation of primary gonads into testes. Only a single patient (1/7) was SRY-negative, in which there might be some unknown downstream genes involved in sex determination or low level mosaicism with Y-chromosome material.

**Keywords:** XX-male syndrome, infertility, gene SRY, FISH.

Поступила 01.10.2014

## ПРЕНАТАЛЬНАЯ УЛЬТРАЗВУКОВАЯ ДИАГНОСТИКА ГЕННЫХ СИНДРОМОВ С УКОРОЧЕНИЕМ ДЛИННЫХ ТРУБЧАТЫХ КОСТЕЙ

*Юсубова Э.Р.<sup>1</sup>, Мотюк И.Н.<sup>1</sup>, Прибушняя О.В.<sup>2</sup>*

<sup>1</sup>Гродненский областной клинический перинатальный центр, Гродно;

<sup>2</sup>РНПЦ «Мать и дитя», Минск, Беларусь

**Реферат.** В работе приводится описание четырех клинических наблюдений генных синдромов с некоторыми особенностями фенотипа и укорочением длинных трубчатых костей (синдромы Аарского, Рассела–Сильвера, Робинова, Жена). Всем пациенткам проводились ультразвуковые исследования (УЗИ), в ходе которых внимание было привлечено к УЗ-особенностям плода (фетометрии длинных трубчатых костей). Первая беременная попала в группу риска по хромосомной патологии по результатам первичного УЗ-скрининга I триместра, вторая имела возрастной риск (35 лет) по хромосомной патологии, третья — отягощенный генетический анамнез (у первого ребенка синдром Аарского), у четвертой — УЗ-особенности плода появились в III триместре.

**Ключевые слова:** ультразвуковая пренатальная диагностика, генные синдромы, ультразвуковые маркёры.

**Введение.** В подавляющем большинстве случаев генные синдромы не могут быть установлены пренатально, однако современные УЗ-аппараты и пренатальные технологии позволяют заподозрить такие ситуации. Возможность УЗ-визуализации маркёров некоторых генных синдромов особенно важна в семьях с высоким генетическим риском.

Нами ретроспективно, по данным архива Гродненского медико-генетического центра, за период работы с 2008 по 2013 гг. проанализированы случаи рождения детей с генными синдромами, у которых в пренатальном периоде были установлены УЗ-особенности. На основании анализа протоколов УЗИ выделены УЗ-маркёры, которые позволяют идентифицировать женщин групп высокого риска по рождению детей с некоторыми генными синдромами.

В качестве примера приводим описание четырех наблюдений.

**Синдром Жена.** Синоним: асфиксическая дистрофия грудной клетки новорожденных, является редким аутосомно-рецессивным заболеванием с комплексом хондродистрофических симптомов [1]. Частота выявления — 1:100000–130000 новорожденных. Синдром генетически гетерогенный с возможной локализацией гена как в хромосоме 15q13, так и в хромосоме 3q24-3q26(25). Характеризуется узкой колоколообразной грудной клеткой с короткими, толстыми, горизонтально расположенными ребрами, что приводит к возникновению гипоплазии легких и легочной недостаточности после рождения. Трубочатые кости могут быть слегка укороченными.

чены (по типу ризомелии) или не изменены вовсе. Укорочение конечностей пренатально, как правило, не определяется до 24 недель. Возможна постаксиальная полидактилия. Синдром Жена может сопровождаться врожденным пороком сердца (ВПС), дисплазией почек, печени, поджелудочной железы, но зачастую эти изменения носят невыраженный морфологический характер и поэтому редко диагностируются при УЗИ.

**Синдром Робинова.** Синоним: синдром «лицо плода» [2]. Наследуется как по аутосомно-доминантному, так и по аутосомно-рецессивному типу. К минимальным диагностическим признакам относятся необычное лицо: выпуклый лоб, широкое переносье, гипертелоризм, эпикант, короткий нос с вывороченными широкими ноздрями, треугольный рот, гипоплазия половых органов (микрофаллус, гипоплазия половых губ и клитора у девочек), укорочение предплечий, умеренная низкорослость.

**Синдром Аарскога.** Синоним: лице-пальце-генитальный синдром [3]. Наследственное заболевание с аутосомно-доминантным или X-сцепленным рецессивным типом наследования. Характеризуется низкорослостью, гипогонадизмом, лицевыми дисморфиями. Отмечается отставание в росте, преимущественно в первые годы жизни, гипогонадизм, иногда крипторхизм, фимоз. Мошонка шалевидная, иногда расщеплена. Часто встречаются черепно-лицевые дисморфии: круглое лицо, высокий лоб с клиновидным ростом волос, широкие скуловые кости, укороченный нос, иногда с вывернутыми ноздрями. Выявляются аномалии развития ушных раковин и нижней губы. Со стороны конечностей — характерные широкие кисти и стопы с разболтанностью суставов и одновременным переразгибанием в межфаланговых суставах, плоскостопие. На ладонях четырехпальцевая поперечная складка, а также отсутствие сгибательной складки на V пальцах, утолщение в межфаланговых суставах.

**Синдром Рассела–Сильвера.** Синоним: синдром Сильвера [4], характеризуется врожденным малым ростом, задержкой общего развития, треугольным лицом, опущенными вниз уголками рта, укороченными и согнутыми пальцами рук, синдактилией. Тип наследования не уточнен, большинство случаев являются спорадическими. Предполагается аутосомно-доминантное и аутосомно-рецессивное наследование. Описаны случаи материнской однородительской дисомии 7 хромосомы (7p11.2), выдвигается гипотеза об участии в развитии этого синдрома хромосомы 11p15.

**Цель работы** — оценка возможности ПД некоторых генных синдромов, в комплекс которых входит укорочение длинных трубчатых костей и лицевые дисморфии, а также выявление УЗ-маркёров, позволяющих заподозрить генные синдромы у плода.

**Материал и методы.** Все УЗИ выполнены на базе отделения медико-генетического консультирования (МГК) УЗ «ГОКПЦ» на аппарате Accuvix V10 с использованием конвексного датчика 5 Мгц. Цитогенетические исследования осуществлялись на базах генетической лаборатории РНПЦ «Мать и дитя», цитогенетической лаборатории отделения МГК УЗ «Гродненского областного клинического перинатального центра» (ГОКПЦ). Для установления диагноза использованы комплексные методы диагностики наследственных болезней: клинико-генетический, генеалогический, цитогенетический, УЗ.

**Клиническое наблюдение 1.** Пациентка Г., 33 года, соматически здорова, имела отягощенный акушерско-гинекологический анамнез (ОАА). Беременность седьмая.

В анамнезе три артифицированных аборта и три неразвивающиеся беременности. При УЗ-скрининге I триместра в сроке беременности 13,5 недель копчико-теменной размер (КТР) плода был 78 мм, толщина воротникового пространства (ТВП, NT) — 2,9 мм, риск по синдрому Дауна составил 1:84, в связи с чем беременная была направлена на медико-генетическое консультирование. Учитывая высокий риск по синдрому Дауна, проведена инвазивная ПД. При исследовании клеток амниотической жидкости идентифицирован кариотип плода 46,XY,9qh+ — вариант нормы.

При скрининговом УЗИ в сроке беременности 20 недель выявлены особенности фенотипа плода: сглаженный профиль, диспропорциональное развитие: увеличенный в размерах живот, узкая грудная клетка, отставание размеров бедра на 1,5 недели. Изменения со стороны внутренних органов: увеличенная в размерах печень (вертикальный размер 34 мм (+2SD для данного срока), микрогастрия — желудок 11×4 мм (-2SD для данного срока), FL/AC 15,85 (20–24%). Поскольку все показатели укладывались в верхние и нижние границы нормы, но привлекли внимание врача УЗ-диагностики, назначен динамический УЗ-контроль через три недели. При контрольном УЗИ в 23 недели сохранялись прежние фенотипические особенности у плода с особенностями соотношения фетометрических параметров — коэффициентов морфофетометрии (KM): FL/AC 18,13 (20–24%), появилось многоводие. В сроке 25 недель дополнительно к описанным выше изменениям добавилась повышенная эхогенность паренхимы почек без увеличения их размеров. Отставание размеров бедра составило более 2-х недель. KM: FL/AC 17,01 (20–24%), FL/ВПП 58,72 (71,0–87,0%). Сохранялось умеренно многоводие (ИАЖ 274).

По результатам повторных динамических УЗИ выставлен диагноз: беременность 25–26 недель. Высокий риск по системной скелетной дисплазии (Синдрому Жена). Так как убедительных данных за летальную патологию у плода не установлено, рекомендовано продолжение беременности.

Беременность завершилась преждевременными родами в сроке 26–27 недель с оценкой по шкале Апгар 1/3 балла. Масса тела новорожденного 1360 г. Длина тела — 32 см, окружность головы — 23 см, окружность грудной клетки — 21 см. Ребенок осмотрен врачом педиатром-генетиком, пренатальный диагноз синдрома Жена подтвержден на основании клинических проявлений. Ребенок умер в раннем неонатальном периоде в связи с глубокой недоношенностью.

Патологоанатомический диагноз: множественные врожденные пороки развития (МВПР). Скелетная дисплазия: узкая грудная клетка с укорочением горизонтально расположенных ребер, очаговая фиброзная дисплазия грудины; укорочение длинных трубчатых костей на 23–24 недели гестации. Гипоплазия легких, очаговая гипоплазия хрящей крупных бронхов, склероз межальвеолярных перегородок. Гепатомегалия, диффузный сетчатый фиброз печени и поджелудочной железы. Стеноз устья правого мочеточника, очаговая фиброзная медуллярная дисплазия почек. Общая брыжейка кишечника с высоким расположением слепой кишки, расширением крипт толстой кишки, очаговое удвоение тонкой кишки с фиброзом в подслизистом слое. Гипоплазия мышечного слоя передней брюшной стенки. Микростомия, короткая шея, диспластичные ушные раковины, стопы-качалки. Описанный комплекс МВПР типичен для синдрома Жена. Таким образом, результаты аутопсии подтвердили пренатальный и постнатальный клинический диагнозы.

**Клиническое наблюдение 2.** Пациентка С., 35 лет, соматически здорова. Беременность 4, брак второй, ОАА. В анамнезе: в первом браке двое срочных родов и один артифицированный аборт. УЗ-скрининг I триместра проведен в 11,5 недель: КТР плода — 49 мм, ТВП — 1,7 мм. Возрастной риск по синдрому Дауна 1:360, в связи с чем с 17 недель беременности наблюдалась в отделении медико-генетического консультирования УЗ «ГОКПЦ».

При УЗИ плода в 19–20 недель выявлено незначительное укорочение длинных трубчатых костей по ризомелическому типу. КМ: FL/AC 17,0 (20–24%), FL/ВПР 52,24 (71,0–87,0%). По сочетанным показаниям проведен диагностический амниоцентез и идентифицирован кариотип плода 46,XY. Учитывая укорочение конечностей плода в 19 недель, назначены динамические УЗИ.

При контрольном УЗИ плода в сроке 24–25 недель выявлены особенности фенотипа с диспропорциональным развитием: макроцефалия, выпуклый лоб со сглаженным профилем, гипертелоризм, маленький вздернутый нос, гипоплазия нижней челюсти, укорочение длинных трубчатых костей по ризомелическому типу (бедро — на 2–3 недели, плечо — более 4 недель). КМ: FL/ВПР 53,97 (71,0–87,0%).

В сроке 27–28 недель укорочение длинных трубчатых костей по типу ризомелии нарастало (бедро — более чем на 3 недели, плечо — свыше 4-х недель), появилась незначительная мезомелия. КМ: FL/AC 19,32 (20–24%), FL/ВПР 55,81 (71,0–87,0%).

По результатам динамических УЗИ выставлен диагноз: беременность 25–26 недель по фетометрии. Синдром задержки развития плода (СЗРП) I–II степени, асимметричная форма. Диспропорциональное развитие плода, укорочение длинных трубчатых костей по типу ризо- и мезомелии. Высокий риск по генным синдромам с низкорослостью.

Беременность завершилась преждевременными родами в сроке 35–36 недель. Масса тела новорожденного — 1680 г, длина — 39 см, окружность головы — 32 см, окружность грудной клетки — 28 см.

При осмотре врачом педиатром-генетиком установлено диспропорциональное телосложение, укорочение конечностей по ризомелическому типу, макроцефалия, выступающий лоб, широкая переносица, гипертелоризм, эпикант, гипоплазия средней части лица, короткий нос с вывернутыми вперед ноздрями, широкий фильтр, рот треугольной формы, макростомия, гиперплазия десен, диспластичные ушные раковины, короткая шея, широкие стопы, брахидактилия кистей и стоп. На основании характерных фенотипических признаков выставлен диагноз — синдром Робинова. Таким образом, клинически был подтвержден пренатально установленный высокий риск по генному синдрому с низкорослостью.

**Клиническое наблюдение 3.** Пациентка П., 27 лет, соматически здорова с отягощенным генетическим анамнезом. У первого ребенка синдром Аарского (X-сцепленный рецессивный тип наследования с 50% риском для мальчиков). Беременность вторая, брак первый. УЗ-скрининг I триместра не проведен. При динамическом УЗИ плода в сроках беременности 16, 18–19 и 23 недели установлен мужской пол плода и изменения КМ: ДБ/ОЖ и ДБ/БПД. Учитывая отягощенный наследственный анамнез в семье, выставлен высокий риск по синдрому Аарского.

В сроке беременности 33–34 недели на УЗИ выявлены особенности фенотипа плода: гипертелоризм, гипоплазия верхней челюсти, низкое расположение ушных раковин, диспропорциональное развитие плода, отставание длинных трубчатых ко-

стей на 3–4 недели по типу ризо- и мезомелии, брахидактилия кистей, СЗРП I степени, асимметричная форма. КМ: FL/ВПР 65,87 (71,0–87,0%).

Мальчик родился в сроке 37–38 недель с весом 2540 г и длиной тела 47 см. Осмотрен врачом педиатром-генетиком. На основании наследственного анамнеза, характерных фенотипических признаков выставлен диагноз синдрома Аарского, что подтвердило пренатальные исследования.

**Клиническое наблюдение 4.** Пациентка Ш., 30 лет, соматически здорова, акушерский и генетический анамнезы неотягощены. На УЗИ в сроках 11–12 и 19–20 недель у плода патологии не выявлено. В 23–24 недели беременности при УЗИ выставлен диагноз СЗРП I степени, асимметричная форма. В 29 недель при УЗИ у плода имелись фенотипические особенности и укорочение длинных трубчатых костей по типу ризомелии (укорочение бедра на 2 недели, плеча на 3 недели), макроцефалия, преобладание мозгового черепа над лицевым, гипоплазия срединных структур лица. КМ: FL/ВПР 64,8 (71,0–87,0%). На основании УЗИ выставлен диагноз: беременность 29 недель, СЗРП I степени, асимметричная форма с диспропорциональным развитием плода. Повышен риск по хромосомной патологии и генным синдромам у плода.

Беременность завершилась родами в сроке 36–37 недель. Масса тела новорожденного — 1750 г, рост — 40 см, окружность головы — 31 см, окружность грудной клетки — 26 см. При осмотре врачом педиатром-генетиком установлены: макроцефалия, преобладание мозгового черепа над лицевым, выступающие лобные бугры, запавшее переносье, вздернутый нос, прогнатия, заостренный подбородок, диспластичные ушные раковины, короткие конечности, брахидактилия кистей и стоп, клинодактилия пятого пальца кистей, крипторхизм. Кариотип плода 46,XY. На основании характерных фенотипических признаков выставлен диагноз — синдром Рассела–Сильвера.

**Заключение.** Таким образом, в группу нашего анализа попали беременные женщины с различным генетическим и акушерским анамнезом и различным риском, как по хромосомной, так и по генной патологии.

В первом наблюдении у плода установлен синдром из группы хондродисплазий (синдром Жена). Во втором и третьем случаях — синдромы из группы с умеренной низкорослостью, аномалиями лица и половых органов (синдром Робинова, синдром Аарского). Четвертый синдром — из группы синдромов с выраженной низкорослостью без остеохондродисплазии (синдром Рассела–Сильвера). Во всех представленных наблюдениях при УЗИ были выявлены изменения (маркёры), которые позволили заподозрить генетическую патологию. Такими маркерами явились: особенности фенотипа и лицевые дисморфии; укорочение длинных трубчатых костей; асимметричная форма СЗРП, диспропорциональное развитие плода с особенностями соотношения фетометрических параметров КМ: FL/AC, FL/ВПД, FL/НС, ВПР/ЛЗР. Чаще всего, и наши клинические наблюдения тому не противоречат, при УЗИ устанавливается диагноз — СЗРП, асимметричная форма. Ретроспективный анализ наших случаев пренатальной диагностики показал, что диагностическая ценность каждого по отдельности из представленных маркёров остается весьма относительной, часто носит субъективный характер, тогда как в комплексе с другими маркёрами обладает высокой прогностической значимостью.

Учитывая современные тенденции мирового генетического сообщества в ранней диагностике врожденных и наследственных болезней, указанные выше маркеры и расширенная фетометрия плода в группе беременных высокого генетического риска позволят установить нозологическую форму патологии, провести корректное медико-генетическое консультирование и предложить оптимальную тактику ведения беременности.

#### **Литература**

1. Козлова, С.И. Наследственные синдромы и медико-генетическое консультирование / С.И. Козлова, Н.С. Демикова. — М., 2007. — С. 9, 36–37, 226–227, 233.
2. Кеннет, Л.Д. Наследственные синдромы по Дэвиду Смигу / Л.Д. Кеннет. — М., 2011. — С. 96–99, 143–145, 146–149, 407–408.
3. Клиническое руководство по ультразвуковой диагностике / Под ред. В.В. Митькова, М.В. Медведева. — М.: Видар, 1996. — Т. 2. — С. 227–255.
4. Пренатальная диагностика / Под ред. М.В. Медведева. — М., 2005. — С. 540–542.

### **PRENATAL DIAGNOSIS SYNDROMES WITH SHORT BORN BY ULTRASOUND**

*Usubova E.R.<sup>1</sup>, Motuk I.N.<sup>1</sup>, Pribushenya O.V.<sup>2</sup>*

*<sup>1</sup>Grodno Regional Clinical Perinatal Center, Grodno;*

*<sup>2</sup>The Republican Scientific and Practical Centre “Mother and Child”, Minsk, Belarus*

We present four clinical cases of gene syndromes with short born and specific faces (syndrome Aarskogo, Rusell–Silver, Robinow, Jeun). All patients were made ultrasound examination during pregnancy and were described short born and specific faces. One pregnant woman had high risk for chromosomal diseases after ultrasound screening first trimester, one had high age risk for chromosomal disease. One had high family risk for syndrome Aarskogo and one didn't have any risk.

**Keywords:** prenatal ultrasound diagnoses, gene syndrome, ultrasound marks.

Поступила 02.10.2014

**ОПРЕДЕЛЕНИЕ УРОВНЯ NGAL У ДЕТЕЙ С ОСТРЫМ ПОВРЕЖДЕНИЕМ ПОЧЕК ПРИ ГЕМОЛИТИКО-УРЕМИЧЕСКОМ СИНДРОМЕ**

*Бураковский А.И.<sup>1</sup>, Сукало А.В.<sup>2</sup>, Тишкевич М.Н.<sup>1</sup>, Байко С.В.<sup>2</sup>,  
Карпенко Т.А.<sup>1</sup>, Ястребова А.А.<sup>1</sup>*

<sup>1</sup>*Институт биоорганической химии НАН Беларуси, Минск;*

<sup>2</sup>*Белорусский государственный медицинский университет, Минск, Беларусь*

**Реферат.** Проведено комплексное обследование 158 пациентов: 32 ребенка с острым ГУС, 97 — перенесшие ГУС не ранее 6 мес. после выписки из стационара и 28 — условно здоровые дети группы сравнения. Для всех пациентов проводили определение уровня NGAL в сыворотке крови методом иммуноферментного анализа. Максимальная концентрация NGAL наблюдалась при поступлении в стационар с существенным превышением уровней у детей, требовавших проведения диализной терапии.

**Ключевые слова:** гемолитико-уремический синдром, липокалин-2, ассоциированный с нейтрофильной желатиназой, острое повреждение почек, ранняя диагностика, ELISA.

**Введение.** Гемолитико-уремический синдром (ГУС) — заболевание, основным клиническим проявлением которого является гемолитическая анемия тяжелой степени, тромбоцитопения и поражение почек [1]. Несмотря на многочисленные исследования последних лет и использование новых медицинских технологий в лечении, до сих пор нет окончательного мнения о патогенетических механизмах ГУС, не установлена роль и участие в нем различных звеньев иммунной системы, что в свою очередь не позволяет формировать группы риска, четко сформулировать принципиальные подходы к патогенетически обоснованной терапии этого заболевания и прогнозированию его течения. До настоящего времени вопросы этиологии, патогенеза, диагностики и лечения ГУС остаются недостаточно изученными и важными для клинической педиатрии.

**Цель работы** — оценка возможностей использования липокалина-2, ассоциированного с нейтрофильной желатиназой (NGAL) в ранней диагностике острого повреждения почек при гемолитико-уремическом синдроме у детей.

Острое повреждение почек (ОПП) является неотъемлемой частью ГУС [2]. Согласно рекомендациям KDIGO (Clinical Practice Guidelines for Acute Kidney Injury) по диагностике и лечению ОПП, опубликованных в 2012 г., оценку функции почек проводят по уровню креатинина в сыворотке крови и динамике его нарастания, а также по степени снижения почасовой скорости мочеотделения [3]. Основным недостатком такого подхода является невозможность раннего выявления ОПП.

Основным ограничением диагностики ОПП по уровню креатинина является его позднее выявление. Установлено, что во многих случаях увеличение концентрации креатинина происходит лишь через 24–48 ч после развития ОПП. Это связано с тем, что почки обладают значительным функциональным резервом, поэтому концентрация креатинина не изменяется до тех пор, пока не утрачено 60% почечной паренхимы.

мы. Кроме того, повышение уровня креатинина сыворотки крови может зависеть не только от функции почек, но и от множества других факторов, не связанных с системой выделения [4]. Исходя из вышеизложенной информации, в течение последних лет идет активный поиск биологических маркеров, которые обладают большей чувствительностью и специфичностью, чем креатинин, и могут помочь в ранней диагностике ОПП при остром ГУС.

Предполагается, что идеальный биомаркер должен продуцироваться поврежденными клетками почек, его уровень должен повышаться непосредственно после повреждения почечной ткани, когда оно еще является обратимым. Кроме того, количество такого биомаркера должно быть пропорционально степени почечного повреждения и снижаться вскоре после улучшения почечной функции [5]. Данным требованиям соответствует липокалин, ассоциированный с желатиназой нейтрофилов (NGAL, neutrophil gelatinase-associated lipocalin).

NGAL — белок с молекулярной массой 25 кДа. Первоначально NGAL был выделен из супернатанта активированных нейтрофилов человека, однако позднее более детальные исследования показали, что NGAL может синтезироваться в разных органах и различными типами клеток (например, гепатоцитами, адипоцитами, клетками почечных канальцев и др.). Показано, что у здорового человека NGAL в крови определяется в небольшой концентрации в различных тканях или органах с активированными эпителиальными клетками [6].

Повышение синтеза NGAL в клетках проксимальных канальцев вызывается нарушениями, связанными с ишемией почечной паренхимы и ее поражениями нефротоксическими соединениями. При ишемическом повреждении почек его экспрессия в клетках канальцевого эпителия многократно увеличивается, возрастает его концентрация в крови и экскреция с мочой, значительно опережая повышение концентрации креатинина [7]. Концентрация NGAL в моче и в сыворотке крови увеличивается пропорционально тяжести и длительности почечного повреждения [8].

Достоинством NGAL является то, что его уровень можно быстро и просто измерить в небольших количествах биологических жидкостей при помощи средств современного иммунохимического анализа, в частности, иммуноферментного. Важность раннего выявления маркеров ОПП, таких как NGAL, не вызывает сомнения, поскольку открывает возможности для своевременного лечения острого ГУС.

**Материалы и методы.** В исследование были включены 158 пациентов. Основную группу составили 32 ребенка с диагнозом «острый ГУС» и 97 пациентов, перенесших ГУС не ранее 6 мес. после выписки из стационара, а в группу сравнения включено 28 практически здоровых детей. Пациенты основной группы проходили обследование в УЗ «2-я городская детская клиническая больница» г. Минска. Обследование включало сбор данных анамнеза, анализ медицинской документации, клиническое наблюдение, лабораторные и инструментальные методы исследования.

У пациентов с острым ГУС ( $n = 32$ ) оценены возможные факторы неблагоприятного исхода заболевания: возраст; регион проживания; группа крови и резус; длительность продромального периода; наличие судорог и геморрагической сыпи при поступлении; выделение энтерогеморрагической *E. coli* и веротоксина; степень выраженности анемии, тромбоцитопении, лейкоцитоза и сроки нормализации этих параметров; степень повышения креатинина и мочевины и продолжительность этих нарушений; целесообразность переливаний крови и ее компонентов; объем анти-

бактериальной терапии; наличие артериальной гипертензии, длительность анурии и диализного лечения. Проведен забор образцов сывороток крови в 4 основных патогенетических точках: 1-я точка — поступление в стационар, 2-я — восстановление нормального уровня тромбоцитов, 3-я — нормализация скорости мочеотделения и 4-я точка — снижение уровней креатинина до возрастной нормы.

Для оценки поздних исходов заболевания проведено обследование пациентов, переболевших ГУС ( $n = 97$ ) не ранее, чем через 6 мес. после выписки из стационара. Обследование включало: оценку уровней мочевины и креатинина в крови, клиренс по эндогенному креатинину; анализ мочи по Зимницкому; мониторинг артериального давления; поддержание кислотно-щелочного равновесия и фосфорно-кальциевого обмена; оценку уровня гемоглобина в крови; определение  $\beta 2$ -микроглобулинурии, а также оценку изменений в почках при визуализирующих методах исследования.

В каждой из проб (сыворотка крови) определяли изменение уровня NGAL (маркера острого повреждения почек) методом иммуноферментного анализа с помощью наборов Human Lipocalin-2/NGAL (ELISA), R&D Systems (США).

Статистическую обработку полученных данных проводили с использованием пакетов приложений Microsoft Office XP для статистической обработки материала: Microsoft Excel (версия 9.0) и программы Statistica (версия 10.0). Результаты представлены в виде медианы, нижнего и верхнего процентиля. Достоверность различий полученных данных определяли по  $t$ -критерию Стьюдента. Также использовали непараметрические методы статистики (анализ по Манну–Уитни, достоверность  $p < 0,05$ ).

**Результаты и их обсуждение.** Для диагностики ОПП в качестве исходного используется креатинин сыворотки крови при поступлении пациента с последующей оценкой его динамики. Недостатком такого подхода является невозможность ранней диагностики ОПП, т. к. необходимо не менее 1–2-х сут, чтобы проследить изменение уровня креатинина. В связи с этим в последние годы идет поиск биологических маркеров, позволяющих на более раннем этапе и с высоким уровнем надежности наряду с традиционными показателями предсказывать развитие и выявлять ОПП. Одним из таких маркеров является изменение уровня NGAL в сыворотке крови.

Преимуществом NGAL является повышение его уровня в сыворотке крови и моче пациентов уже через 2 ч после события с достижением пика через 4 ч и сохранением этого уровня в течение 48 ч. Это позволяет предположить, что NGAL является чувствительным ранним маркером ОПП.

Обследованы 32 пациента с острым ГУС, которые были разделены на 2 группы. В 1-ю группу вошли пациенты с острым ГУС без назначения диализной терапии ( $n = 11$ ), во 2-ю — с острым ГУС и наиболее тяжелым повреждением почек, требовавшим проведения гемо- или перитонеального диализа ( $n = 21$ ).

Иммунохимическая оценка содержания NGAL у пациентов с острым ГУС показала резкое и значимое усиление экспрессии данного биологического маркера в сыворотке крови (максимальная концентрация) при поступлении в стационар и имела тенденцию к последующему динамическому снижению в процессе восстановления функции почек. Значения медианы уровня NGAL в ключевых патогенетических точках в 1-й группе составили: при поступлении в стационар — 281,1 нг/мл

[81,1;374,1], нормализация уровня тромбоцитов — 157,1 нг/мл [52,8;173], нормализация уровня креатинина — 105 нг/мл [38,1;199,5]. Во 2-й группе значения медианы составили: при поступлении в стационар — 472,3 нг/мл [208;657], нормализация уровня тромбоцитов — 385,7 нг/мл [182,6;733], восстановление диуреза — 306,6 нг/мл [172,1;561,6], нормализация уровня креатинина — 98,1 нг/мл [66,2;247,8], ( $p_{1-3, 1-4, 2-4, 3-4} < 0,05$ ). Показатели экспрессии NGAL в динамике восстановления функции почек приведены в таблице.

Таблица — Уровень содержания NGAL в сыворотке крови пациентов с острым ГУС в динамике восстановления функции почек

Пациенты	NGAL в сыворотке крови, нг/мл	
	1-я группа (без диализа)	2-я группа (с диализом)
Острый ГУС (при поступлении в стационар)	281,1 [81,1; 374,1]	472,3 [208; 657]
Острый ГУС (нормализация уровня тромбоцитов)	157,1 [52,8; 173]	385,7 [182,6; 733]
Острый ГУС (восстановление диуреза)	–	306,6 [172,1; 561,6]
Острый ГУС (нормализация уровня креатинина)	105 [38,1; 199,5]	98,1 [66,2; 247,8]
Перенесшие ГУС	56,5 [10,4; 143,1]	
Условно здоровые лица (группа сравнения)	53,8 [24,9; 120,5]	

Выявлены значимые различия между концентрациями NGAL в 1 и 2-й группах и группой сравнения ( $p < 0,05$ ) в точке 1, что указывает на развитие ренальных повреждений. Кроме того, получены различия между значениями в точках 1–4 2-й группы и группой сравнения ( $p < 0,05$ ), что может отражать степень тяжести повреждения проксимальных канальцев почек и определять дальнейший прогноз в плане выздоровления.

Полученные результаты свидетельствуют о целесообразности определения концентрации NGAL в сыворотке крови с целью получения дополнительной информации для ранней диагностики ОПП у детей с острым ГУС.

**Заключение.** Определение NGAL в сыворотке крови показало, что у пациентов с острым ГУС уровень этого биологического маркера значительно выше, чем у здоровых детей. Исходный уровень NGAL имеет тенденцию к динамическому снижению в процессе восстановления функции почек.

Определение NGAL в сыворотке крови наряду с традиционными методами диагностики ГУС может быть рекомендовано для диагностики ОПП у детей с данным заболеванием. Оценка концентрации NGAL и динамики его изменения может служить основой для разработки диагностических критериев почечного повреждения при ГУС и определения тактики лечения (необходимости начала диализной терапии).

#### Литература

1. Редкие гематологические болезни и синдромы / Под ред. М.А. Волковой. — М.: Практ. медицина, 2011. — 384 с.

2. Количественная оценка показателей повреждения почек при остром гемолитико-уремическом синдроме у детей / А.И. Бураковский [и др.] // Биорегуляторы: исследование и применение: сб. науч. тр. / Под ред. С.А. Усанова. — Минск, 2014. — Вып. 3. — С. 89–96.

3. KDIGO clinical practice guidelines for acute kidney injury // *Kidney Inter. Supplements.* — 2012. — Vol. 2, issue 1. — 138 p.

4. Uchino, S. Serum creatinine / S. Uchino // *Curr. Opin. Crit. Care.* — 2010. — Vol. 16, № 6. — P. 562–567.

5. Возможности диагностики острого повреждения почек использованием липокалина, ассоциированного с желатиназой нейтрофилов (NGAL) в кардиологии / К.С. Шафранская [и др.] // *Сибир. мед. журн.* — 2011. — Т. 26, № 4, вып. 1. — С. 15–19.

6. Kjeidsen, L. Human neutrophil gelatinase-associated lipocalin and homologous proteins in rat and mouse / L. Kjeidsen, J.B. Cowland, N. Borregard // *Biochim. Biophys. Acta.* — 2000. — Vol. 1482. — P. 272–283.

7. Haase-Fielitz, A. The predictive performance of plasma neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL) increases with grade of acute kidney injury / A. Haase-Fielitz, R. Bellomo, P. Devarjan // *Nephrol. Dial. Transplant.* — 2009. — Vol. 24. — P. 3349–3354.

8. Mishra, J. Identification of neutrophil gelatinase-associated lipocalin as a novel early biomarker for ischemic renal injury / J. Mishra, O. Ma, A. Prada // *J. Am. Soc. Nephrol.* — 2003. — Vol. 14. — P. 2534–2543.

## DETERMINATION OF NGAL IN CHILDREN WITH ACUTE KIDNEY INJURY AND HEMOLYTIC UREMIC SYNDROME

*Burakovski A.I.<sup>1</sup>, Sukalo A.V.<sup>2</sup>, Tishkevich M.N.<sup>1</sup>,  
Baiko S.V.<sup>2</sup>, Karpenka T.A.<sup>1</sup>, Yastrebova A.A.<sup>1</sup>*

*<sup>1</sup>Institute of Bioorganic Chemistry, National Academy of Sciences of Belarus, Minsk;*

*<sup>2</sup>Belarusian State Medical University, Minsk, Belarus*

The purpose of this study is to evaluate the opportunities of lipocalin-2 associated with neutrophil gelatinase (NGAL) in the early diagnosis of acute kidney injury in children with hemolytic-uremic syndrome (HUS). An integrated study of 158 patients, 32 of them — with acute HUS, 97 — recovered HUS and 28 — apparently healthy children as a control group, were conducted. For all patients the level of serum NGAL was determined with ELISA method. The maximum concentration of serum NGAL was observed on admission to hospital and highest in children requiring dialysis therapy.

**Keywords:** hemolytic uremic syndrome, neutrophil gelatinase-associated lipocalin, acute kidney injury, early diagnosis, ELISA.

Поступила 05.11.2014

## ОСОБЕННОСТИ КЛИНИКО-ЛАБОРАТОРНЫХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ У ДЕВОЧЕК-ПОДРОСТКОВ С СОМАТОФОРМНОЙ ДИСФУНКЦИЕЙ ВЕГЕТАТИВНОЙ НЕРВНОЙ СИСТЕМЫ

*Вильчук К.У., Zubovskaya E.T., Девялтовская М.Г.,  
Гущинская М.К., Митрошенко И.В., Бобович А.А.*

*РНПЦ «Мать и дитя», Минск, Беларусь*

**Реферат.** Комплексное клиническое и лабораторно-инструментальное обследование 250 девочек-подростков с различными типами вегетативных расстройств по-

зволило выявить у них наличие АФС-ассоциированных признаков, представляющих важное прогностическое и социальное значение, поскольку предполагает формирование антифосфолипидного синдрома (АФС) и риск тромбозмболических осложнений при наступлении репродуктивного периода.

**Ключевые слова:** девочки-подростки, вегетативные расстройства, хламидийные и герпесвирусные инфекции, антифосфолипидные антитела, агрегация тромбоцитов.

**Введение.** Актуальность вегетативных дистоний у детей можно объяснить тем, что они составляют значительную часть подростков, состоящих на диспансерном учете [1, 2]. Патогенез данной патологии до конца не изучен [3]. Наибольшую группу вегетативных расстройств представляют подростки со смешанным симпатико-ваготоническим типом. Основными проявлениями дистоний у детей являются функциональные нарушения сердечно-сосудистой системы [1–3]. Расстройства вегетативной регуляции могут явиться первыми признаками недостаточности функциональных резервов организма и способствовать развитию заболеваний сердечно-сосудистой системы.

Генез вегето-сосудистых дистоний окончательно не изучен. Известно, что в дебюте антифосфолипидного синдрома чаще доминируют цереброваскулярные нарушения. В общей популяции наиболее часто проявляется АФС у женщин [4]. В связи с этим важным является диагностика данного синдрома у девочек-подростков, поскольку есть риск формирования АФС и тромботических осложнений при наступлении репродуктивного периода.

**Цель работы** — оценка клинических и лабораторных показателей у девочек-подростков с соматоформной дисфункцией вегетативной нервной системы (СДФНС).

**Материал и методы.** Комплексное клиническое, лабораторное и инструментальное обследование было проведено у 250 девочек-подростков, состоящих на диспансерном учете с вегето-сосудистыми дистониями и 50 здоровых девочек того же возраста.

Изучены анамнестические данные и проведен индивидуальный анализ.

Состояние вегетативной нервной системы у подростков оценивали по данным кардиоинтервалографии (КИГ), рэоэнцефалографии (РЭГ). Кроме того, выполнены ЭКГ и УЗИ сердца, органов брюшной полости, щитовидной железы. Лабораторное обследование включало общий и биохимический анализ крови, исследование иммунного статуса, показателей системы гемостаза и агрегационной функции тромбоцитов, антифосфолипидных антител (АФЛА), антител к  $\beta$ 2-гликопротеину 1, волчаночного антикоагулянта (ВА), исследование на хламидии и герпетические инфекции.

**Результаты и их обсуждение.** Все (100%) девочки-подростки предъявляли жалобы на головные боли, головокружения, повышенную утомляемость, эмоциональную нестабильность. Среди кардинальных жалоб преобладали кардиалгии, сердцебиения, перебои в ритме сердца. Жалобы вегетативного характера заключались в повышенной раздражительности, нарушении сна, повышенной потливости. Отличительных различий в жалобах детей в зависимости от типа вегетативной дистонии не выявлено.

Хронические очаги инфекции (хронический тонзиллит, хронический фарингит, кариес зубов, инфекция мочевыводящих путей) выявлены у 41% подростков.

Физическое развитие девочек соответствовало среднему гармоничному (70%), у 30% подростков оно было дисгармоничным. Дефицит массы тела имели 15,5% детей, избыток — 14,5%.

При объективном исследовании установлено, что артериальное давление у подростков чаще (45%) было ниже физиологической нормы и составляло 75–90/55–65 мм рт. ст., выше физиологической нормы (125–137/85–87 мм рт. ст.) — у 15% детей. Следует отметить, что показатели артериального давления были нестабильными. У 23,3% подростков прослушивался систолический шум на верхушке сердца.

По данным КИГ исходный вегетативный тип — ваготония — выявлен у 60% девочек, нормотония — у 32%, симпатикотония — у 8% подростков. Наиболее часто встречался гиперсимпатикотонический тип вегетативной реактивности (56%), симпатикотонический тип был у 36%, асимпатикотонический — у 8% девочек. Анализ РЭГ показал, что признаки дистонии сосудов головного мозга были у 80% обследованных, что свидетельствует о значимости сосудистых изменений в генезе вегетативных расстройств у детей.

Нарушение ритма сердца и проводимости по результатам ЭКГ сердца имели место в единичных случаях, синусовая аритмия выявлена у 3,3%, блокада ножек пучка Гисса — у 5%, синдром преждевременного возбуждения желудочков — у 5% подростков. Чаще всего отмечались изменения фазы реполяризации желудочков в виде снижения амплитуды зубца Т в стандартных отведениях и его инверсия более, чем в двух грудных отведениях. При УЗ-сканировании сердца патологические изменения в виде различных вариантов малых сердечных аномалий выявлены у 32% девочек-подростков, из них дополнительные хорды в полости левого желудочка отмечены у 17%, пролабирование створок митрального клапана I ст. (степень пролабирования створок митрального клапана не превышала 4–6 мм) — у 11% детей.

По результатам УЗИ органов брюшной полости у 6,6% детей отмечены диффузные изменения в паренхиме поджелудочной железы по типу стеатоза, признаки аномалий развития и дискинезия желчного пузыря обнаружены у 6%, холелитиаз — у 2%, избыточная подвижность почек — у 5% подростков. При УЗИ щитовидной железы у 16% подростков диагностирована гиперплазия железы, при этом у 12% детей отмечались микрокисты в одной или обеих долях щитовидной железы. Функциональных изменений щитовидной железы у этих детей не выявлено.

Картина периферической крови у обследованных девочек отличалась достоверным снижением относительного количества лимфоцитов и увеличением количества тромбоцитов. В общем анализе крови концентрация гемоглобина более 139 г/л выявлена у 48,9% девочек, при этом отмечались повышенные показатели MCV, MCH, величины гематокрита. Количество эритроцитов находилось в пределах нормы. Реактивный тромбоцитоз (количество тромбоцитов в пределах  $440\text{--}519 \times 10^9/\text{л}$ ) обнаружен в 10,8% случаев, умеренная тромбоцитопения (количество тромбоцитов в пределах  $120\text{--}140 \times 10^9/\text{л}$ ) — в 6,4% случаев.

При биохимическом анализе крови отличительными лабораторными признаками у подростков основной группы было повышение С-реактивного белка и антистрептолизина-О (АСЛО). Наличие С-реактивного белка в пределах 10–12 мг/л выявлено у 4,8% детей. Повышение уровня АСЛО обнаружено у 37,3% детей, что свидетельствовало о наличии стрептококковой инфекции в организме подростков, причем у половины из них уровень АСЛО находился в пределах 200–400 МЕ/л,

а у половины детей — 400–970 МЕ/л. Скорость оседания эритроцитов (СОЭ) была повышена (18–37 мм/ч) у 12,4% детей. Возможно, что у подростков с повышенным уровнем АСЛО и СОЭ необходимо исследование в сыворотке крови концентрации высокочувствительного (high sensitivity) С-реактивного белка, более глубоко отражающего наличие воспалительного процесса в организме.

Иммунологическое обследование девочек-подростков, имеющих клинические проявления вегетативных расстройств с преимущественным поражением сердечно-сосудистой системы, позволило охарактеризовать состояние клеточного и гуморального иммунитета. Было выявлено повышение абсолютного и относительно числа CD3<sup>+</sup>, повышение относительного количества Т-хелперов, что указывало на активацию Т-клеточного звена иммунитета. Установлено, что при нарушении Т-клеточного звена иммунной системы наблюдается снижение реактивности организма к вирусным инфекциям.

У 31,7% подростков обнаружены повышенные антитела к экстрагенитальной хламидийной инфекции, из них у 64,3% подростков были выявлены антитела IgM, что указывало на наличие первичной или рецидивирующей инфекции. Герпесвирусная инфекция совместного тестирования HSV первого и второго типов позволила выявить наличие повышенного уровня антител у 67,2% детей, из них антитела IgG были тестированы у 95,7% обследованных, антитела IgM — у 4,3% подростков. Кроме того, у девочек-подростков основной группы найдено достоверное повышение содержания IgA и IgG в сыворотке крови.

Исследование базисных тестов коагулограммы показало, что изменений протромбинового времени (ПВ) не обнаружено, однако у 32% подростков процент факторов протромбинового комплекса был снижен (менее 60%), что может свидетельствовать о нарушении синтеза факторов. У 12,3% девочек наблюдалось удлинение активированного частичного тромбопластинового времени (АЧТВ) более чем в 1,2 раза в сравнении со здоровыми детьми. Это обстоятельство указывает на возможность влияния эффекта волчаночного антикоагулянта, присутствующего в крови.

Учитывая, что генез вегето-сосудистых дистоний окончательно не изучен, в то же время в дебюте антифосфолипидного синдрома (АФС) чаще доминируют цереброваскулярные нарушения (головная боль, приступы мигрени, снижение памяти и повышенная утомляемость) и в общей популяции наиболее часто проявляется АФС у женщин [4], были проведены исследования у девочек-подростков на диагностику данного синдрома.

Патогенетическими медиаторами АФС, вызывающими развитие основных клинических проявлений, являются антифосфолипидные антитела (АФЛА), которые взаимодействуют с гетерогенной группой фосфолипидов, белковыми антигенами сосудистого русла, с тромбоцитами, активируют эндотелиальные клетки с экспрессией факторов адгезии, что сопровождается первоначальными признаками нарушения микроциркуляции с последующими ангиопатиями и коагулопатиями [5, 6].

Нами было проведено комплексное исследование лабораторных признаков АФС — волчаночного антикоагулянта, суммарных АФЛА, антител к β2-гликопротеину 1. Наиболее изученным кофактором АФЛА является β2-гликопротеин 1. Установлено, что антитела к нему имеют одинаковую с АФЛА чувствительность (57%), но более высокую специфичность (соответственно 82,0 и 43,0%). Повышенный уровень антител IgG к β2-гликопротеину 1 в пределах 15,625–50,52 Е/мл был обнару-

жен у 31,9% девочек, антитела IgM в пределах 15,82–34,9Е/мл — у 5,25%. АФЛА IgM в пределах 15,1–16,03 Е/мл выявлены у 3,4% подростков. Повышенного уровня АФЛА IgG не обнаружено.

Определение уровня ВА проводится для комплексной диагностики АФС [5, 6]. Титр антител ВА обнаружен у 24,09% подростков в пределах 1,22–1,50 ед. Суммарная оценка уровня ВА, АФЛА и антител к  $\beta$ 2-гликопротеину 1 позволила установить совпадение повышенного уровня показателей у 5,2% подростков.

Важнейшую роль в активации процесса свертывания крови играет первичный клеточный гемостаз (тромбоциты, эндотелий и субэндотелиальные структуры) [7]. Изменение баланса между активирующими или ингибирующими влияниями в сосудисто-тромбоцитарном гемостазе может стать причиной тромботического или геморрагического синдрома.

Простым и доступным методом, констатирующим нарушения функциональной активности тромбоцитов, является изучение агрегационной функции пластинок на приборах агрегометрах с использованием индукторов агрегации — аденозиндифосфат (АДФ), адреналин, коллаген и др.

Анализируя агрегатограммы девочек-подростков с соматоформной дисфункцией вегетативной нервной системы установлено, что только у 11,0% детей отмечались нормальные показатели скорости, степени и времени агрегации. Выявлена общая закономерность гиперактивности тромбоцитов, причем максимальная агрегация тромбоцитов наиболее выраженной оказалась на коллагеновый и адреналиновый индукторы.

Гиперагрегационный синдром был характерен для подростков с вегетативными расстройствами по гипертоническому типу. У подростков с ваготонией по асимпатическому и нормотоническому типу наблюдалось повышение скорости и увеличение степени агрегации при применении индуктора АДФ. В ряде случаев при этом на агрегатограмме отсутствовала вторичная волна агрегации, что свидетельствовало о нарушении «реакции высвобождения» из тромбоцитов тромбоцитарных факторов, а на 3–4-й мин наступала дезагрегация тромбоцитарных агрегатов [8, 9].

**Заключение.** Клинические проявления вегетативных расстройств у подростков многообразны и затрагивают сердечно-сосудистую, нервную, иммунную и другие системы организма. В связи с этим девочки-подростки с вегетативными расстройствами нуждаются в комплексном клиническом и лабораторном обследовании с целью коррекции возможных факторов риска тромботических и тромбогеморрагических осложнений. Повышение уровня ВА, антител к фосфолипидам и  $\beta$ 2-гликопротеину 1, гиперактивность тромбоцитов, наличие хламидийной и герпесвирусной инфекции представляют основные лабораторные критерии АФС-ассоциированного симптомокомплекса и являются прогностическими критериями формирования АФС у девочек-подростков с соматоформной дисфункцией вегетативной нервной системы при наступлении репродуктивного возраста.

### Литература

1. Максимович, Н.А. Отягощенность факторами риска атеросклероза и дисфункция эндотелия у детей с нейроциркуляторной дистонией: эпидемиологические аспекты / Н.А. Максимович // Здоровая мать — здоровый ребенок: сб. материалов 8 съезда педиатров Респ. Беларусь. — Минск, 2006. — С. 270.

2. Беляева, Л.М. Артериальная гипертензия у детей и подростков / Л.М. Беляева, С.М. Король. — Минск: БелМАПО, 2005. — 129 с.
3. Дисфункция эндотелия. Причины, механизмы, фармакологическая коррекция / Под ред. Н.Н. Петрищева. — СПб.: СПбГМУ, 2003. — 181 с.
4. Традиции и новации в диагностике антифосфолипидного синдрома / Г.В. Сердюк [и др.]. — СПб., 2008. — 91 с.
5. Патология сосудов при антифосфолипидном синдроме (клиника, диагностика, лечение) / Е.Л. Насонов [и др.]. — М.; Ярославль, 1995. — 162 с.
6. Решетняк, Т.М. Антифосфолипидный синдром: серологические маркеры, диагностические критерии, клинические проявления, классификация, прогноз / Т.М. Решетняк, З.С. Алекберова // *Терапевт. арх.* — 1998. — Т. 70, № 12. — С. 74–78.
7. Клинико-лабораторная диагностика нарушений функции тромбоцитов / С.А. Васильев [и др.]. — М., 2013. — 76 с.
8. Морозова, В.Т. Коагулологические синдромы. Лабораторная диагностика / В.Т. Морозова, Н.А. Авдеева. — М., 2014. — 149 с.
9. Долгов, В.В. Лабораторная диагностика нарушений гемостаза / В.В. Долгов, Н.В. Свириной. — М., 2005. — 227 с.

### FEATURES CLINICAL AND LABORATORY PARAMETERS IN ADOLESCENT GIRLS WITH SOMATOFORM VEGETATIVE NERVOUS SYSTEM DYSFUNCTION

*Vilchuk K.U., Zubovskaya E.T., Devyaltovskaya M.G.,  
Guschinskaya M.K., Mitroshenko I.V., Bobovich A.A.*

*The Republican Scientific Practical Centre "Mother and Child", Minsk, Belarus*

Complex clinical and laboratory-instrumental study of 250 adolescent girls with different types of autonomic disorders revealed their presence AFS-associated signs, representing an important prognostic and social importance, as it involves the formation of antiphospholipid syndrome (APS) and the risk of thromboembolic complications in the occurrence of reproductive period.

**Keywords:** teenage girls, vegetative frustration, chlamydial and herpesvirusny infections, antifosfolipidny antibodies, aggregation of platelets.

Поступила 20.10.2014

### ОЦЕНКА ЭХОКАРДИОГРАФИЧЕСКИХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ ЦЕНТРАЛЬНОЙ ГЕМОДИНАМИКИ У ДОНОШЕННЫХ ДЕТЕЙ, РОЖДЕННЫХ ПУТЕМ ПЛАНОВОГО АБДОМИНАЛЬНОГО РОДОРАЗРЕШЕНИЯ С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ ТКАНЕВОЙ ДОПЛЕРОВСКОЙ ВИЗУАЛИЗАЦИИ МИОКАРДА

*Вильчук К.У., Гнедько Т.В., Лашина Н.Б., Ивашкевич А.Б.*

*РНПЦ «Мать и дитя», Минск, Беларусь*

**Реферат.** Исследовали эхокардиографический статус у доношенных новорожденных детей с использованием тканевой доплерографической визуализации миокарда.

Разработанные эхокардиографические показатели и показатели тканевой доплера могут использоваться для комплексной оценки кардиальной функции у доношенных новорожденных детей.

**Ключевые слова:** доношенный новорожденный ребенок, плановое кесарево сечение, центральная гемодинамика, тканевой доплер.

**Введение.** Для полноценной характеристики функции сердца в неонатальной кардиологии в настоящее время применяют такие методы исследования, как трехмерная эхокардиография, доплерэхокардиография (в непрерывном и импульсном режиме), цветная эходоплеркардиография, контрастная эхокардиография, тканевая доплерография.

**Цель работы** — изучение эхокардиографического статуса у доношенных новорожденных детей с использованием тканевой доплеровской визуализации миокарда.

**Материал и методы.** Оценивалась центральная гемодинамика с учетом систоло-диастолических взаимоотношений в миокарде у 43 новорожденных доношенных детей, находившихся на стационарном лечении в ГУ РНПЦ «Мать и дитя».

Ультразвуковое исследование сердца новорожденных проводилось на аппарате Aplio Artiola Toshiba Diagnostic Ultrasound System.

Биохимическое исследование сыворотки пуповинной крови на содержание тропонина Т проводилось методом иммуноферментного анализа (ELISA) с использованием электрохемилюминесцентной технологии (тест Elecsys Troponin T STAT) на базе УЗ «Городской эндокринологический диспансер».

При ультразвуковом обследовании сердца новорожденным детям использовался весь доступный спектр эхокардиографических методик: М-, 2D-доплеровские режимы. Исследование проводилось в стандартных и при необходимости дополнительных промежуточных позициях.

Изучены передне-задние размеры полостей и стенок сердца в парастернальной позиции по длинной оси, показатели сократительной и насосной функции левого желудочка по данным стандартной эхокардиографии, скоростные показатели трансклапанных потоков, амплитудные показатели тканевых доплерограмм фиброзных оснований атриовентрикулярных колец, временные показатели тканевых доплерограмм фиброзных оснований атриовентрикулярных колец, передне-задние размеры полостей и стенок сердца в парастернальной позиции по длинной оси у доношенных детей, рожденных путем планового кесарева сечения.

**Результаты и их обсуждение.** Для диагностики гипоксически-ишемического поражения миокарда у новорожденных детей предложено определение в пуповинной крови структурного белка кардиомиоцитов тропонина Т. По уровню кардиоспецифического белка (тропонина Т) определена группа здоровых новорожденных детей и группа детей с признаками гипоксического поражения миокарда.

На основании разделения на группы по уровню кардиоспецифического белка (тропонина Т) выделена группа новорожденных детей без гипоксически-ишемического поражения миокарда, благодаря чему определены нормативные диапазоны показателей центральной гемодинамики (передне-задние размеры полостей и стенок сердца в парастернальной позиции по длинной оси, показатели сократительной и насосной функции левого желудочка по данным стандартной эхокардиографии в М-режиме, скоростные показатели трансклапанных потоков и показатели градиента давлений при исследовании в импульсно-волновом доплеровском режиме, амплитудные показатели тканевых доплерограмм фиброзных оснований атриовентрикулярных колец, временные показатели тканевых доплерограмм фиброзных оснований атриовентрикулярных колец).

При УЗИ сердца отмечалось его нормальное расположение в грудной клетке с правильным конкордантным расположением камер, магистральных, артериальных и венозных сосудов. Внутрисердечные структуры в большинстве случаев визуализировались четко, что определялось хорошим ультразвуковым окном.

Показатели центральной гемодинамики у обследованных детей представлены в таблицах 1–3.

Таблица 1 — Передне-задние размеры полостей и стенок сердца в парастернальной позиции по длинной оси у доношенных детей, рожденных путем операции кесарева сечения, М (SD)

Показатели	n = 43
Размеры передней стенки правого желудочка, мм	1,89 (0,27)
Размеры правого желудочка, мм	9,20 (1,35)
Размеры левого желудочка, мм	18,49 (1,38)
Размеры межжелудочковой перегородки, мм	4,22 (0,53)
Размеры задней стенки левого желудочка, мм	3,05 (0,65)
Размеры аорты, мм	10,23 (0,96)
Размеры левого предсердия, мм	11,53 (1,46)

Таблица 2 — Показатели сократительной и насосной функции левого желудочка по данным стандартной эхокардиографии в М-режиме у доношенных детей, рожденных путем операции кесарева сечения, М (SD)

Показатели	n = 43
Частота сердечных сокращений, уд./мин	133,97 (17,43)
Фракция укорочения, %	34,89 (4,00)
Фракция выброса, %	66,84 (4,72)
Конечный диастолический объем, мл	10,85 (1,87)
Ударный объем, мл	7,58 (1,15)
Сердечный выброс, л/мин	0,99 (0,19)

Таблица 3 — Диастолические скоростные показатели спектральных доплерограмм и их соотношения у доношенных детей на 6-е сут жизни, рожденных путем операции кесарева сечения, М (SD)

ЭХОКГ	n = 24
<b>Импульсно-волновой доплер</b>	
<i>Митральный клапан</i>	
EM, см/с	53,40 (10,07)
AM, см/с	51,88 (11,58)
EM/AM	1,10 (0,49)

<i>Трикуспидальный клапан</i>	
ЕТ, см/с	44,80 (7,27)
АТ, см/с	59,68 (10,26)
ЕТ/АТ	0,75 (0,06)
<b>Тканевой доплер</b>	
<i>Латеральное фиброзное основание митрального клапана</i>	
	n = 24
Е'm, см/с	6,44 (1,47)
А'm, см/с	5,89 (1,38)
Е'm/ А'm	1,14 (0,30)
S m, см/с	5,11 (0,92)
ЕМ/Е'm	8,54 (1,89)
ВИР, мс	41,67 (4,39)
ВИС, мс	43,58 (5,17)
ВИ, мс	182,38 (17,86)
ИМС	0,47 (0,06)
<i>Латеральное фиброзное основание трикуспидального клапана</i>	
Е't, см/с	6,34 (0,94)
А't, см/с	9,00 (1,68)
Е't/ А't	0,72 (0,11)
St, см/с	6,85 (1,20)
ЕТ/Е't	7,39 (2,37)
ВИР, мс	44,75 (7,51)
ВИС, мс	42,21 (5,76)
ВИ, мс	192,50 (17,80)
ИМС	0,46 (0,07)

Оценка временных параметров доплерограмм позволила рассчитать интегративный показатель систолической и диастолической функции миокарда (ИМС) — индекс миокардиальной сократимости:

$$\text{ИМС} = (\text{ВИР} + \text{ВИС}) / \text{ВИ}, N > 0,49 (0,32-0,85).$$

Эхокардиографическое исследование с использованием тканевой доплеровской визуализации миокарда и определением скоростных показателей трансклапанных потоков в импульсно-волновом доплеровском режиме, амплитудных и временных показателей тканевых доплерограмм фиброзных оснований атриовентрикулярных колец характеризует комплексную оценку функции сердца у новорожденных детей.

Разработанные эхокардиографические и доплерографические показатели могут использоваться для комплексной оценки кардиальной функции у доношенных новорожденных детей, рожденных путем планового кесарева сечения.

#### **Литература**

1. Рыбакова, М.К. Практическое руководство по ультразвуковой диагностике. Эхокардиография / М.К. Рыбакова, М.Н. Алехин, В.В. Митьков. — М.: Видар, 2008. — 87 с.

### **EVALUATION ECHOCARDIOGRAPHIC INDICES OF CENTRAL HEMODYNAMICS IN TERM FETUSES BY PLANNED ABDOMINAL DELIVERY USING VISUALIZATION TISSUE DOPPLER INFARCTION**

*Vilchuk K.U., Gnedko T.V., Lashina N.B., Ivashkevich A.B.*

*The Republican Scientific and Practical Centre "Mother and Child", Minsk, Belarus*

A study of echocardiographic status in term newborns using tissue Doppler imaging of the myocardium.

Developed echocardiographic indices and tissue Doppler indices may be used for the integrated assessment of cardiac function in preterm infants.

**Keywords:** full-term newborn infant, elective caesarean section, central hemodynamics, tissue Doppler.

Поступила 22.10.2014

### **РЕЗУЛЬТАТЫ ПРИМЕНЕНИЯ C13-УРЕАЗНОГО ДЫХАТЕЛЬНОГО ТЕСТА У ДЕТЕЙ С ХРОНИЧЕСКОЙ ГАСТРОДУОДЕНАЛЬНОЙ ПАТОЛОГИЕЙ**

*Вильчук К.У., Мараховский К.Ю., Ласицкая Е.В., Девялтовская М.Г.*

*РНПЦ «Мать и дитя», Минск, Беларусь*

**Реферат.** Обследовано 54 ребенка с применением C13-уреазного дыхательного теста. НР-инфицированность среди обследованных детей и подростков с хронической гастродуоденальной патологией по данным дыхательного теста оказалась очень высокой (87,2%), причем в случаях поверхностного гастрита в 26% выявлялась средняя степень инфицированности, а в 85% — высокая степень инфицированности.

**Ключевые слова:** дети, *Helicobacter pylori* (НР), диагностика, дыхательный тест.

**Введение.** Хеликобактериоз — хроническое антропонозное инфекционное заболевание, вызываемое бактериями, обладающими тропностью к эпителию желудка и двенадцатиперстной кишки.

Хеликобактер пилори (НР) — грамтрицательная спиральная бактерия, впервые выделенная из ткани желудка R. Warren и В. Marshall в 1982 г., играет важную роль в развитии хронического гастрита, язвенной болезни, аденокарциномы [3, 4]. Слизистая оболочка желудка является местом обитания НР. Более чем 90% бактерий находятся в слое слизи, покрывающем желудочный эпителий, 10% — не-

посредственно контактируют с поверхностью клеток желудочного эпителия. Продвижение НР по слизистой обеспечивается наличием 5–6 жгутиков. Важным фактором, повышающим выживаемость бактерий, является их способность продуцировать уреазу [3, 5]. Этот фермент осуществляет гидролиз мочевины до двуокиси углерода и аммиака. Бактерия защищается от воздействия кислоты «аммиачным облаком», в то же время аммиак повреждает клетки эпителия желудка, нарушая клеточное дыхание и энергетический обмен. В результате разрушается желудочный барьер, усиливается цитотоксический эффект нейтрофилов, что приводит к вакуолизации клеток [3, 6].

Частота встречаемости НР у детей в городской местности (г. Минск) значительно выше, чем в сельской, увеличивается с возрастом. В Беларуси, по данным К.Ю. Мараховского, дети наиболее подвержены заражению НР в возрасте 4–5, 9–10 и 13–14 лет. В эти возрастные периоды ежегодный прирост НР-инфицированности выходит за пределы максимально возможных колебаний (от +95% до –6,2%) и достигает 10%. Однако доказана спонтанная эрадикация НР, достигающая 4,7%, особенно значимая в возрастной категории 5–9 лет [2].

В некоторых случаях НР вызывает хронический хеликобактерный гастрит, который протекает бессимптомно. Это возможно в том случае, когда НР, приспособившись в результате длительной эволюции, регулирует у большинства инфицированных иммунную систему так, что ее ответ становится неопасным ни для бактерии, ни для пациента. Подтверждение происходит при обнаружении возбудителя в слизистой оболочке желудка и двенадцатиперстной кишки (ДПК) морфологически. Максимальная продолжительность бактерионосительства в этом случае не установлена [1].

Выявлено, что НР усиливает пролиферацию эпителиоцитов как в антральном отделе, так и в теле желудка. Нормализация пролиферации после эрадикации НР отличается в антральном отделе и в теле желудка. Если в антральном отделе она наступала сравнительно быстро, то в теле желудка нормализация происходила по прошествии 6 мес. после эрадикации, т. к. лимфоцитарная инфильтрация уменьшается медленно по мере естественной элиминации клона лимфоцитов.

Нередко встречающиеся при хеликобактерном гастрите лимфоидные фолликулы, расположенные на месте желез, могут имитировать атрофию.

При хеликобактерном гастрите отличить истинную атрофию от ложной в оптимальном варианте можно на основании динамического патоморфологического наблюдения после успешной противомикробной терапии. Если воспалительная инфильтрация исчезла или значительно уменьшилась и железы сблизались между собой, диагноз атрофии снимается. Если на месте инфильтрата соединительнотканые прослойки и железы по-прежнему раздвинуты, можно говорить об истинной атрофии. Следует иметь в виду, что уменьшения лимфоплазмочитарной инфильтрации можно ожидать не раньше, чем через несколько месяцев.

**Методы диагностики *Helicobacter pylori*.** Различают 2 группы методов диагностики хеликобактериоза:

1. *Инвазивные* (требуют биопсии):
  - гистологический;
  - бактериоскопический;

- бактериологический;
  - биохимический (уреазный тест).
2. *Неинвазивные* (не требуют биопсии):

- серологический;
- полимеразная цепная реакция (ПЦР);
- дыхательные;
- определение антигена НР в кале (иммуноферментный анализ).

**Цель работы** — выявление информативности C13-уреазного дыхательного теста в диагностике инфицированности НР у детей с хронической гастродуоденальной патологией.

**Материал и методы.** Исследования проводились на базе эндоскопического отделения ГУ «Республиканский научно-практический центр “Мать и дитя”». Обследовано 54 пациента в возрасте от 7 до 18 лет с хронической гастродуоденальной патологией. Всем детям осуществлялось комплексное клиничко-лабораторное обследование согласно протоколам для данной группы пациентов. Критерием исключения пациентов из исследования явилось наличие в анамнезе или выявление при обследовании аллергических, острых инфекционных заболеваний, прием эрадикационной терапии в течение последних 6 недель.

Для верификации диагноза всем проводили фиброгастродуоденоскопию (ФГДС) с прицельной биопсией из фундального, антрального отделов желудка и луковицы ДПК для морфологического подтверждения диагноза.

Материалом для исследования послужили данные, полученные неинвазивным лабораторным методом. Использовался уреазный дыхательный тест с мочевиной, меченой изотопом углерода C13 (C13-уреазный дыхательный тест).

Принцип действия теста основан на высокой уреазной активности бактерий *Helicobacter pylori*, в результате которого меченая углеродом <sup>13</sup>C мочевина, поступающая в организм человека, подвергается ферментативному разложению на аммиак и CO<sub>2</sub>. Образовавшийся CO<sub>2</sub> всасывается в кровь, с кровью CO<sub>2</sub> попадает в легкие, далее в выдыхаемый воздух. Если пациент инфицирован *Helicobacter pylori*, то в выдыхаемом им воздухе появится дополнительное количество молекул <sup>13</sup>CO<sub>2</sub> по сравнению с природным его содержанием в организме человека. При отсутствии в желудочно-кишечном тракте человека бактерии *Helicobacter pylori* с препаратом ничего не происходит, и он выводится в неизменном состоянии.

При проведении C13-уреазного дыхательного теста учитывается показатель DOB (Delta over baseline — превышающий базовую линию). DOB — число, отражающее разницу по содержанию углекислого газа между порциями выдыхаемого воздуха C13O<sub>2</sub> до и после приема реактива мочевины C13. Положительным является значение DOB >4%.

**Результаты и их обсуждение.** Обследовано 54 пациента, из них 23 мальчика и 31 девочка. По результатам фиброэзофагогастродуоденоскопии пациенты распределены следующим образом:

- хронический гастрит — 54 пациента:
- атрофический гастрит — 6,
- эрозивный гастрит — 17,
- поверхностный гастрит — 31;
- хронический дуоденит — 23.

Для достоверной диагностики НР мы использовали два метода у каждого пациента. В таблице 1 представлены данные чувствительности и специфичности для патоморфологического и лабораторного (С13-уреазного дыхательного теста) методов.

Таблица 1 — Показатели чувствительности и специфичности методов диагностики

Метод диагностики	Показания к применению	Чувствительность, %	Специфичность, %
Морфологический	Первичная диагностика инфекции Нр у пациентов с хроническим гастритом	93	90
Дыхательный тест	Первичная диагностика инфекции Нр Контроль полноты эрадикации	95	98

Как видно из представленных данных, С13-уреазный дыхательный тест является высокочувствительным (95%) и высокоспецифичным (98%) методом выявления инфицированности НР. Морфологический метод является высокочувствительным, но низкоспецифичным.

У 98% пациентов с хеликобактерным гастритом отмечались неприятные ощущения (тяжесть, чувство переполнения, незначительная боль) в эпигастральной области. Боли носили ноющий характер, наступали после еды, были более выраженными после приема острой, жареной и жирной пищи, при быстрой (торопливой) еде и уменьшались после отгрыжки (воздухом, съеденной пищей). Склонность к запорам отмечали 86% детей и подростков. У 2% детей был выявлен бессимптомный хеликобактерный гастрит.

По результатам морфогистологического заключения производилось выявление НР(+) путем применения С13-уреазного дыхательного метода. Получены следующие данные (таблицы 2–4).

Таблица 2 — Данные инфицированности НР(+) у обследованных пациентов

Патология		Количество пациентов, абс. число	Пациенты инфицированы Нр (+), абс. (%)	Пациенты не инфицированы Нр (-), абс. (%)
Хронические гастриты	Поверхностный гастрит	31	27 (87,6)	4 (12,4)
	Атрофический гастрит	6	5 (83,3)	1 (16,6)
	Эрозивный гастрит	17	15 (87,5)	2 (12,5)
Хронический гастродуоденит		49	42 (85,7)	7 (14,3)
Итого		54	47 (87,2)	7 (12,8)

Из таблицы 2 видно, что высокая инфицированность Нр(+) выявлена у пациентов с поверхностным (87,6%) и эрозивным гастритом (87,5%). Меньшая инфициро-

ванность (83,3%) выявлена у пациентов с атрофическим гастритом. Уровень инфицированности Нр(+) у детей группы исследования с хроническим гастроуденитом больше на 2,4%, чем с атрофическим гастритом.

Таблица 3 — Данные инфицированности Нр(+) в зависимости от гендерного различия

Патология		Мальчики, абс. (%)		Девочки, абс. (%)	
		Нр(-)	Нр(+)	Нр(-)	Нр(+)
Хронический гастрит	Поверхностный гастрит	3 (21,4)	11 (78,6)	2 (11,8)	15 (88,2)
	Атрофический гастрит	2 (100)	—	1 (25)	3 (75)
	Эрозивный гастрит	2 (28,6)	5 (71,4)	1 (10)	9 (90)
Хронический гастроуденит		3 (14,3)	18 (85,7)	5 (17,9)	23 (82,3)

Из таблицы 3 следует, что у девочек наибольшая инфицированность отмечается при эрозивном гастрите (90% случаев), у мальчиков — при хроническом гастроудените (85,7% случаев). Меньшая инфицированность наблюдается у мальчиков при поверхностном гастрите (78,6%), у девочек — при атрофическом гастрите (75%).

Таблица 4 — Данные инфицированности Нр(+) у пациентов с поверхностным гастритом

Пол	Количество пациентов, абс. число	Нр(-), абс. (%)	Степени инфицированности Нр(+), абс. (%)		
			Слабая +	Средняя ++	Высокая +++
Девочки	17	2 (11,8)	7 (41,2)	2 (11,8)	6 (35)
Мальчики	14	3 (21,4)	2 (14,2)	2 (14,2)	7 (50)

Из таблицы 4 видно, что средняя степень инфицированности Нр(++) выявлена у 11,8% девочек и у 14,2% мальчиков с поверхностным гастритом, высокая степень инфицированности Нр(+++) выявлена у 35% девочек и у 50% мальчиков. Отсутствие инфицированности Нр(-) определено у 33,2 % девочек и мальчиков с хронической гастродуоденальной патологией.

**Заключение.** Нр-инфицированность среди обследованных детей и подростков в возрасте от 7 до 18 лет с хронической гастродуоденальной патологией по данным дыхательного теста оказалась очень высокой — 87,2%.

По данным С13-урезного дыхательного теста у детей группы исследования с поверхностным гастритом определена средняя степень инфицированности Нр в 26% случаев, в 85% — высокая степень. При атрофическом гастрите высокая степень инфицированности Нр(+) выявлена у 75% девочек. У пациентов с хроническим гастродуоденитом инфицированность слизистой Нр выявлена в 87% случаев.

Таким образом, НР-инфекция является основным фактором риска развития патологии желудочно-кишечного тракта, требующей серьезного подхода к профилактике и лечению этих заболеваний у детей.

#### Литература

1. Инфекционные болезни у детей / Под ред. В.В. Ивановой. — М.: МИА, 2002. — С. 82–89.
2. Мараховский, К.Ю. Характеристика и вариантность повреждений слизистой желудка, сопряженных с колонизацией и контаминацией микробом *Helicobacter pylori* в детской популяции: автореф. дис. ... канд. мед. наук: 14.00.09; 14.00.47 / К.Ю. Мараховский; БГМУ. — Минск, 2005. — 20 с.
3. Макаренко, Е.В. Клиническое значение факторов патогенности *Helicobacter pylori* / Е.В. Макаренко // Рос. журн. гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. — 2005. — Т. 15, № 3. — С. 22–27.
4. Ricci, V. Voyage of *Helicobacter pylori* in human stomach: odyssey of a bacterium / V. Ricci, R. Zarrilli, M. Romano // Digest. Liver Dis. — 2002. — Vol. 34, № 1. — P. 2–8.
5. Review article: natural history and epidemiology of *Helicobacter pylori* infection M.F. Go [et al.] // Aliment. Pharmacol. Ther. — 2002. — Vol. 16, suppl. 1. — P. 3–15.
6. Suerbaum, S. *Helicobacter pylori* Infection / S. Suerbaum, P. Michetti // N. Engl. J. Med. — 2002. — Vol. 347, № 15. — P. 1175–1186.

### RESULTS OF THE APPLICATION OF THE C13-UREASE BREATH TEST IN CHILDREN WITH CHRONIC GASTRODUODENAL PATHOLOGY

*Vilchuk K.U., Marahovskiy K.Yu., Lasitskaya E.V., Devyaltovskaya M.G.*  
*The Republican Scientific Practical Centre "Mother and Child", Minsk, Belarus*

The study included 54 children with the use of C13-urea breath test. HP-infection among the examined children and adolescents with chronic gastroduodenal pathology according to the breath test was very high (87.2%), and in cases of superficial gastritis was detected in 26% of the average rate of infection, and 85% — the high rate of infection.

**Keywords:** children, *Helicobacter pylori* (HP), diagnostic, the breath test.

Поступила 06.10.2014

### ГИПОАЛЬБУМИНЕМИЯ И ГИПОПРОТЕИНЕМИЯ У НЕДОНОШЕННЫХ НОВОРОЖДЕННЫХ КАК ФАКТОРЫ РИСКА ТЯЖЕЛЫХ ВНУТРИЖЕЛУДОЧКОВЫХ КРОВОИЗЛИЯНИЙ

*Витушко А.Н.*

*РНПЦ «Мать и дитя», Минск, Беларусь*

**Реферат.** Ретроспективное обследование 60 недоношенных новорожденных с тяжелыми, умеренными ВЖК и без кровоизлияний в первые 7 сут жизни. Дети с ВЖК тяжелой степени имели более выраженную гипоальбуминемию и гипопропротеинемию, чем дети без кровоизлияний. Протеинемию  $\leq 40$  г/л и объем трансфузии коллоидов  $>29,8$  мл/кг определены как значимые факторы риска развития тяжелых ВЖК. Объем инфузии белковых препаратов в 1-е сут и за первые 7 дней жизни был

значимо выше в группе детей с тяжелыми ВЖК, что не привело к коррекции гипопротеин- и гипоальбуминемии.

**Ключевые слова:** недоношенный новорожденный, внутрижелудочковые кровоизлияния, гипопротеинемия, гипоальбуминемия.

**Введение.** Достижения современной перинатологии позволили значительно улучшить выживаемость недоношенных детей [1]. Однако снижение смертности сопровождается увеличением показателя инвалидности с детства [2].

Внутрижелудочковые кровоизлияния (ВЖК), встречающиеся у недоношенных с частотой от 11 до 40% [3, 4], являются важнейшими детерминантами детского церебрального паралича и задержки психического развития [4, 5]. Выявление клинических и лабораторных показателей, позволяющих предсказать развитие ВЖК, способствует созданию эффективных стратегий предотвращения неврологической инвалидности недоношенных детей.

Определение уровня общего белка и альбумина в сыворотке крови является рутинным лабораторным тестом, выполняемым при обследовании новорожденных.

В интенсивной неонатологии сниженный уровень альбумина крови расценивается как маркер тяжести состояния пациента [6, 7]. Так, в работе Kim J.S. et al. было показано, что гипоальбуминемия — это независимый фактор риска ряда заболеваний недоношенных [6]. По данным Iacobelli S. et al., гипопротеинемия в первые сутки жизни у новорожденных менее 31 недели гестации является независимым фактором риска развития неблагоприятного исхода (смерти либо повреждения мозга) [7, 8]. Однако в немногочисленных работах по изучению гипоальбуминемии и гипопротеинемии как факторов риска неблагоприятных исходов у недоношенных детей не учитывается динамика показателей и возможное корректирующее влияние трансфузий белковых препаратов, которые могли производиться новорожденным при интенсивной терапии.

**Цель работы** — сравнение уровней общего белка и альбумина в крови недоношенных детей с ВЖК различной степенью тяжести, оценка адекватности мероприятий по коррекции гипоальбуминемии.

**Материал и методы.** Лабораторно-инструментальное обследование 60 недоношенных пациентов отделения анестезиологии-реанимации с палатами для новорожденных детей ГУ РНПЦ «Мать и дитя» в период с 04.2008 по 12.2012 гг.

Критерии включения: масса тела ребенка при рождении составила менее 1500 г, гестационный возраст — менее 34 недель (238 дней), а также рождение путем операции кесарева сечения (для минимизации влияния родов на развитие ВЖК). Критериями исключения выступили врожденные пороки развития и хромосомные аномалии. Были сформированы 3 группы. Основную группу составили 23 пациента с тяжелыми ВЖК (III–IV ст. по классификации Papile [18]), группу сравнения 1 — 17 пациентов с умеренными ВЖК (II ст.), группу сравнения 2 — 20 новорожденных без кровоизлияний. Группы были идентичны и сопоставимы по критериям включения.

В динамике первых 7-ми сут жизни анализировались концентрации общего белка и альбумина в сыворотке крови на аппарате Konelab Prime 30 (Thermo scientific, Финляндия). Анализы проводились как минимум трижды: при поступлении в отделение, на 2–3-и и 4–7-е сут.

Параллельно ежедневно фиксировались показатели трансфузии раствора альбумина, свежезамороженной плазмы, иммуноглобулинов, криопреципитата — объем трансфузии (в мл/кг), также средняя скорость переливания (в мл/кг/ч).

Кровоизлияния верифицировались методом нейросонографии, проводимой на аппарате Philips HD11 XE как минимум дважды за исследуемый период.

Клинически ВЖК устанавливалось на основании симптомокомплекса поражения ЦНС (судороги, летаргия) в сочетании с проявлениями гиповолемии (при отсутствии нецеребральных локусов кровотечения), а также лабораторной фиксации снижения гемоглобина и гематокрита в капиллярном русле, требовавшего трансфузии эритроцитарной массы. Моментом диагностики ВЖК считалось время анализа гемоглобина и гематокрита.

Результаты обследования статистически обработаны при помощи программного обеспечения R-system v.2.15.0 (GPL-лицензия). При сравнении независимых групп по количественным признакам, которые соответствовали нормальному распределению, применяли t-критерий Стьюдента. Данные представлены в виде  $M \pm SD$ , где  $M$  — среднее арифметическое, а  $SD$  — стандартное отклонение. В случае несоответствия распределения признака критериям нормальности данные представлялись в виде медианы ( $Me$ ) и межквартильного (25 и 75%) распределения. Для их сравнения применялся непараметрический критерий Манна–Уитни либо Краскела–Уоллиса. Сравнение групп по качественным признакам проводилось с использованием метода таблиц  $2 \times 2$  с вычислением критерия  $\chi^2$ .

Для анализа взаимосвязи между уровнями альбуминемии и протеинемии, а также объемно-скоростными характеристиками инфузии белковых препаратов проведен логистический регрессионный анализ. При построении регрессионной модели оценка относительного вклада отдельных предикторов проводилась с использованием статистики Вальда  $\chi^2$  и отношения шансов (ОШ). Качество модели оценивали по проценту конкордации. Пороговые значения факторов риска были получены при помощи построения характеристических кривых (ROC-кривых). Критическое значение уровня значимости ( $p$ ) принималось равным 0,05.

**Результаты и их обсуждение.** Клинические характеристики пациентов приведены в таблице 1.

Таблица 1 — Клиническая характеристика обследованных недоношенных детей

Показатели	Основная группа (n = 23)	Группа сравнения 1 (n = 17)	Группа сравнения 2 (n = 20)	p
Масса тела при рождении, г	874±241	843±181	811±151	0,587
Гестационный возраст, дни	184 (175; 196)	182 (182; 189)	189 (182; 196)	0,872
Пренатальная стероидная терапия, %	30	41	45	0,594
Суммарная доза экзогенного сурфактанта, мг/кг	274±89	263±88	249±81	0,652
Оценка по Апгар на 1-й мин, баллы	3 (1; 4)	3 (2; 4)	4 (3; 5)	0,047
Летальность в раннем неонатальном периоде, %	21,7	0	0	0,012

Среднее время клинической диагностики ВЖК умеренной степени составило 49 (19; 61) ч жизни, а тяжелых ВЖК — 48 (32; 90).

Данные о концентрации общего белка и альбумина в исследуемых группах представлены в таблице 2.

Таблица 2 — Уровень общего белка и альбумина в сыворотке крови в исследуемых группах в динамике раннего неонатального периода

Параметр (Me (P <sub>25</sub> ; P <sub>75</sub> ))	Основная группа	Группа сравнения 1	Группа сравнения 2	P <sub>1-2</sub>	P <sub>1-3</sub>	P <sub>2-3</sub>
Общий белок (г/л) 1-е сут	33,9 (31,0; 37,0)	36,8 (33,9; 39,6)	37,9 (35,6; 41,5)	0,428	0,008	0,078
Общий белок (г/л) 2–3-е сут	36,0 (31,7; 38,6)	41,9 (38,3; 43,0)	41,0 (36,3; 44,4)	0,974	0,020	0,042
Общий белок (г/л) 4–7-е сут	38,5 (35,5; 42,7)	44,4 (43,9; 45,3)	46,0 (41,9; 48,8)	0,341	0,009	0,005
Общий белок (г/л) 1–7-е сут	36,0 (32,0; 39,8)	41,8 (36,0; 44,0)	41,1 (36,1; 46,2)	0,600	<0,001	<0,001
Альбумин (г/л) 1-е сут	23,4 (20,3; 26,4)	24,9 (22,3; 29,2)	27,1 (25,9; 28,6)	0,181	0,004	0,171
Альбумин (г/л) 2–3-е сут	23,8 (19,8; 26,8)	25,5 (24,6; 27,0)	26,3 (24,0; 32,4)	0,384	0,044	0,374
Альбумин (г/л) 4–7-е сут	25,4 (21,9; 27,4)	28,7 (27,5; 30,5)	29,0 (26,4; 32,7)	0,857	0,064	0,023
Альбумин (г/л) 1–7-е сут	25,0 (20,2; 26,8)	26,5 (24,0; 29,3)	27,3 (24,5; 31,6)	0,234	<0,001	0,010

Коррекция гипоальбуминемии проводилась при помощи 5%-го раствора альбумина. Также по показаниям проводились трансфузии других белковых растворов — свежемороженой плазмы, препаратов иммуноглобулина и криопреципитата.

Достоверные различия объема трансфузий в 1 и 1–7-е сут жизни были получены в группах детей с ВЖК III–IV ст. и без ВЖК — 40,4 (33,5; 50,6) против 19,6 (15,8; 29,8) мл/кг (p = 0,01) и 126,4 (78,4; 149,3) против 77,4 (45,2; 107) мл/кг (p = 0,003) соответственно. Близкие к значимым отличия в скорости инфузии были получены лишь в 1-е сут — 17,6 (11,7; 25,0) против 11,2 (6,8; 14,2) мл/кг/ч (p = 0,054).

В регрессионную модель были включены значения альбуминемии и протеинемии, а также объемно-скоростных характеристик трансфузий с межгрупповыми различиями с p ≤ 0,06. Исследовалась роль данных факторов в развитии ВЖК тяжелых степеней.

Среди включенных факторов риска значимое влияние было показано лишь в отношении уровня общего белка (фактор 1) и объема коллоидных растворов, которые применялись в 1-е сут жизни (фактор 2). Результаты анализа приведены в таблице 3.

Конкордантность модели составила 78,9%.

С помощью ROC-анализа определены значения факторов с наивысшей чувствительностью и специфичностью. Для концентрации общего белка эти значения составили ≤40 г/л, а для объема инфузии коллоидов в 1-е сут — >29,8 мл/кг.

Таблица 3 — Коэффициенты логистической регрессии при оценке факторов риска развития тяжелых ВЖК

Предиктор	B	SE	$\chi^2$ Вальда	Z	p	ОШ
Intercept	4,50	3,24884		1,385	0,1660	
Фактор 1	-0,180	0,09	4,12	2,029	0,042	0,84
Фактор 2	0,0480	0,022	4,93	2,221	0,026	1,05

Примечание — B — коэффициент регрессии; SE — стандартная ошибка; ОШ — отношение шансов.

Недоношенные с ВЖК III–IV ст. имели более низкие уровни концентрации общего белка и альбумина в крови по сравнению с детьми без ВЖК. Эти данные согласуются с информацией ранее опубликованных работ о связи гипоальбуминемии, гипопротеинемии и неблагоприятных исходов у недоношенных новорожденных [7, 8]. Также было продемонстрировано, что гипопротеинемия в раннем неонатальном периоде является фактором риска развития тяжелых ВЖК, что также согласуется с ранее опубликованными данными [9].

Причинная связь гипопротеинемии, гипоальбуминемии и неблагоприятных исходов недоношенных не выяснена [7]. Предполагаемым механизмом является нарушение постнатальной сердечно-сосудистой адаптации и органного кровотока [Kim J.S., Jardine S.]. Для выяснения патофизиологической взаимосвязи гипоальбуминемии и ВЖК требуются дальнейшие экспериментальные и клинические исследования [6, 8].

Выявлено, что дети с ВЖК III–IV ст. получили в 1-е сут в 2 раза больший объем трансфузий, чем новорожденные без ВЖК, что явилось значимым фактором кровоизлияний. За 7 сут жизни эта разница составила 1,6 раза. Значимость более высокого объема коллоидов в развитии ВЖК может быть объяснена волномэкспандерным действием альбумина и провоцированием колебаний артериального давления на фоне трансфузий.

Несмотря на массивную инфузию коллоидов, гипоальбуминемия в основной группе была скорректирована только к 4-м сут, когда большинство ВЖК уже произошло. Уровень общего белка в сыворотке крови в этой группе так и не достиг значений новорожденных группы сравнения за период наблюдения.

Концентрация альбумина в применяемых белковых растворах не превышала 5% и не позволяла своевременно скорректировать гипоальбуминемия. Таким образом, можно констатировать, что у недоношенных новорожденных предпочтительней применять более концентрированные растворы альбумина с меньшим объемом. Однако в настоящее время недостаточно данных о том, приводит ли рутинное применение растворов альбумина при гипоальбуминемии у недоношенных детей к снижению заболеваемости и смертности в этой группе пациентов [8].

Кроме различий в объеме перелитых белковых лекарственных средств также отмечались близкое к значимости преобладание скорости трансфузии коллоидов в группе детей с тяжелыми ВЖК по сравнению с в первые дни жизни.

Учитывая, что массивная инфузионная терапия является фактором риска ВЖК [10], целесообразность применения растворов альбумина для коррекции гипоальбуминемии, а также вопросы оптимальных объемно-скоростных характеристик инфузии этих растворов требуют дальнейшего изучения [8, 10].

**Заключение.** У недоношенных новорожденных с тяжелыми ВЖК отмечались более низкие уровни общего белка и альбумина крови по сравнению с детьми группы сравнения, при этом гипопроteinемия была определена как значимый фактор развития тяжелых ВЖК. Несмотря на большие объемно-скоростные характеристики инфузии альбуминосодержащих лекарственных средств у детей с тяжелыми ВЖК в первые сутки жизни, коррекция гипоальбуминемии достигнута не была. Необходимы дальнейшие исследования оптимальных объемно-скоростных режимов коррекции гипоальбуминемии у недоношенных детей.

#### **Литература**

1. Outcome of extreme prematurity: a prospective comparison of 2 regional cohorts born 20 years apart / M.M. Bode [et al.] // *Pediatrics*. — 2009. — Vol. 124, № 3. — P. 866–874.
2. Improved survival rates with increased neurodevelopmental disability for extremely low birth weight infants in the 1990s / D. Wilson-Costello [et al.] // *Pediatrics*. — 2005. — Vol. 115, № 4. — P. 997–1003.
3. Trends in neonatal morbidity and mortality for very low birthweight infants / A.A. Fanaroff [et al.] // *Am. J. Obstet. Gynecol.* — 2007. — Vol. 196, № 2. — e1–8.
4. Decreasing incidence and severity of cerebral palsy in prematurely born children / I.C. van Haastert [et al.] // *J. Pediatr.* — 2011. — Vol. 159, № 1. — P. 86–91.
5. Neurodevelopmental sequelae of intraventricular haemorrhage at 8 years of age in a regional cohort of ELBW/very preterm infants / R.L. Sherlock [et al.] // *Early Hum Dev.* — 2005. — Vol. 81, № 11. — P. 909–916.
6. Serum albumin concentrations and clinical disorders by gestational ages in preterm babies / J.S. Kim [et al.] // *Korean J. Pediatr.* — 2005. — Vol. 48, № 2. — P. 148–153.
7. Hypoproteinemia on the first day of life and adverse outcome in very preterm infants admitted to the neonatal intensive care unit / S. Iacobelli [et al.] // *J. Perinatol.* — 2012. — Vol. 32, № 7. — P. 520–524.
8. Jardine, L.A. Albumin infusion for low serum albumin in preterm newborn infants / L.A. Jardine, S. Jenkins-Manning, M.W. Davies // *Cochrane Database Syst. Rev.* — 2004. — Vol. 3. — Art. № CD004208.
9. Total plasma protein in very preterm babies: prognostic value and comparison with illness severity scores / S. Iacobelli [et al.] // *PLoS One*. — 2013. — Vol. 8, № 4. — e62210.
10. Human albumin solution for resuscitation and volume expansion in critically ill patients / P. Alderson [et al.] // *Cochrane Database Syst. Rev.* — 2002. — Vol. 1. — Art. № CD001208.

### **LOW SERUM PROTEIN AND ALBUMIN IN PREMATURE INFANTS AS RISK FACTORS OF SEVERE INTRAVENTRICULAR HEMORRHAGES**

*Vitushka A.N.*

*The Republican Scientific Practical Centre “Mother and Child”, Minsk, Belarus*

The aim was to compare serum protein and albumin levels as well as volume and velocity of colloid infusions (albumin and fresh frozen plasma) between infants with intraventricular hemorrhages and no-IVH neonates. We assessed whether hypoalbuminemia, hypoproteinemia and colloid infusions are risk factors for IVH.

The records of 60 premature infants with gestation age less than 34 weeks and birthweight less than 1500 grams were retrospectively reviewed in case-control design during first 7 days of life. Blood albumin and protein levels as well as volume and velocity of infusions were studied. Logistic regression analysis used to model odds ratio as a mean of association between predictor and outcome.

Premature infants with severe IVH had lower albumin and protein levels. Proteinemia  $\leq 40$  g/l and volume of protein transfusion  $> 28.9$  ml per hour with velocity  $> 17.6$  ml/kg per hour recognized as important risk factors for severe IVH.

Low serum protein and high volume of colloid transfusions are risk factor for severe IVH in premature infants. Further studies about optimal correction of hypoalbuminemia are needed.

**Keywords:** prematurely born newborn, intraventricular hemorrhage, hypoalbuminemia, hypoproteinemia.

Поступила 20.10.2014

## ЛЕЧЕНИЕ АЛЛЕРГИЧЕСКОГО РИНИТА У ДЕТЕЙ С БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМОЙ

*Волкова О.А.*

*Гродненский государственный медицинский университет, Гродно, Беларусь*

**Реферат.** В статье изложены результаты применения антилейкотриенового препарата монтелукаст в лечении аллергического ринита у детей, страдающих бронхиальной астмой. Установлена клиническая эффективность лекарственного средства в виде положительного влияния на некоторые симптомы аллергического ринита, хорошая переносимость и отсутствие побочных эффектов.

**Ключевые слова:** дети, бронхиальная астма, аллергический ринит, антилейкотриеновые лекарственные средства.

**Введение.** Аллергический ринит (АР) является наиболее распространенным аллергическим и одним из самых распространенных хронических заболеваний. Он затрагивает приблизительно 25–30% населения и может существенно ухудшить качество жизни.

Терапия стремится ослабить клинические симптомы, предотвратить осложнения и улучшить психосоциальные и физические последствия для организма ребенка.

Лечение аллергического ринита включает в себя несколько доступных средств фармакотерапии, таких как  $\alpha$ -симпатомиметики, антихолинергические средства, стабилизаторы мембран тучных клеток, местные и системные антигистаминные лекарственные средства, местные глюкокортикостероиды, антагонисты лейкотриеновых рецепторов и моноклональные антитела. Только аллерген-специфическая иммунотерапия является единственным вариантом лечения, который вмешивается в естественный ход заболевания и способствует ликвидации аллергена. Имеющийся широкий выбор лекарственных средств создает проблему выбора наиболее подходящего фармакологического средства.

Все более популярным становится второе поколение антигистаминных средств из-за их сопоставимой эффективности, низкой частоты побочных эффектов, а также безопасности применения. Эти лекарственные средства относительно безопасны и эффективно нейтрализуют симптомы АР у детей.

По некоторым исследованиям наиболее эффективным средством для контроля симптомов АР является применение интраназальных глюкокортикостероидов. Клинические испытания продемонстрировали их большую эффективность по срав-

нению с плацебо и антигистаминными лекарственными средствами для облегчения всех назальных симптомов, особенно заложенности носа. Пациенты должны быть проинформированы, что улучшение симптомов можно ожидать после 2–4 дней применения при сезонном рините и после 2–3 недель — при круглогодичном рините. Препарат должен приниматься регулярно, а не «по требованию». Недавние исследования безопасности показали, что новые интраназальные глюкокортикостероиды улучшили профили безопасности по сравнению с более старыми и имеют минимальное неблагоприятное воздействие на рост и функции гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы у детей. Однако количество исследований, посвященных отдаленным последствиям длительного применения интраназальных глюкокортикоидов, весьма незначительно.

Альтернативными средствами для лечения АР у детей являются антилейкотриеновые лекарственные средства. Большинство исследований показали, что антагонисты лейкотриенов эффективны при лечении аллергического ринита. Антигистаминные лекарственные средства не очень эффективны в снижении заложенности носа, тогда как антилейкотриеновые лекарственные средства способны ослаблять этот симптом. Кроме того, ряд исследований демонстрирует аддитивный эффект в лечении аллергического ринита при использовании комбинации антилейкотриеновых и антигистаминных лекарственных средств.

Монтелукаст является мощным антагонистом рецепторов лейкотриенов, который применяется один раз в день, что обеспечивает клинический эффект при лечении астмы и аллергического ринита у детей и взрослых. Из-за его широкого использования существует необходимость для дальнейшего рассмотрения безопасности и переносимости монтелукаста у детей.

**Цель работы** — оценка безопасности, переносимости и эффективности применения антилейкотриенового лекарственного средства монтелукаст для купирования симптомов аллергического ринита у детей с бронхиальной астмой.

**Материал и методы.** В исследовании принимали участие 69 пациентов 8–15 лет с верифицированным диагнозом «бронхиальная астма», имеющие клинические признаки аллергического ринита. Легкой интермиттирующей или легкой персистирующей астмой страдали 49 пациентов. У них монтелукаст применялся в качестве монотерапии бронхиальной астмы и аллергического ринита. У 20 пациентов со средне-тяжелой персистирующей астмой применялась комбинированная терапия ингаляционных кортикостероидов для лечения астмы и антилейкотриенового лекарственного средства монтелукаст. Все дети получали монтелукаст в дозе 5 мг 1 раз в день. Эффективность купирования симптомов аллергического ринита, а также безопасность и переносимость оценивали на 15 и 30-й день применения средства. Оценка эффективности производилась по уменьшению выраженности клинических признаков аллергического ринита. Для этого детям предлагалось оценить степень выраженности проявлений аллергического ринита по 4 клиническим признакам (чувство щекотания, зуд в носу, чихание, заложенность носа, выделения из носа), используя субъективную шкалу, где каждый признак оценивался от 0 до 5 баллов согласно степени выраженности. Оценка проводилась до начала терапии, а также на 15 и 30-й день применения.

**Результаты и их обсуждение.** В результате 30-дневного приема монтелукаста аллергических и других побочных реакций не было выявлено ни у одного из пациентов. Препарат хорошо переносился. Также было отмечено родителями пациентов

и самими пациентами удобство приема лекарственного средства в виде жевательной таблетки 1 раз в день (таблица).

Таблица — Оценка эффективности приема лекарственного средства

Симптом	Выраженность симптома до начала лечения (баллы)	Выраженность симптома на 15-й день приема (баллы)	Выраженность симптома на 30-й день приема (баллы)
Чувство щекотания/зуд в носу	2,3	2,3	2,1
Чихание	1,9	1,8	1,9
Заложенность носа	4,3	2,8	1,7
Выделения из носа	3,8	2,9	2,3

Существенное уменьшение заложенности носа (более чем на 2 балла) на 30-й день применения монтелукаста было отмечено у 89,8% пациентов, значительное уменьшение выделений из носа отметили 60,8% детей. В то же время выраженность 2 других симптомов изменилась незначительно.

**Заключение.** Антилейкотриеновое лекарственное средство монтелукаст хорошо переносится пациентами 8–15 лет с бронхиальной астмой и аллергическим ринитом. Пациенты и их родители отмечают удобство его приема в виде жевательной таблетки 1 раз в день. Также преимуществом является то, что монтелукаст может применяться в качестве монотерапии у детей с бронхиальной астмой легкой степени тяжести в сочетании с аллергическим ринитом. Особенно антилейкотриеновое лекарственное средство монтелукаст показан детям с выраженной заложенностью носа и ринореей. Если же основными клиническими признаками аллергического ринита являются чихание и зуд в носу, то следует обратить внимание на другие современные фармакологические средства для лечения этого заболевания.

#### Литература

1. Жерносек, В.Ф. Аллергические заболевания у детей: рук. для врачей / В.Ф. Жерносек, Т.П. Дюбкова. — Минск, 2003. — 335 с.
2. Жерносек, В.Ф. Новые возможности лечения аллергического ринита / В.Ф. Жерносек // Мед. новости. — 2010. — № 10. — С. 31–35.
3. Международный консенсус в лечении аллергического ринита (Версия Европейской академии аллергологии и клинической иммунологии, 2000) // Рос. ринология. — 2000. — № 3. — С. 5–27.
4. Allergic rhinitis and its impact on asthma (ARIA) 2008 Update (in collaboration with World Health Organization, GALLEN and AllerGen) // Allergy. — 2008. — Suppl. 86. — P. 8–160.

## TREATMENT OF ALLERGIC RHINITIS IN CHILDREN WITH BRONCHIAL ASTHMA

*Volkava O.A.*

*Grodno State Medical University, Grodno, Belarus*

Results of application of the antileucotrien drug Montelukast modifiers for treatment of allergic rhinitis in children with bronchial asthma are presented in article. The clinical

efficacy of Montelukast is set as a positive effect on some of the symptoms of allergic rhinitis. Also Montelukast is well tolerated and no side effects.

**Keywords:** children, bronchial asthma, allergic rhinitis, antileucotrien drug.

Поступила 05.11.2014

## ОСОБЕННОСТИ ДИНАМИКИ ЗАБОЛЕВАЕМОСТИ, ДИАГНОСТИРОВАННОЙ В ПРЕДЫДУЩИЕ ГОДЫ, ПОДРОСТКОВОГО НАСЕЛЕНИЯ РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ

*Глинская Т.Н.<sup>1</sup>, Щавелева М.В.<sup>2</sup>*

*<sup>1</sup>РНПЦ трансфузиологии и медицинских биотехнологий, Минск;*

*<sup>2</sup>Белорусская медицинская академия последипломного образования, Минск, Беларусь*

**Реферат.** Проведен анализ динамики (1995–2012 гг.) заболеваемости, диагностированной в предыдущие годы, подросткового населения Республики Беларусь. Оценивались обобщающие среднегодовые показатели, в т. ч. по причинам, за шестилетние промежутки времени: 1995–2000, 2001–2006 и 2007–2012 гг. Установлено, что заболеваемость, диагностированная в предыдущие годы, имеет тенденцию к постоянному росту (на 1,3% ежегодно), снижение заболеваемости отмечено только для классов инфекционных и паразитарных болезней, болезней эндокринной системы и последствий травм; отсутствие динамики — для класса болезни органов дыхания. Для остальных классов динамика заболеваемости подростков не является благоприятной.

**Ключевые слова:** подростки, заболеваемость, классы болезней.

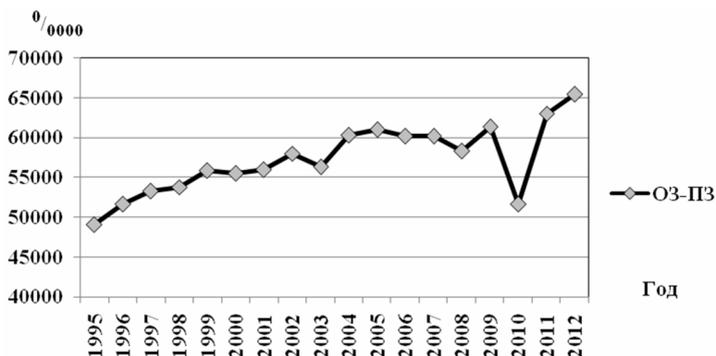
**Введение.** Состояние здоровья подросткового населения 15–17 лет является динамичным индикатором эффективности деятельности по охране здоровья детского населения 0–14 лет, медицинского и социального благополучия молодого трудоспособного населения на ближайшие годы. Большинство публикаций, посвященных анализу показателей заболеваемости подросткового населения Республики Беларусь с учетом нозологических причин, охватывает периоды времени в пределах 5–10 лет, а методологической основой исследований, как правило, служит расчет показателей динамики (темпа роста, прироста) достигнутого конечного уровня интенсивного показателя к базовому уровню начала периода наблюдения [1]. Углубленный анализ заболеваемости подростков преимущественно проводится для отдельных классов болезней или нозологических форм (новообразования, туберкулез, врожденные аномалии) либо охватывает ограниченные контингенты организованного подросткового населения [2].

**Цель работы** — анализ динамики заболеваемости, с диагнозом, установленным в предыдущие годы, подросткового населения Республики Беларусь за восемнадцатилетний период (1995–2012 гг.) с выделением трех шестилетних периодов времени и расчетом обобщающих среднегодовых показателей.

**Материал и методы.** Материалом для исследования служили данные официальной статистической отчетности о заболеваемости детского населения за период 1995–2012 гг., в т. ч. по причинам. Расчет показателей заболеваемости, диагностированной в предыдущие годы, представлен как арифметическая разница между

показателями общей и первичной заболеваемости ( $^0/0000$ ). С целью сглаживания колебаний интенсивных показателей рассчитывались обобщающие показатели — многолетние средние за шестилетние периоды времени: 1995–2000, 2001–2006 и 2007–2012 гг. Анализировались среднегодовые уровни заболеваемости, диагностированной в предыдущие годы, оценивалась их достоверность параметрическими методами (критерий Стьюдента), как и достоверность различия между аналогичными обобщающими показателями за разные периоды времени, анализировались показатели динамики. Учитывая переход в 2002 г. на Международную статистическую классификацию болезней 10-го пересмотра, для адекватности сравнения класс болезней нервной системы до 2002 г. рассматривался в совокупности с классами болезней глаза и болезней уха для всех периодов наблюдения.

**Результаты и их обсуждение.** В течение 1995–2012 гг. происходил рост интенсивных показателей первичной и общей заболеваемости подростками, преимущественно за счет случаев, регистрируемых впервые. Удельный вес случаев первичной заболеваемости в структуре общей заболеваемости составлял около 70,0%, а случаев заболеваний, выявленных в предыдущие годы, — 27,2–38,2%. Динамика заболеваемости, выявленной в предыдущие годы, представлена на рисунке.



**Рисунок — Динамика заболеваемости подросткового населения Республики Беларусь, диагностированной в предыдущие годы (ОЗ–ПЗ), в 1995–2012 гг.,  $^0/0000$**

Интенсивные уровни заболеваемости, диагностированной в предыдущие годы, изменялись в диапазоне  $49101,3 \pm 104,0 - 65424,9 \pm 149,8^0/0000$  с тенденцией к росту. Темп прироста показателя в подростковой популяции к базовому уровню 1995 г. составил в 2012 г. 33,2% ( $p < 0,05$ ), а многолетний среднегодовой показатель за 18 лет находился на уровне  $57275,3 \pm 1060,2^0/0000$ .

В таблице 1 представлены средние многолетние уровни первичной заболеваемости, общей заболеваемости, заболеваемости, диагностированной в предыдущие годы, за периоды времени 1995–2000, 2001–2006 и 2007–2012 гг.

Таблица 1 — Средние многолетние уровни первичной (ПЗ), общей заболеваемости (ОЗ) и заболеваемости, диагностированной в предыдущие годы (ОЗ–ПЗ), подросткового населения Республики Беларусь за шестилетние промежутки времени: 1995–2000, 2001–2006 и 2007–2012 гг.

Показатель, 0/0000	Годы		
	1995–2000	2001–2006	2007–2012
ПЗ, М±m	94107,1±2170,1*	102730,6±4070,8*	138605,5±3873,2*
ОЗ, М±m	147292,4±2693,2*	161368,5±4853,7*	198608,1±5012,6*
ОЗ–ПЗ, М±m	53185,3±1128,9*	58637,9±971,3*	60002,6±2128,5*

Примечание —  $p < 0,05$ .

Если на отрезке между первым и вторым шестилетиями темп прироста показателей заболеваемости подростков был незначительным (около 10,0%), то в последующем (за двенадцатилетний период) он стал более значимым и для первичной заболеваемости, и для общей заболеваемости (соответственно 47,3 ( $p < 0,05$ ) и 34,9% ( $p < 0,05$ )), сохранив направленность изменений для заболеваемости, диагностированной в предыдущие годы (соответственно 10,3 и 12,8%,  $p < 0,05$ ). В течение 1995–2012 гг. происходил рост общей заболеваемости преимущественно за счет первичных случаев, особенно значимо в последнее шестилетие (2007–2012 гг.). Одновременно происходил равномерный рост уровня заболеваемости, диагностированной в предыдущие годы, с ежегодным темпом прироста около 1,3%. Средние многолетние показатели заболеваемости подростков, диагностированной в предыдущие годы, включая разбивку по классам болезней, представлены в таблице 2.

Таблица 2 — Средние многолетние уровни заболеваемости, диагностированной в предыдущие годы (ОЗ–ПЗ), подросткового населения Республики Беларусь за шестилетние промежутки времени: 1995–2000, 2001–2006 и 2007–2012 гг.

Причины заболеваемости, диагностированной в предыдущие годы (классы болезней)	Годы		
	1995–2000	2001–2006	2007–2012
Все классы	53185,3±1128,9*	58637,9±971,3*	60002,6±2128,5*
Инфекционные и паразитарные болезни	892,8±58,6*	610,1±32,9*	498,6±76,1*
Новообразования	208,4±31,6*	306,6±8,0*	398,9±13,2*
Болезни крови	151,9±4,8*	168,9±2,6*	232,0±16,7*
Болезни эндокринной системы	4728,1±199,1*	5123,3±355,0*	4540,1±146,5*
Психические расстройства	5454,6±60,1*	6694,7±277,8*	7096,2±145,3*
Болезни нервной системы и органов чувств	16148,2±274,3*	14901,8±278,8*	15650,7±799,0*
Болезни системы кровообращения	2678,6±185,6*	3940,0±83,0*	3653,7±96,6*

Причины заболеваемости, диагностированной в предыдущие годы (классы болезней)	Годы		
	1995–2000	2001–2006	2007–2012
Болезни органов дыхания	5137,7±211,3*	6556,3±525,1*	5296,4±174,6*
Болезни органов пищеварения	9117,7±108,7*	9658,5±378,3*	9887,4±276,2*
Болезни кожи и подкожной клетчатки	1228,8±179,2*	1438,4±155,0*	1846,3±73,1*
Болезни костно-мышечной системы	3452,4±376,6*	4520,6±128,0*	5923,8±260,0*
Болезни мочеполовой системы	2414,9±126,7*	2747,2±52,8*	2784,7±161,4*
Беременность, роды и послеродовой период	15,9±2,2*	53,3±9,9*	41,8±6,1*
Врожденные anomalies	1021,7±54,1*	1220,1±80,4*	2006,0±141,9*
Симптомы, признаки и отклонения от нормы	270,7±44,3*	423,1±63,7*	801,9±48,7*
Травмы, отравления	106,3±24,8*	144,3±10,6*	81,2±8,8*

Примечание —  $p < 0,05$ .

Анализ показал, что лидирующей причиной такой заболеваемости является совокупность классов болезней нервной системы и органов чувств (около 25,4–30,4% от общего числа случаев ранее диагностированных заболеваний), динамика показателя практически отсутствовала (темп прироста по отношению к первому временному периоду составил в 2007–2012 гг. 3,1%).

На 2-м месте в течение всего периода наблюдения находился класс болезней органов пищеварения с уровнем значений около 9000–10000 случаев на 100 тыс. подросткового населения (16,0–17,0% в структуре). Динамика показателя характеризовалась незначительным положительным темпом прироста (соответственно 5,9 и 8,4% по отношению второго периода наблюдения и третьего периода наблюдения к базовому уровню).

На 3-м месте находился класс психических расстройств с выраженной тенденцией к росту показателей заболеваемости. В структуре заболеваний, диагностированных в предыдущие годы, данный класс составлял около 10,0–12,0% случаев, при этом рост интенсивного показателя по отношению к базовому уровню произошел за первое десятилетие на 22,7% ( $p < 0,05$ ), а за двенадцатилетний период — на 30,1% ( $p < 0,05$ ). Рейтинг перечисленных выше причин не менялся в течение анализируемого периода.

Места с 4-го по 6-е в начале периода наблюдения последовательно занимали болезни органов дыхания (10,0–11,0% в структуре); болезни эндокринной системы (около 9,0%); болезни костно-мышечной системы (6,5–7,7%). В течение периода наблюдения, особенно за 2007–2012 гг., произошел значимый рост интенсивного уровня заболеваемости болезнями костно-мышечной системы (более чем на

70,0%,  $p < 0,05$ ), отмечалось незначительное снижение показателя заболеваемости эндокринной патологией (темпы прироста  $-4,0\%$ ), на фоне практического отсутствия динамики заболеваемости болезнями органов дыхания (темпы прироста  $+2,9\%$ ). Перечисленные изменения обусловили рост рейтинговой значимости класса болезней костно-мышечной системы (на 2 позиции; в итоге — 4-е место) и снижение на одну позицию рейтинга двух других причин.

Далее следовали болезни системы кровообращения (7-е место —  $5,0\text{--}6,0\%$  в структуре), заболеваемость которыми имела выраженную тенденцию к росту: соответственно на  $47,1\%$  ( $p < 0,05$ ) в течение шестилетнего периода наблюдения и на  $36,4\%$  ( $p < 0,05$ ) в течение двенадцатилетнего периода. На 8-м месте среди причин заболеваемости подростков, диагностированной в предыдущие годы, находился класс болезней мочеполовой системы (около  $4,5\%$  всех случаев заболеваемости), темпы прироста для данного показателя характеризовались умеренными значениями по отношению к базовому уровню (соответственно  $13,8$  и  $15,3\%$ ). Болезни кожи и подкожной клетчатки занимали 9-е место в течение двух первых шестилетий ( $2,3\text{--}2,5\%$  в структуре заболеваемости). В течение всего периода наблюдения произошел рост интенсивного уровня показателя на  $50,3\%$ , или до значения  $1846,3^{0/0000}$  ( $p < 0,05$ ), однако более значимый рост уровня заболеваемости, регистрируемой по классу врожденные аномалии, привел к снижению рейтингового значения (в 2007–2012 гг. — 10-е место). Класс врожденных аномалий занимал 10-е место в рейтинге в течение двух первых шестилетних периодов наблюдения (около  $2,0\%$  в структуре анализируемой заболеваемости). На завершающем этапе (2007–2012 гг.) среднегодовое значение показателя достигло уровня  $2006,0^{0/0000}$  (или  $3,3\%$  в структуре с темпом прироста более  $90,0\%$ ,  $p < 0,05$ ), что обусловило рост рейтингового значения на одну позицию (9-е место). Данный факт, вероятно, связан с улучшением качества диагностики и оказания медицинской помощи детям при врожденной и наследственной патологии и одновременно свидетельствует о росте частоты врожденной патологии в популяции.

В качестве замыкающих рейтинг (11–16-е места) причин заболеваемости, диагностированной в предыдущие годы, для подросткового населения последовательно выступают следующие классы болезней: инфекционные и паразитарные болезни (с отрицательным темпом прироста за 12 лет наблюдения  $-44,2\%$ ,  $p < 0,05$ ); симптомы, признаки и отклонения от нормы (трехкратный рост за весь период наблюдения,  $p < 0,05$ ); новообразования (двукратный рост за тот же период времени,  $p < 0,05$ ); болезни крови; последствия травм; беременность, роды и послеродовый период (в первое шестилетие рост показателя в  $3,5$  раза, за двенадцатилетний период — в  $2,6$  раза,  $p < 0,05$ ). Отмечено снижение интенсивного уровня и рейтинговой значимости для класса инфекционные болезни (на 1 позицию) и рост рейтингового значения для класса симптомы, признаки и отклонения от нормы.

**Заключение.** Случаи заболеваний, выявленные в предыдущие годы, составляют в структуре общей заболеваемости подростков Республики Беларусь  $27,2\text{--}38,2\%$ . Ведущими причинами такой заболеваемости на протяжении всего 18-летнего периода наблюдения являются совокупность классов болезней нервной системы и органов чувств (с крайне незначительной положительной динамикой), болезни органов пищеварения, психические расстройства. На долю указанных классов приходится до  $57,8\%$  всех случаев заболеваний, диагностированных в предыдущие годы.

Установлено, что в течение всего периода наблюдения для подросткового населения был характерен рост заболеваемости, диагностированной в предыдущие годы. Наиболее значимый вклад за двенадцатилетний период в этот процесс внесли следующие причины с максимальными значениями абсолютного прироста среднегодовых величин: болезни костно-мышечной системы (+2471,4<sup>0</sup>/0000); психические расстройства (+1641,6<sup>0</sup>/0000); врожденные аномалии (+984,3<sup>0</sup>/0000); болезни системы кровообращения (+984,3<sup>0</sup>/0000); болезни органов пищеварения (+769,7<sup>0</sup>/0000); болезни кожи (+617,5<sup>0</sup>/0000); симптомы, признаки (+531,2<sup>0</sup>/0000); болезни мочеполовой системы (+369,8<sup>0</sup>/0000). При этом темп прироста для большинства перечисленных причин составил более +30,0%, за исключением болезней органов пищеварения (+8,4%) и болезней мочеполовой системы (+15,3%).

Сохраняет свою значимость без достоверной динамики класс болезней органов дыхания (5-е место в рейтинге причин).

Для классов новообразования; беременность, роды и послеродовый период были установлены негативные достоверные изменения в динамике показателей заболеваемости, диагностированной в предыдущие годы.

Положительная динамика (снижение заболеваемости) была отмечена для класса инфекционные и паразитарные болезни (отрицательный темп прироста -44,2%,  $p < 0,05$ ), болезней эндокринной системы (-4,0%), последствий травм (-23,6%).

Полученные результаты создают основу для последующего анализа и выявления истинных причин как отрицательных, так и позитивных тенденций и закономерностей динамики показателей заболеваемости подростков, что в свою очередь позволит предложить эффективные меры, направленные на улучшение здоровья данной группы населения.

#### Литература

1. Антипова, С.И. Анализ заболеваемости и смертности подростков Республики Беларусь в 2005–2009 гг. / С.И. Антипова, И.И. Савина // *Вопр. организации и информатизации здравоохранения*. — 2010. — № 4. — С. 42–57.

2. Мохорт, Т.В. Количественный анализ заболеваемости сахарным диабетом (тип 1) детского и подросткового населения г. Минска (1995–2005 гг.) / Т.В. Мохорт, Р.А. Дудинская, М.А. Канина // *Воен. медицина*. — 2008. — № 1. — С. 42–44.

### PARCULARITIES OF THE DYNAMICS OF ADOLESCENT MORBIDITY CASES DIAGNOSED IN PREVIOUS YEARS IN THE REPUBLIC OF BELARUS

*Glinskaya T.N.<sup>1</sup>, Schaveleva M.V.<sup>2</sup>*

<sup>1</sup>*The Republican Scientific and Practical Centre of Transfusiology and Medical Biotechnologies, Minsk;*

<sup>2</sup>*Belarusian Medical Academy of Postgraduate Education, Minsk, Belarus*

The data about the adolescent morbidity cases diagnosed in previous years in the Republic of Belarus were analyzed in dynamics for 1995–2012.

Average morbidity values for six-year time periods: 1995–2000; 2001–2006; 2007–2012, including the morbidity reasons (class of the diseases) have been estimated. A growing tendency in the adolescent morbidity diagnosed in previous years has been established (1.3% annually).

Positive changes in the morbidity were caused by three reasons: certain infectious and parasitic diseases; endocrine, nutritional and metabolic diseases and injuries; poisoning and certain other consequences of external causes. No dynamics in the morbidity dynamics in case of the respiratory system diseases has been revealed. Dynamics of the morbidity diagnosed in previous years and caused by other reasons wasn't positive.

**Keywords:** adolescences, morbidity, disease classes.

Поступила 17.09.2014

## БИОХИМИЧЕСКИЕ ПОКАЗАТЕЛИ В ДИАГНОСТИКЕ НЕОНАТАЛЬНЫХ ЖЕЛТУХ У НЕДОНОШЕННЫХ НОВОРОЖДЕННЫХ

*Гнедько Т.В., Капура Н.Г.*

*РНПЦ «Мать и дитя», Минск, Беларусь*

**Реферат.** Изучен комплекс биохимических констант крови у недоношенных новорожденных с патологической желтухой в динамике раннего неонатального периода. Определение дополнительных биохимических констант крови у младенцев при патологических желтухах (щелочная фосфатаза,  $\gamma$ -глутамилтранспептидаза,  $\alpha$  гидроксibuтиратдегидрогеназа, HDL-холестерин, LDL-холестерин, триглицериды) показало их диагностическую значимость при установлении причин неонатальных желтух, имеющих значение при медикаментозном лечении и фототерапии.

**Ключевые слова:** новорожденные, желтуха, биохимические показатели, диагностика.

**Введение.** В последние годы отмечается рост желтух в структуре неонатальной заболеваемости. В связи с этим они представляют важную диагностическую и педиатрическую проблему.

Появление желтухи у новорожденных, в основе которой лежит нарушение метаболизма билирубина, сопровождается клиническое течение многих заболеваний перинатального периода. У доношенных новорожденных видимая желтуха развивается при уровне билирубина около 75–85 мкмоль/л, а у недоношенных и маловесных к сроку гестации — 95–120 мкмоль/л, что связано с меньшей толщиной выраженности подкожно-жировой клетчатки [1, 2].

По мнению Г.М. Дементьевой и Ю.Е. Вельтищева, критическими уровнями билирубина являются 170 мкмоль/л для недоношенных и 306 мкмоль/л — для доношенных новорожденных [3].

Основной причиной гиперпродукции билирубина у новорожденных является гемолиз сенсибилизированных или генетически неполноценных эритроцитов. К негемолитическим причинам гиперпродукции билирубина следует отнести выраженную неонатальную полицитемию и холестаза [4].

В клинических протоколах диагностики, реанимации и интенсивной терапии в неонатологии, утвержденных приказом Министерства здравоохранения Республики Беларусь 28.01.2011 № 81, для диагностики гемолитической болезни новорожденного (P55) и неонатальной желтухи, обусловленной другими и неуточненными причинами (P59), в объем обязательного обследования включено биохимическое исследование крови с определением концентрации общего белка и белковых

фракций, глюкозы, мочевины, креатинина, С-реактивного белка, общего билирубина, связанного билирубина, натрия, калия, хлора, кальция, аспаратаминотрансферазы (АсАТ), аланинаминотрансферазы (АлАТ), щелочной фосфатазы (ЩФ), а также расчет почасового прироста билирубина.

Вместе с тем большое диагностическое значение имеет определение других биохимических показателей, характеризующих состояние функции печени. К ним относятся  $\gamma$ -глутамилтранспептидаза ( $\gamma$ -ГТТ),  $\alpha$ -гидроксибутиратдегидрогеназа ( $\alpha$ -ГБДГ), HDL-холестерин (липопротеиды высокой плотности), LDL-холестерин (липопротеиды низкой плотности) и триглицериды [5].

**Цель работы** — определение информативности дополнительных биохимических показателей при диагностике неонатальной желтухи у недоношенных детей.

**Материал и методы.** Обследовано 67 недоношенных младенцев с неонатальной желтухой, находившихся на лечении в Республиканском научно-практическом центре «Мать и дитя». Они были разделены на 2 группы.

Первую группу (1) составили 40 новорожденных с патологической желтухой и уровнем билирубинемии более 171 мкмоль/л на 3–4-е сут жизни. В данную группу не включались дети с желтухой, обусловленной изоиммунизацией.

Вторую группу (2) (группу сравнения) составили 27 недоношенных новорожденных с физиологическим уровнем билирубинемии менее 171 мкмоль/л на 3–4-е сут жизни ( $139,51 \pm 1,71$  мкмоль/л).

Изучали течение неонатального периода, структуру заболеваний у обследованных детей, проанализирована длительность течения желтухи, комплекс биохимических показателей в динамике неонатального периода (на 1, 3–4 и 5–7-е сут жизни).

По разработанному протоколу комплексного обследования детей с неонатальными желтухами были определены дополнительные биохимические показатели для оценки печеночной функции: лактатдегидрогеназа (ЛДГ), щелочная фосфатаза (ЩФ),  $\gamma$ -глутамилтранспептидаза (ГТТ),  $\alpha$ -гидроксибутиратдегидрогеназа ( $\alpha$ -ГБДГ), холестерин, липопротеиды высокой плотности (ЛПВП), липопротеиды низкой плотности (ЛПНП), триглицериды. Определение биохимических показателей проводили турбидиметрическим методом на аппарате «Hitachi-911» (Германия–Япония) наборами фирмы «Springeact» и др.

Результаты обследования обработаны при помощи программного обеспечения Windows, Excel. Оценка статистической достоверности различий средних величин определялась по критерию Стьюдента, различия считались статистически значимыми при  $p < 0,05$ .

**Результаты и их обсуждение.** Все дети с патологической желтухой родились от матерей с отягощенным соматическим или акушерско-гинекологическим анамнезом.

Гестационный возраст, антропометрические показатели и оценка по шкале Апгар обследованных детей представлены в таблице 1.

Сравнительный анализ между группами показал, что гестационный возраст детей в обследованных группах не имел достоверных различий. По другим параметрам физического развития достоверных различий между группами также не отмечено.

Таблица 1 — Сравнительная характеристика обследованных новорожденных с неонатальными желтухами (M±m)

Показатель	Группа 1 (n = 40)	Группа 2 (n = 27)
Гестационный возраст, нед.	35,10±0,49	34,7±0,4
Масса тела при рождении, г	2560,50±126,96	2224,4±133,3
Длина тела, см	44,60±0,83	44,4±0,7
Апгар на 1-й мин жизни	7,23±0,23	7,0±0,2
Апгар на 5-й мин жизни	8,11±0,08	8,0±0,1

Основным диагнозом у обследованных детей с патологической желтухой была внутриутробная инфекция (35,0%) и врожденная пневмония (30,0%). Неонатальная желтуха была установлена в качестве основного диагноза только у 14 младенцев (35%), а в каждом третьем случае (30%) — в качестве осложнения.

У детей группы сравнения также имела место врожденная инфекция: ВУИ БДУ — 18,5%, катаральный омфалит — 25,9%, врожденная пневмония — 22,2%. Кроме того, в 3-х случаях основным диагнозом была острая респираторная вирусная инфекция и еще в 3-х случаях — респираторный дистресс-синдром (РДС). Желтуха у детей этой группы была отмечена как сопутствующий диагноз.

Сроки появления желтухи у новорожденных обследованных групп отмечены на 3-и сут жизни и не имели достоверных различий (3,03±0,11 и 2,9±0,1), однако ее продолжительность в группах была различной. Длительность желтухи в группе с патологической желтухой (14,53±0,77 сут) имела достоверные различия с группой сравнения (8,7±0,50 сут, P<0,001). Кроме того, в группе с патологической желтухой установлены достоверно более поздние сроки исчезновения желтухи (17,50±1,03 и 10,3±0,5 сут, P<0,001).

Кроме клинических симптомов отмечалась динамика уровня билирубина и его фракций по результатам биохимического анализа крови. При оценке печеночной функции были определены дополнительные биохимические константы крови у обследованных детей в динамике раннего неонатального периода. Данные представлены в таблицах 2, 3.

При исследовании биохимических параметров крови у обследованных детей 1-й группы уровень общего белка и альбумина в течение раннего неонатального периода соответствовал возрасту. На 3–4-е сут содержание общего и непрямого билирубина значительно повысилось (P<0,001) и было существенно выше нормы, но максимальный показатель отмечен на 5–7-е сут (231,66±8,82 ммоль/л). Показатель прямого билирубина в динамике также достоверно увеличился к 5–7-м сут (P<0,01). Активность АЛТ и АСТ была в пределах нормативных показателей. Уровень ЛДГ на 3-и сут значительно повысился (P<0,001) и превышал нормативный показатель, однако к 5–7-м сут возвратился к норме. Вместе с тем на протяжении анализируемого периода повысился уровень ГГТ и ГБДГ (P<0,001), который значительно превышал норму. Концентрация ЩФ в динамике достоверно увеличилась (P<0,001), но не превышала возрастную норму. Вместе с тем к 5–7-м сут жизни отмечен повышенный уровень триглицеридов (0,93±0,03 ммоль/л, P<0,001), а показатели холестерина, ЛПВП и ЛПНП также существенно повысились (P<0,001), однако не превышали нормативных.

Таблица 2 — Биохимические показатели крови у обследованных детей с патологической желтухой в динамике раннего неонатального периода

Показатели	Группа 1 (n = 40)			
	1-е сут	3–4-е сут	5–7-е сут	P
Общий белок, г/л	47,05±1,65	48,37±1,29	51,34±1,07	P <sub>2-4</sub> <0,05
Альбумин, г/л	31,64±1,33	28,71±0,91	28,57±0,41	P <sub>2-4</sub> <0,05
Общий билирубин, мкмоль/л	41,44±2,48	197,53±10,02	231,66±8,82	P <sub>2-3</sub> <0,001 P <sub>3-4</sub> <0,001
Непрямой билирубин, мкмоль/л	29,22±1,82	179,51±11,34	203,67±5,54	P <sub>2-3</sub> <0,001
Прямой билирубин, мкмоль/л	12,75±1,06	15,41±1,66	22,18±3,30	P <sub>2-4</sub> <0,01
АЛТ, МЕ/л	16,34±2,62	26,30±2,70	15,87±0,79	P <sub>2-3</sub> <0,01
АСТ, МЕ/л	49,89±5,63	52,72±4,07	46,34±4,10	P <sub>2-3</sub> >0,05
ЛДГ, МЕ/л	894,14±36,81	1341,55±50,63	997,75±35,33	P <sub>2-3</sub> <0,001
Амилаза, МЕ/л	4,18±0,84	5,27±0,50	5,40±0,34	P <sub>2-3</sub> >0,05
ЩФ, МЕ/л	173,05±8,98	343,78±50,06	420,02±57,14	P <sub>2-4</sub> <0,001
ГГТ, МЕ/л	110,40±2,28	157,88±11,23	191,15±15,59	P <sub>2-4</sub> <0,001
ГБДГ, МЕ/л	424,48±30,91	573,62±31,93	591,13±31,31	P <sub>2-4</sub> <0,001
Триглицериды, ммоль/л	0,63±0,01	0,61±0,07	0,93±0,03	P <sub>2-4</sub> <0,001
Холестерин, ммоль/л	2,05±0,18	2,05±0,18	2,92±0,09	P <sub>2-4</sub> <0,001
ЛПВП, ммоль/л	0,90±0,08	0,82±0,04	1,17±0,08	P <sub>2-4</sub> <0,001
ЛПНП, ммоль/л	0,95±0,09	0,98±0,04	1,70±0,05	P <sub>2-4</sub> <0,001

Таким образом, отмеченное повышение прямой фракции билирубина, уровня ЩФ, а также ферментов печени (ЛДГ, ГГТ, ГБДГ), показателя триглицеридов и нормальные концентрации альбумина свидетельствуют в пользу неонатальной желтухи, обусловленной холестаазом.

Наиболее частой причиной нарушения оттока желчи у новорожденных является несоответствие между повышенной продукцией билирубина и ограниченной способностью к его выведению из организма вследствие незрелости ферментных систем печени и низкой холикинетической активности.

При анализе основных биохимических параметров крови в группе сравнения (таблица 3) уровень общего белка и альбумина соответствовал норме. Достоверное повышение уровня как общего (P<0,001), так и непрямого билирубина (P<0,001) в динамике отмечено только до показателя физиологической нормы (139,51±1,71 ммоль/л). Уровень прямого билирубина в динамике, напротив, продолжал достоверно снижаться (P<0,05; P<0,01). Показатели ферментов печени (АЛТ, АСТ, ЛДГ, ЩФ, амилазы), а также определяемых дополнительных констант соответствовали нормативным, а в динамике отмечалось их снижение.

При сравнительном анализе биохимических показателей крови между группами установлено (таблица 3), что на 1-е сут жизни в обеих группах уровень общего бел-

ка, альбумина, ферментов печени (АЛТ, АСТ, ЛДГ, амилазы, ЩФ), а также определяемых дополнительных биохимических констант соответствовали нормативным.

Таблица 3 — Биохимические показатели крови у обследованных детей группы сравнения в динамике раннего неонатального периода

Показатели	Группа 2 (n = 27)			
	1-е сут	3–4-е сут	5–7-е сут	P
Общий белок, г/л	44,32±0,94	46,67±1,53	50,12±0,99	P <sub>2-4</sub> <0,001 P <sub>3-4</sub> <0,001
Альбумин, г/л	30,58±0,52	27,72±1,21	31,86±1,09**	P <sub>2-3</sub> <0,05
Общий билирубин, мкмоль/л	36,92±2,71	125,95±6,63***	139,51±1,71***	P <sub>2-3</sub> <0,001 P <sub>3-4</sub> <0,05
Непрямой билирубин, мкмоль/л	26,95±3,26	118,87±5,33***	123,86±9,11***	P <sub>2-3</sub> <0,001 P <sub>3-4</sub> <0,001
Прямой билирубин, мкмоль/л	10,12±0,75	9,67±0,56**	8,48±0,11***	P <sub>2-4</sub> <0,05
АЛТ, МЕ/л	8,49±1,43	13,49±2,81***	6,50±1,02***	P <sub>3-4</sub> <0,02
АСТ, МЕ/л	51,29±6,69	54,30±5,94*	30,80±2,80**	P <sub>3-4</sub> <0,001
ЛДГ, МЕ/л	860,68±43,83	780,17±41,05***	529,50±30,83***	P <sub>3-4</sub> <0,001
Амилаза, МЕ/л	5,50±0,77	4,10±0,93	3,6±0,30***	P <sub>2-4</sub> <0,05
ЩФ, МЕ/л	196,72±8,78	151,60±16,99***	113,30±19,77***	P <sub>2-3</sub> <0,01
ГГТ, МЕ/л	130,60±2,93	59,05±3,55***	63,60±5,83***	P <sub>2-3</sub> <0,01
ГБДГ, МЕ/л	390,05±10,85	397,10±5,0***	268,55±56,02***	P <sub>3-4</sub> <0,05
Триглицериды, ммоль/л	0,55±0,02	0,50±0,03	0,25±0,05***	P <sub>3-4</sub> <0,001
Холестерин, ммоль/л	1,75±0,02	1,82±0,09***	2,37±0,44	P <sub>3-4</sub> >0,05
ЛПВП, ммоль/л	1,10±0,03	0,90±0,10	1,05±0,02	P <sub>2-3</sub> >0,05
ЛПНП, ммоль/л	0,70±0,03	0,70±0,03***	1,55±0,35	P <sub>3-4</sub> <0,02

Примечание — Достоверность различий в сравнении с 1-й группой: \*P<0,05; \*\*P<0,01; \*\*\*P<0,001.

На 3–4-е сут жизни статистически достоверные различия с группой сравнения выявлены по общему, прямому и непрямому билируину (P<0,01; P<0,001), ЛДГ и ЩФ (P<0,001), ГГТ и ГБДГ (P<0,001). Кроме того, показатели холестерина и ЛПНП в группе с патологической желтухой были значительно выше, чем в группе сравнения (P<0,001).

На 5–7-е сут жизни достоверные различия показателей с группой сравнения отмечены по уровню альбумина в сторону уменьшения (P<0,01), а по уровню общего билирубина — в сторону значительного превышения (P<0,001) в группе патологических желтух. Существенные различия получены и по уровню прямого билирубина (22,18±3,30 против 8,48±0,11 мкмоль/л, P<0,001). Кроме того, в группе патоло-

гических желтух на 5–7-е сут уровни ферментов печени (АЛТ, АСТ, ЛДГ, ЩФ, ГГТ, ГБДГ) и триглицеридов были значительно выше, чем в группе сравнения.

Исследования показали, что нарушения билирубинового обмена у недоношенных детей с патологической желтухой сопровождались существенными изменениями других биохимических констант.

При индивидуальном анализе в группе патологической желтухи в большинстве случаев отмечен повышенный уровень ферментов  $\gamma$ -ГГТ 14 (35%) и ЛДГ 10 (20%). Повышение уровня  $\alpha$ -ГБДГ отмечено у 7 пациентов (17,5%), триглицеридов и ЩФ по 5 случаев (12,5%) и в единичных случаях — амилазы и ЛПНП (7,5%). В то же время в 6 (15%) случаях наблюдалось умеренное повышение АЛТ и АСТ. Очевидно, повышение ферментов ЩФ,  $\gamma$ -ГГТ, ГБДГ, триглицеридов и умеренное повышение ферментов АЛТ и АСТ наблюдалось в случаях, связанных с холестазом, синдромом сгущения желчи.

Таким образом, изучение дополнительных биохимических констант у младенцев с неонатальной желтухой показало их диагностическую значимость, как в плане обследования, так и установления причин неонатальной желтухи. Разные причины неонатальных желтух требуют дифференцированного подхода при комплексном лечении.

#### **Выводы:**

1. Наибольшая длительность желтухи отмечалась у недоношенных детей с патологической желтухой ( $14,53 \pm 0,77$  против  $8,7 \pm 0,50$  сут в группе сравнения).

2. При развитии патологической гипербилирубинемии у недоношенных детей наряду с повышением уровня общего и прямого билирубина в крови выявлено увеличение содержания ЛДГ и ГБДГ с 3-х сут жизни.

3. Биохимические показатели в динамике раннего неонатального периода у детей с патологической желтухой характеризовались существенным повышением уровня, как непрямого, так и прямого билирубина, и ферментов печени, таких как ЛДГ, ЩФ, ГГТ и ГБДГ, а также показателя триглицеридов.

4. Изучение дополнительных биохимических констант рекомендовано для оптимизации плана обследования при установлении причин развития неонатальной желтухи и проведении комплексного лечения.

#### **Литература**

1. Анастасевич, Л.А. Желтухи у новорожденных / Л.А. Анастасевич, Л.В. Симонова // Леч. врач. — 2006. — №10. — С. 66–71.
2. Орехов, К.В. Внутриутробные инфекции и патология новорожденных / К.В. Орехов. — М.: Медпрактика-М, 2002. — 252 с.
3. Дементьева, Г.М. Профилактика нарушений адаптации и болезней новорожденных / Г.М. Дементьева, Ю.Е. Вельтищев. — М., 2003. — 75 с.
4. Fischler, B. Aetiological factors in neonatal cholestasis / B. Fischler, N. Papadogiannakis, A. Nemeth // Acta Paediatr. — 2001. — Vol. 90, № 1. — P. 88–92.
5. Камышников, В.С. Справочник по клинико-биохимической лабораторной диагностике: в 2 т. / В.С. Камышников. — Минск: Беларусь, 2002. — Т. 1. — С. 446–490.

## BIOCHEMICAL PARAMETERS IN THE DIAGNOSIS NEONATAL JAUNDICE IN PREMATURE INFANTS

*Hnedzko T.V., Kapura N.G.*

*The Republican Scientific Practical Centre "Mother and Child", Minsk, Belarus*

The complex of biochemical constants of blood in preterm infants with pathological jaundice in the dynamics of the early neonatal period. Identification of additional biochemical constants of blood in babies with pathologic jaundice (alkaline phosphatase,  $\gamma$ -glutamyltranspeptidase,  $\alpha$ -hydroxybutyrate dehydrogenase, HDL-cholesterol, LDL-cholesterol, triglycerides) showed their diagnostic value in determining the causes of neonatal jaundice that are important in the conduct of treatment as medical, and phototherapy.

**Keywords:** newborns, jaundice, biochemical parameters, diagnostics.

Поступила 19.09.2014

## ВЛИЯНИЕ ШУМОВОГО ДАВЛЕНИЯ НА НОВОРОЖДЕННЫХ В УСЛОВИЯХ СТАЦИОНАРНОГО ВЫХАЖИВАНИЯ

*Гнедько Т.В., Паюк И.И., Берестень С.А.*

*РНПЦ «Мать и дитя», Минск, Беларусь*

**Реферат.** Проанализированы научные публикации по влиянию шумового давления на пациентов в условиях функционирования специализированных неонатальных отделений перинатального центра. Установлено, что суммарный уровень шумового давления при использовании медицинского оборудования для мониторинга и протезирования функций жизнеобеспечения может превышать допустимый диапазон звукового сигнала в 50–60 дБ.

**Ключевые слова:** новорожденные дети, шум, шумовое давление.

**Введение.** Система мать–плод во время беременности подвергается непрерывному воздействию разнообразных факторов окружающей среды. Под их влиянием изменяется течение физиологических взаимоотношений между материнским организмом и плодом, в результате чего в ряде случаев возникают различные формы патологии. Нарушение развития плода в основном зависит от срока беременности с момента воздействия повреждающего агента и его концентрации в организме [1–5].

**Цель работы** — анализ научных публикаций по исследованию влияния уровня шумового давления на организм новорожденного, оценка уровня шумового давления в условиях функционирования специализированных неонатальных отделений перинатального центра.

**Результаты и их обсуждение.** Одним из вредных факторов окружающей среды является шум — беспорядочное сочетание различных по силе и частоте звуков. Источником шума является любой процесс, вызывающий местное изменение давления или механические колебания в твердых, жидких или газообразных средах. Действие его на организм новорожденного связано главным образом с применением нового высокотехнологического оборудования. Источниками шума могут быть компрессоры, аппараты искусственной вентиляции легких, инкубаторы для выха-

живания новорожденных, системы мониторинга, аппараты для фототерапии, установки, имеющие движущиеся детали. Кроме того, за последние годы в связи со значительным развитием городского транспорта возросла интенсивность шума и в быту, поэтому как неблагоприятный фактор он приобрел большое социальное значение [6–10].

Шум имеет определенную частоту, или спектр, выражаемый в герцах, и интенсивность — уровень звукового давления, измеряемый в децибелах. Для человека область слышимых звуков определяется в интервале от 16 до 20000 Гц. Наиболее чувствителен слуховой анализатор к восприятию звуков частотой 1000–3000 Гц (речевая зона) [11–13].

Измерение, анализ и регистрация спектра шума производятся специальными (шумомерами) и вспомогательными приборами (самописцы уровней шума, магнитофон, осциллограф, анализаторы статистического распределения, дозиметры и др.). Поскольку ухо менее чувствительно к низким и более чувствительно к высоким частотам, для получения показаний, соответствующих восприятию человека, в шумомерах используют систему скорректированных частотных характеристик [14].

Нормируемыми параметрами шума являются уровни звукового давления в октавных полосах со среднегеометрическими частотами 63, 125, 250, 500, 1000, 2000, 4000 и 8000 Гц и эквивалентный (по энергии) уровень звука в децибелах (шкала А). Допустимые уровни шума на рабочих местах не превышают соответственно 110, 94, 87, 81, 78, 75, 73 (дБ), а по шкале А — 80 дБ [15].

Для гигиенической оценки шум подразделяют по характеру спектра на широкополосный с непрерывным спектром шириной более одной октавы и тональный, в спектре которого имеются дискретные тона; по спектральному составу — на низкочастотный (максимум звуковой энергии приходится на частоты ниже 400 гЦ), среднечастотный (максимум звуковой энергии на частотах от 400 до 1000 гЦ) и высокочастотный (максимум звуковой энергии на частотах выше 1000 гЦ); по временным характеристикам — на постоянный (уровень звука изменяется во времени не более чем на 5 дБ по шкале А) и непостоянный. К непостоянному шуму относятся колеблющийся шум, при котором уровень звука непрерывно изменяется во времени; прерывистый шум (уровень звука остается постоянным в течение интервала длительностью 1 с и более); импульсный шум, состоящий из одного или нескольких звуковых сигналов длительностью менее 1 с [15–17].

Исходя из интенсивности шума, характера его влияния на умственный труд, внимание, работоспособность, центральную нервную систему, эмоции, выделяют несколько типов шумов.

Незаметный шум (40–45 дБ) создает ощущение полной тишины, благоприятной для умственного труда. Этот шум не утомляет. Его можно сравнить с шумом тихого радио, легкой радиомызыки в квартире, с шумовым фоном в городе ночью. Незаметный шум не превышает допустимых уровней шума для умственного труда и речевого шума, не снижает внимания, работоспособности, не оказывает вредного воздействия на центральную нервную систему, не вызывает отрицательных эмоций [11].

Тихий рабочий приятный шум (46–58 дБ) ощущается субъективно приятным. Это шум умеренного разговора. Он сам по себе также не утомляет. Его можно сравнить с шумом спокойной улицы днем, с шумной квартирой.

Громкий рабочий неприятный шум (59–65 дБ) ощущается неприятным, мешающим умственному труду, раздражающим. Это шум громкого разговора. Он заметно

утомляет. Громкий рабочий неприятный шум превышает санитарные допустимые нормы для умственного труда, снижает внимание, работоспособность, оказывает нагрузку на центральную нервную систему, вызывает неприятные эмоции.

Интенсивный анормативный шум (65–75 дБ) — это шум, неприемлемый для умственного труда. Этот шум быстро утомляет, значительно превышает санитарные нормы для умственного труда, нормы допустимых уровней речевого шума, снижает внимание, развивает утомление, оказывает значительную нагрузку на центральную нервную систему, вызывает отрицательные эмоции.

Вредный импульсный шум (76–88 дБ) — это шум крика, резкого стука, удара. По интенсивности можно сравнить с громкой музыкой в ресторане, с шумом очень большого водопада. Он в два раза громче интенсивного анормативного шума, почти в три раза громче неприятного рабочего шума, в пять раз громче приятного рабочего шума; вреден не только для умственного труда, центральной нервной системы, внимания и работоспособности, но и для слухового анализатора.

К неслышимым для нас звукам относится в числе прочих и инфразвук. Это обычный звук, но его частота менее 16 Гц. Инфразвук содержится в шуме атмосферы и моря, в земной коре при землетрясениях и различных вибрациях. Его источниками являются потоки движущегося транспорта, двигатели современных самолетов, люминесцентные лампы и многое другое. Объективно измерить уровень инфразвука можно только с помощью специальной аппаратуры. Инфразвук по праву можно отнести к тем звукам, которые мы не слышим ухом, но «слышим» всем телом.

Ритмы, характерные для большинства систем организма человека, находятся в инфразвуковом диапазоне от 0 до 16 Гц: сердце и позвоночник — 4–6 Гц, желудок — 2–3 Гц, кишечник — 2–4 Гц, почки — 6–8 Гц, вестибулярный аппарат (аппарат, который воспринимает и анализирует положение человека в пространстве) — 0,5–13 Гц. При приближении частоты звукового колебания внешних источников к частоте биоритмов того или иного органа возникает явление резонанса (усиление колебаний) или антирезонанса (подавление колебаний), что может привести к неприятным ощущениям.

Самым опасным можно считать промежуток от 6 до 9 Гц. Этот диапазон близок частоте альфа-ритмов головного мозга — 4–6 Гц. Такие электромагнитные волны возникают в период относительного покоя. При совпадении частоты инфразвука в 7 Гц с альфа-ритмом биотоков мозга любая умственная деятельность может стать невозможной. Инфразвук малой интенсивности вызывает тошноту и звон в ушах, а также ухудшение зрения и безотчетный страх. Инфразвук средней интенсивности расстраивает органы пищеварения и мозг. Инфразвук высокой интенсивности отрицательно влияет на деятельность сердца.

Кроме частоты инфразвука важен уровень звукового давления. Обычно неприятные ощущения начинаются со 120 дБ, а травмирующие — со 130 дБ. Под действием инфразвуковых колебаний изменяется кровяное давление, ритм сердечных сокращений и дыхания. При этом ухудшается настроение, появляется рассеянность, чувство тревоги и испуга. У беременной длительное воздействие инфразвука может спровоцировать угрозу прерывания беременности.

Ультразвук — это обычный звук, но более высокой частоты — от 20000 до нескольких миллиардов герц. Сегодня ультразвук широко применяется в медицине и биологии [16]. В диагностических целях используют невысокие и кратковремен-

ные дозы ультразвука, в то время как ультразвуковая хирургия использует высокие и продолжительные дозы ультразвука, которые могут вызывать перегрев тканей организма и вести к их разрушению.

Каждая беременная направляется врачом на ультразвуковое исследование. Более 30 лет применения УЗИ не выявили его возможного негативного влияния на плод.

В основу норм по шуму положены рекомендации Комитета по акустике Международной организации по стандартизации. Международными рекомендациями признано, что шум 85 дБ на частоте 1000 Гц является границей, после которой шум вреден.

Механизм действия шума на организм сложен и недостаточно изучен, особенно у новорожденных детей. Изменения, возникающие в органе слуха, некоторые исследователи объясняют травмирующим действием шума на периферический отдел слухового анализатора — внутреннее ухо. Этим же обычно объясняют первичную локализацию поражения в клетках внутренней спиральной борозды и спирального (кортиева) органа [17].

Адаптация к шуму рассматривается как защитная реакция слухового анализатора на акустический раздражитель, а утомление является предпатологическим состоянием, которое при отсутствии длительного отдыха может привести к стойкому снижению слуха. Важным диагностическим методом выявления снижения слуха считают исследование функции слухового анализатора с помощью тональной аудиометрии, которую следует проводить спустя несколько часов после прекращения действия шума.

Особое место в патологии органа слуха занимают поражения, обусловленные воздействием сверхинтенсивных шумов и звуков. Их кратковременное действие может вызвать полную гибель спирального органа и разрыв барабанной перепонки, сопровождающихся чувством заложенности и резкой болью в ушах. Исходом баротравмы нередко бывает полная потеря слуха. Функциональные нарушения деятельности нервной и сердечно-сосудистой системы развиваются при систематическом воздействии интенсивного шума, развиваются преимущественно по типу астенических реакций и астеновегетативного синдрома с явлениями сосудистой гипертензии.

При оценке длительности стационарного лечения 48 недоношенных детей в специализированных неонатальных отделениях ГУ РНПЦ «Мать и дитя» установлены средние показатели и диапазон минимального и максимального пребывания. Средний гестационный возраст обследованных младенцев составил  $Me = 28$  (26–28,6) недель, или  $Me = 196,0$  (182,0–200,7) дней. Масса тела при рождении была  $Me = 960,0$  (802,5–1200,0) г, длина —  $Me = 34,5$  (32,0–37) см, окружность головы —  $Me = 25,0$  (23,0–207,0) см. Обследованные младенцы находились в стационаре  $Me = 80,0$  (67,5–104,0) сут, из них в отделении анестезиологии, реанимации с палатами для новорожденных детей  $Me = 59,04$  (39,0–81,0) сут. Длительность ИВЛ в среднем составила  $Me = 13$  (6–30) сут. Длительность выхаживания в инкубаторе была индивидуальной и продолжалась до 35 недель постконцептуального возраста. Также в комплексном наблюдении использовалось мониторирование функций жизнеобеспечения организма с визуализацией основных показателей на мониторе.

Нами проанализированы технические характеристики медицинского оборудования, используемого в отделении анестезиологии и реанимации с палатами для новорожденных детей, в соответствии с руководствами по эксплуатации.

Аппараты искусственной вентиляции легких обеспечивали громкость звукового сигнала от 55 до 92 дБ. Уровень шума в инкубаторе составлял  $47 \pm 2$  дБ. При лече-

нии гипербилирубинемии использовался аппарат фототерапевтический, громкость сигнала которого определялась менее 20 дБ. Для мониторингования жизненно важных функций организма у новорожденных применялся монитор пациента с громкостью сигнала от 85 до 106 дБ.

**Заключение.** Суммарная шумовая нагрузка при использовании медицинского оборудования для интенсивного лечения и мониторинга состояния у новорожденного ребенка превышала нормальные допустимые пределы для физиологического созревания слухового анализатора.

### Литература

1. Алексеев, С.В. Экология человека: учебник / С.В. Алексеев, Ю.П. Пивоваров, О.И. Янушанец. — М.: Икар, 2002. — С. 12–20.
2. Румянцева, Г.И. Гигиена: учебник / Г.И.Румянцева. — М.: ГЭОТАР Медицина, 2000. — С. 10–15.
3. Гигиена и экология человека: курс лекций / Под ред. Ю.П. Пивоварова. — М.: ГОУ ВУНКЦ МЗ РФ, 2001. — С. 3–20.
4. Пивоваров, Ю.П. Гигиена и основы экологии человека: учеб. пособие / Ю.П. Пивоваров, В.В. Королик, Л.С. Зиневич. — Ростов н/Д.: Феникс, 2002. — С. 19–26.
5. Пивоваров, Ю.П. Гигиена и основы экологии человека: учебник. — 3-е изд., стер. / Ю.П. Пивоваров, В.В. Королик, Л.С. Зиневич; под ред. Ю.П. Пивоварова. — М.: Изд. центр «Академия», 2006. — С. 10–36.
6. Физические факторы. Эколого-гигиеническая оценка и контроль: руководство / Н.Ф. Измеров [и др.]. — М.: Медицина, 1999. — С. 3–15.
7. Физические факторы. Эколого-гигиеническая оценка и контроль: руководство / Н.Ф. Измеров [и др.]. — М.: Медицина, 1999. — С. 22–30.
8. Дмитриева, Т.М. Эколого-физиологическая оценка влияния реабилитирующих эффектов звуковой среды на человека / Т.М. Дмитриева, П.П. Москалионов // Вестн. РУДН. Сер. «Экология и безопасность жизнедеятельности». — 2006. — № 1 (13). — С. 64–71.
9. Москалионов, П.П. Влияние бинауральной стимуляции на психофизиологическое состояние человека / П.П. Москалионов // Актуальные проблемы экологии и природопользования системная экология и геоэкология: сб. науч. тр.: в 2 ч. — М.: Изд. дом «Энергия», 2007. — Вып. 9, ч. 1. — С. 41–44.
10. Основы физиологии человека: учебник / Н.А. Агаджанян [и др.]. — М.: РУДН, 2001. — С. 60.
11. Шишелова, Т.И. Влияние шума на организм человека / Т.И. Шишелова, Ю.С. Малыгина, Нгуен Суан Дат // Успехи современного естествознания. — 2009. — № 8. — С. 14–15.
12. Алексеев, В.Н. Воздействие шума и инфразвука на орган зрения / В.Н. Алексеев // Мед. труда и промышл. экология. — 2001. — № 6. — С. 34–38.
13. Андрианов, Ю.Н. Физиология сенсорных систем: учеб. / Под общ. ред. Я.А. Альтмана. — СПб.: Паритет, 2003. — 350 с.
14. Варганиян, И.А. Основные направления изучения эволюции слуховой системы позвоночных животных — некоторые решенные и нерешенные проблемы // Развитие научного наследия академика Л.А. Орбели. — Л.: Наука, 1982. — С. 260–278.
15. Варганиян, И.А. Физиология сенсорных систем / И.В. Варганиян. — СПб.: Лань, 1999. — 220 с.
16. Володина, Е.В. Вокальные индикаторы эмоционального состояния у млекопитающих / Е.В. Володина, И.А. Володин // Успехи современной биологии. — 2001. — Т. 121, № 2. — С. 194–203.
17. Воробьев, О.А. Авиационный шум как экологический фактор среды обитания / О.А. Воробьев, Ю.В. Крылов, В.В. Зарицкш // Медицина труда. — 1995. — № 3.1. — С. 11–13.

## EFFECTS OF NOISE PRESSURE ON NEWBORN IN THE STATIONARY

*Hnedzko T.V., Payuk I.I., Beresten S.A.*

*The Republican Scientific and Practical Centre "Mother and Child", Minsk, Belarus*

The analysis of scientific publications on the effect of sound pressure on patients with a functioning specialized neonatal departments perinatal center. It is found that the total sound pressure level when using medical equipment for monitoring and life-support functions of prosthetics may exceed the usable range of the audio signal in the 50–60 dB.

**Keywords:** newborn babies, noise, noise level.

Поступила 29.10.2014

## ЗАБОЛЕВАЕМОСТЬ ДОНОШЕННЫХ НОВОРОЖДЕННЫХ ДЕТЕЙ В РЕСПУБЛИКЕ БЕЛАРУСЬ ЗА 2002–2012 гг.

*Гнедько Т.В., Берестень С.А., Паюк И.И., Мезян С.М.*

*РНПЦ «Мать и дитя», Минск, Беларусь*

**Реферат.** Проведен эпидемиологический анализ относительных показателей заболеваемости среди доношенных новорожденных в Республике Беларусь за период 2002–2012 гг. Установлено, что в структуре ведущее место занимали отдельные состояния, возникающие в перинатальном периоде, затем врожденные аномалии и острые респираторные инфекции.

**Ключевые слова:** доношенные новорожденные, заболеваемость.

**Введение.** Охрана здоровья детей имеет особую медико-социальную значимость. Дети составляют резервный фонд населения государства, который в будущем определит уровень его социального и экономического развития. Одними из основных направлений деятельности системы здравоохранения Республики Беларусь являются государственная поддержка материнства и детства, охрана здоровья матери и ребенка. Наиболее важным критерием здоровья детского населения является уровень детской заболеваемости. Структура заболеваемости зависит от степени зрелости ребенка [1].

**Цель работы** — установление уровня заболеваемости среди доношенных детей в Республике Беларусь и его динамики показателей за период 2002–2012 гг.

**Материал и методы.** Эпидемиологический и системно-структурный анализ проведен за период 2002–2012 гг. по данным статистической формы отчетности с использованием формы № 32 «Отчет о медицинской помощи беременным, роженицам и родильницам» за 2002–2010 гг. и формы 1-помощь беременным (Минздрав) «Отчет о медицинской помощи беременным, роженицам и родильницам» за 2011–2012 гг. Структуру заболеваемости составили следующие нозологические формы заболеваний и классов по МКБ-10: острые респираторные инфекции (J00–J06; J10–J11; J20–J22), пневмония (J12–J18), инфекция кожи и подкожной клетчатки (L00–L08), врожденные аномалии (Q00–Q99), отдельные состояния, возникающие в перинатальном периоде (P00–P96), замедление роста и недостаточность питания (P05), внутричерепная родовая травма (P10; P11.0–P11.2, P11.9-часть), внутрижелудочковое и субарахноидальное кровоизлияния травматического генеза (P10.2,

P10.3), другая родовая травма (P11.3–P11.5, P11.9-часть; P13; P15), внутриматочная гипоксия и асфиксия в родах (P20, P21), синдром респираторного расстройства и другие респираторные состояния (P22.0, P22.8, P22.9; P24–P28), врожденная пневмония (P23), инфекции, специфичные для перинатального периода (P35, P37, P39.2, P39.8, P39.9), сепсис новорожденных (P36), кровотечение у плода и новорожденного (P50–P52, P54), из общего числа кровотечений у плода и новорожденного внутрисердечное нетравматическое кровоизлияние (P52), гемолитическая болезнь, обусловленная изоиммунизацией (P55–P57), другие виды неонатальных желтух (P58–P59), эндокринные нарушения и нарушения обмена веществ (P70–P74), перинатальные гематологические нарушения (P53, P60–P61), прочие нарушения церебрального статуса у новорожденного (P90, P91.3–P91.9), прочие состояния, возникающие в перинатальном периоде (P00–P04; P07–P08; P29; P75–P78; P80–P83; P90–P96), прочие болезни. Результаты обработаны при помощи программного обеспечения Windows, Excel с расчетом показателя заболеваемости среди доношенных новорожденных на 1000 живорожденных детей данной категории (‰), а также удельного веса (%) отдельных патологических форм в структуре общего числа заболеваний этой группы младенцев [2].

**Результаты и их обсуждение.** Показатель общей заболеваемости доношенных детей в динамике анализируемого периода не имел достоверных различий ( $t = 0,06$ ). В 2002 г. его уровень составил 212,5‰, а в 2012 г. — 222,9‰ с максимальными значениями в 2006 г. (237,7‰) и минимальными — в 2008 г. (208,8‰). Среднегодовые темпы изменения данного показателя составили 0,07%.

В структуре причин заболеваемости среди доношенных новорожденных в Республике Беларусь первое место занимали отдельные состояния, возникающие в перинатальном периоде. В 2002 г. данный показатель составил 185,45‰, в 2012 г. — 201,41‰. Второе место в структуре заболеваемости среди доношенных новорожденных приходилось на врожденные аномалии, уровень которых в 2002 г. составил 20,89‰, в 2012 г. — 19,04‰. Третье место в структуре заболеваемости занимали острые респираторные инфекции: в 2002 г. данный показатель составил 3,88‰, а в 2012 г. — 0,69‰.

Далее в порядке убывания регистрировались прочие болезни, пневмония, инфекции кожи и подкожной клетчатки.

При анализе структуры отдельных состояний, возникающих в перинатальном периоде, за 2002–2012 гг. первое место в 2002 г. занимала внутриматочная гипоксия и асфиксия в родах (52,71‰), к 2012 г. показатель снизился в 2,4 раза и находился на пятом месте (21,99‰). Второе место в этой структуре в 2002 г. приходилось на долю замедления роста и недостаточности питания (32,33‰), в 2012 г. данный показатель составил 27,59‰ и находился на четвертом месте. На третьем месте в 2002 г. регистрировалась другая родовая травма (28,49‰), к 2012 г. данный показатель увеличился и находился на втором месте (29,6‰).

Далее в порядке убывания регистрировались другие виды неонатальных желтух (23,87‰), которые в 2002 г. находились на четвертом месте в структуре заболеваемости по причине отдельных состояний, возникающих в перинатальном периоде. К 2012 г. данный показатель увеличился в 1,9 раза (44,87‰) и занимал 1-е место.

Инфекционные заболевания, включая сепсис новорожденных, врожденную пневмонию и инфекции, специфичные для перинатального периода, в 2002 г. соста-

вили 10,29‰ с преобладанием инфекций, специфичных для перинатального периода (5,65‰), и заняли пятое место. К 2012 г. инфекционные заболевания увеличились в 2,8 раза (24,14‰) за счет увеличения уровня врожденной пневмонии в 3 раза и инфекций, специфичных для перинатального периода, в 2,5 раза и занимали третье место в структуре заболеваемости доношенных новорожденных по причине отдельных состояний, возникающих в перинатальном периоде.

Прочие нарушения церебрального статуса составили 9,0‰ в 2002 г., к 2012 г. частота развития данного заболевания увеличилась в 2,2 раза (19,90‰) и заняла шестое место в структуре отдельных состояний, возникающих в перинатальном периоде. Синдром респираторного расстройства и другие респираторные состояния в 2002 г. составили 7,9‰, в 2012 г. — 7,59‰. Гемолитическая болезнь, обусловленная изоиммунизацией, в 2002 г. была на уровне 6,35‰ и занимала восьмое место в структуре отдельных состояний, возникающих в перинатальном периоде, в 2012 г. данный показатель снизился до 5,0‰ (десятое место). Прочие состояния, возникающие в перинатальном периоде, регистрировались на уровне 5,84‰ и занимали девятое место в структуре отдельных состояний, возникающих в перинатальном периоде, к 2012 г. — 7,89‰ (седьмое место). Перинатальные гематологические нарушения в 2002 г. были на десятом месте (4,81‰), в 2012 г. они составили 5,43‰ и находились на девятом месте. Эндокринные нарушения и нарушения обмена веществ регистрировались в 2002 г. на уровне 2,26‰, в 2012 г. — 2,34‰. Прочие болезни в 2002 г. составили 1,77‰, в 2012 г. — 1,45‰. Кровотечения у плода и новорожденного в 2002 г. составили 1,35‰, в 2012 г. — 1,06‰. Внутрочерепная родовая травма в 2002 г. была на уровне 0,23‰, в 2012 г. данный показатель уменьшился в 23 раза (0,01‰).

Проведен структурный анализ причин заболеваемости доношенных новорожденных среди общего числа заболеваний, зарегистрированных у данной категории детей в Республике Беларусь за анализируемый период.

Наибольший удельный вес составили острые респираторные инфекции в 2002 г. (1,83%). При выравнивании динамического ряда показатель удельного веса заболеваемости острыми респираторными инфекциями уменьшался ( $r = -0,95$ ).

Доля пневмонии среди доношенных новорожденных в Республике Беларусь за 2002–2012 гг. составила от 0,1 до 0%, при этом наибольший показатель регистрировался в 2002 г. (0,1%), в 2009 и 2012 гг. данный показатель не регистрировался. При выравнивании динамического ряда показатель удельного веса пневмонии за анализируемый период снижался ( $r = -0,76$ ).

Наибольший показатель удельного веса инфекций кожи и подкожной клетчатки отмечался в 2007 г. (0,19%), наименьший — в 2005 г. (0,09%).

При выравнивании динамического ряда за период 2002–2012 гг. показатель удельного веса врожденных аномалий в структуре всех заболеваний среди доношенных новорожденных был стабильным. Наибольший показатель удельного веса врожденных аномалий отмечался в 2003 г. и составил 10,01%, наименьший — в 2010 г. (8,46%).

Удельный вес отдельных состояний, возникающих в перинатальном периоде, в структуре всех заболеваний у доношенных детей за 2002–2012 гг. имел тенденцию к увеличению ( $r = 0,36$ ). Наиболее высокий показатель удельного веса отмечался в 2012 г. и составил 90,36%, наименьший — в 2002 г. (87,29%).

Доля прочих болезней в структуре заболеваний не превышала 1% и в 2005 г. составила 0,99%, а в 2011 г. — 0,63%. При выравнивании динамического ряда показатель удельного веса прочих болезней за анализируемый период оставался относительно стабильным ( $r = 0,33$ ).

**Заключение.** За период 2002–2012 гг. показатель общей заболеваемости доношенных новорожденных в Республике Беларусь определялся на стабильном уровне. Ведущее место в структуре причин заболеваемости зрелых детей занимали отдельные состояния, возникающие в перинатальном периоде, далее — врожденные аномалии и острые респираторные инфекции. Среди отдельных состояний, возникающих в перинатальном периоде, показатель заболеваемости внутриматочной гипоксией и асфиксией в родах уменьшился в 2,4 раза к 2012 г. В динамике отмечалось увеличение в 1,9 раза распространенности других видов неонатальных желтух и в 2,8 раза — перинатальных инфекционных заболеваний за счет врожденной пневмонии в 3 раза и инфекций, специфичных для перинатального периода, в 2,5 раза.

#### **Литература**

1. Об утверждении Национальной программы демографической безопасности Республики Беларусь на 2011–2015 гг.: Указ Президента Респ. Беларусь от 11 авг. 2011 г. № 357 // Нац. реестр правовых актов РБ. — Минск, 2011. — № 93. — С. 6–7.
2. Общественное здоровье и методы его изучения: учеб.-метод. пособие: в 2 ч. / Н.Н. Пилипцевич [и др.]. — Минск: БГМУ, 2003. — Ч. 1: Медицинская статистика. — 60 с.

### **ANALYSIS OF THE INCIDENCE OF FULL TERM INFANTS IN THE REPUBLIC OF BELARUS FOR 2002–2012 YEARS**

*Hnedzko T.V., Beresten S.A., Payuk I.I., Mezyn S.M.*

*The Republican Scientific Practical Centre "Mother and Child", Minsk, Belarus*

The epidemiological and systematic structural analysis of the relative incidence of full-term newborns in the Republic of Belarus for the period 2002–2012 years. It was established that during the analyzed period of time first-place ranking occupied separate conditions originating in the perinatal period. Second place in the structure of morbidity in term infants accounted for congenital anomalies. Third place in the structure of morbidity occupied acute respiratory infections.

**Keywords:** full-term newborns, morbidity.

Поступила 17.09.2014

### **НАРУШЕНИЯ ФОРМИРОВАНИЯ ТАЗОБЕДРЕННЫХ СУСТАВОВ У НОВОРОЖДЕННЫХ ДЕТЕЙ**

*Гнедько Т.В., Паюк И.И., Берестень С.А., Рожко Ю.В., Дубровская И.И.*

*РНПЦ «Мать и дитя», Минск, Беларусь*

**Реферат.** Пренатальными факторами развития дисплазии тазобедренных суставов у новорожденных детей явились гестоз, хроническая фетоплацентарная недостаточность, кольпит у их матерей. При гендерном распределении дисплазия тазобедренных суставов в большинстве случаев регистрировалась у девочек независи-

мо от гестационной зрелости детей при рождении. Незрелые (диспластичные) двусторонние тазобедренные суставы отмечались у 45% доношенных и у 75% недоношенных детей. Незрелые односторонние суставы с преобладанием правого выявлялись у 55% доношенных и у 25% недоношенных младенцев.

**Ключевые слова:** новорожденные, тазобедренные суставы, ультразвуковая диагностика

**Введение.** Одним из распространенных и клинически трудно диагностируемых в неонатальном периоде ортопедических заболеваний является дисплазия тазобедренных суставов (ДТБС), которая сопровождается нарушением их формирования различной степени тяжести. Данная проблема остается актуальной не только в неонатальном периоде, но и для всех последующих возрастных периодов жизни ребенка.

Внедрение в практику современных методов лучевой визуализации тканей различной плотности способствовало увеличению диагностических возможностей при верификации диагноза патологических состояний перинатального периода, а неинвазивность исследования определило широкое использование у детей неонатального возраста.

**Цель работы** — определение частоты нарушений формирования тазобедренных суставов у новорожденных детей и клинических факторов прогнозирования.

**Материал и методы.** При обследовании 40 новорожденных детей использовались клинический и инструментальный методы исследования. Клинический метод включал: анализ перинатальных факторов и течение раннего неонатального периода у новорожденных. Инструментальный метод включал ультразвуковое исследование тазобедренных суставов с использованием аппарата «HDI-4000, Philips» по стандартной методике [Graf R.], включая оценку головки бедренной кости, ядра, костной крыши и костного выступа, а также углов  $\alpha$  и  $\beta$ . Согласно ультразвуковой классификации Graf R. (1989), различают 4 степени зрелости суставов. Результаты обследования обработаны при помощи программного обеспечения Windows, Excel. Статистическую обработку материала выполнили с использованием статистической программы «Statistica 6» («StatSoft» США). Проверку нормальности распределения данных проводили с использованием критерия Колмогорова. При условии нормального распределения данных значения представляли как  $M \pm SD$ , где  $M$  — среднее арифметическое,  $SD$  — стандартное квадратичное отклонение. Если распределение не подчинялось нормальному, данные представляли как медиана ( $Me$ ) 25 и 75 перцентиль, что характеризует среднее развитие признака в группе. Статистический анализ качественных параметров, представленных в виде таблиц частот, в случае независимых подгрупп заключался в поиске сходства или различия между их частотами при помощи критерия  $\chi^2$  (при необходимости — с помощью поправки Йетса на непрерывность).

**Результаты и их обсуждение.** Обследовано 20 доношенных новорожденных, которые родились в сроке гестации  $38,91 \pm 1,03$  недели беременности, или  $272,68 \pm 7,50$  сут. Путем абдоминального родоразрешения родился каждый второй (50%) младенец, из них путем экстренной и плановой операции по 25% детей соответственно. Мальчиков было 9 (45%), девочек — 11 (55%). Масса тела при рождении составила  $3180,5 \pm 801,72$  г, длина тела —  $50,84 \pm 3,83$  см, окружность головы —  $33,84 \pm 1,86$  см, окружность груди —  $33,84 \pm 1,86$  см. Оценка по шкале Апгар на 1-й минуте жизни составила  $7,89 \pm 0,46$  (6–8) балла, на 5-й —  $8,11 \pm 0,32$  (8–9) балла.

Под наблюдением находилось 20 недоношенных новорожденных, которые родились в сроке гестации  $Me = 34,6$  (32,8–35,0) недели беременности. Большинство младенцев (11/55%) родились в сроке гестации 35–33 недели беременности. Каждый четвертый (5/25%) ребенок родился в 35–33 недели беременности и каждый пятый — 4/20% — в 37–36 недель беременности. Через естественные родовые пути родилось 9 (45%) детей, путем экстренного абдоминального родоразрешения — 11 (55%) младенцев. Мальчиков было 7 (35%), девочек — 13 (65%). Масса тела при рождении составила  $2129,0 \pm 397,0$  г, длина тела —  $43,44 \pm 3,57$  см, окружность головы —  $31,22 \pm 3,57$  см, окружность груди —  $28,61 \pm 2,30$  см. Оценка по шкале Апгар на 1-й минуте жизни составила  $7,53 \pm 0,80$  (6–8) балла, на 5-й —  $7,92 \pm 0,28$  (7–8) балла.

Ультразвуковой тип тазобедренных суставов Ia и Ib оценивали как зрелые тазобедренные суставы. Незрелый (диспластичный) сустав представлен типом Па (+/-) Пб, предподвывих (тип Пс и Пд), подвывих (тип Пш и П б) и вывих — тип IV.

При сравнительном анализе акушерского анамнеза среди обследованных недоношенных и доношенных младенцев с дисплазией тазобедренных суставов было установлено, что достоверно чаще в группе матерей, родивших недоношенных детей с диспластичными тазобедренными суставами, отмечался гестоз ( $\chi^2_{n-d} = 6,05$ ;  $p = 0,013$ ), хроническая фетоплацентарная недостаточность ( $\chi^2_{n-d} = 3,96$ ;  $p = 0,004$ ), кольпит ( $\chi^2_{n-d} = 8,12$ ;  $p = 0,004$ ).

Основным клиническим диагнозом у 60% доношенных новорожденных была острая респираторная инфекция, у каждого второго ребенка (50%) — церебральная ишемия. Внутриутробная инфекция без дополнительных уточнений (ВУИ БДУ) и энцефалопатия новорожденного регистрировались в 40% случаев соответственно. Гипертензионный синдром отмечался у 35% детей. В обследованной группе маловесными к сроку гестации было 30% детей, 15% младенцев родились крупными к сроку гестации. Среди инфекционной патологии у каждого пятого (20%) ребенка отмечалась пневмония.

Отпадение пуповинного остатка регистрировалось на  $6,61 \pm 2,43$  сут жизни. Максимальная убыль массы тела была  $155,05 \pm 92,71$  г, что составило  $4,81 \pm 2,31\%$  и отмечалось на  $5,95 \pm 2,86$  сут жизни. Отечный синдром регистрировался у 30% младенцев и отмечался на  $3,83 \pm 2,14$  сут жизни. Неонатальная желтуха у обследованных детей появлялась с  $2,13 \pm 0,81$  сут жизни, длительность желтухи составила  $10,47 \pm 6,743,38$  сут. Максимальный уровень билирубина составил  $174,18 \pm 68,84$  мкмоль/л на  $4,82 \pm 3,17$  сут жизни.

Всем обследованным детям на  $9,10 \pm 3,81$  сут поступления в стационар проводилось УЗИ тазобедренных суставов. Постконцептуальный возраст детей на момент обследования составил  $280,25 \pm 12,19$  сут. Все дети были осмотрены ортопедом.

При оценке правого тазобедренного сустава угол  $\alpha$  у обследованных младенцев составил  $56,35 \pm 4,65^\circ$ , что не соответствовало референтной величине ( $\alpha > 60^\circ$ ). Угол  $\beta$  составил  $58,10 \pm 5,56^\circ$  и был выше референтного значения ( $\beta < 55^\circ$ ) [1].

Таким образом, угол  $\alpha$  правого тазобедренного сустава был ниже референтного значения у большинства доношенных детей (85%). Угол  $\alpha$  правого тазобедренного сустава был ниже референтного значения среди мальчиков в 89% случаев и среди девочек — в 82%. Угол  $\beta$  правого тазобедренного сустава выше нормы был у 75% доношенных детей. Угол  $\beta$  правого тазобедренного сустава выше нормы среди мальчиков составил 67%, среди девочек — 91%.

Угол  $\alpha$  левого тазобедренного сустава составил  $59,75 \pm 3,82^\circ$  и был ниже референтного значения, а угол  $\beta$  ( $53,20 \pm 6,44^\circ$ ) был в его пределах.

Таким образом, угол  $\alpha$  левого тазобедренного сустава был ниже референтного значения у большинства доношенных младенцев (70%), среди девочек данный показатель составил 82%, среди мальчиков — 44%. Угол  $\beta$  левого тазобедренного сустава выше нормы был у каждого второго доношенного ребенка (45%), данный показатель среди девочек составил 55%, среди мальчиков — 37%.

На основании клинического осмотра и ультразвукового исследования незрелые (диспластичные) двусторонние тазобедренные суставы регистрировались у 45% доношенных детей (тип IIa правый и левый). Незрелые односторонние суставы с преобладанием правого отмечались у 55% доношенных младенцев (среди них тип IIa правый — у 40% детей, тип IIa левый — у 15%).

Основным клиническим диагнозом у большинства (14/70%) недоношенных детей обследованной группы была инфекционная патология в виде врожденной пневмонии, внутриутробной инфекции без дополнительного уточнения, катаральный омфалит. Респираторный дистресс-синдром регистрировался у 12 (60%) младенцев.

Среди сопутствующей патологии у большинства (16/80%) обследованных детей отмечалась неонатальная желтуха, у каждого второго ребенка (11/55%) незавершенный васкулогенез сетчатки глаза. Задержка темпов общего развития отмечалась у каждого четвертого (5/25%) младенца, полицитемический синдром — у каждого пятого (4/20%).

Отпадение пуповинного остатка у недоношенных детей регистрировалось на  $6,42 \pm 1,46$  сут жизни. Максимальная убыль массы тела отмечалась на  $5,22 \pm 2,13$  сут жизни, что составило  $134,67 \pm 66,86$  г, или  $6,10 \pm 2,92\%$ .

Отечный синдром регистрировался у 5 (25%) младенцев на  $4,80 \pm 1,64$  сут жизни. Неонатальная желтуха у обследованных детей появлялась с  $2,65 \pm 0,67$  сут жизни, длительность желтухи составила  $9,40 \pm 4,03$  сут. Максимальный уровень билирубина составил  $177,91 \pm 49,46$  мкмоль/л на  $Me = 4,85 \pm 2,62$  сут жизни.

Всем обследованным недоношенным младенцам на  $18,70 \pm 10,72$  сут поступления в стационар проводилось ультразвуковое исследование тазобедренных суставов. Постконцептуальный возраст детей на момент исследования составил  $256,49 \pm 9,74$  сут ( $36,64 \pm 1,39$  недели беременности). Все обследованные дети были осмотрены ортопедом.

При оценке правого тазобедренного сустава угол  $\alpha$  у обследованных младенцев составил  $56,65 \pm 2,28^\circ$ , что не соответствовало референтной величине ( $\alpha > 60^\circ$ ). Угол  $\beta$  составил  $58,20 \pm 5,51^\circ$  и был выше референтного значения ( $\beta < 55^\circ$ ) [1]. Таким образом, угол  $\alpha$  правого тазобедренного сустава был ниже референтного значения у большинства недоношенных детей (95%). Угол  $\alpha$  правого тазобедренного сустава был ниже референтного значения среди мальчиков в 100% случаев, среди девочек — в 92%. Угол  $\beta$  правого тазобедренного сустава выше нормы был у 65% недоношенных детей. Угол  $\beta$  правого тазобедренного сустава выше нормы среди мальчиков составил 65%, среди девочек — 77%.

Угол  $\alpha$  левого тазобедренного сустава составил  $57,80 \pm 3,93^\circ$  и был ниже референтного значения, а угол  $\beta$  ( $57,50 \pm 6,01^\circ$ ) — выше референтного значения. Таким образом, угол  $\alpha$  левого тазобедренного сустава был ниже референтного значения у большинства недоношенных младенцев (80%), среди девочек данный показатель

составил 85%, среди мальчиков — 71%. Угол  $\beta$  левого тазобедренного сустава выше нормы был у большинства недоношенных детей (65%), данный показатель среди девочек составил 62%, среди мальчиков — 71%.

На основании клинического осмотра и ультразвукового исследования незрелые (диспластичные) двусторонние тазобедренные суставы регистрировались у 75% недоношенных детей (тип Па правый и левый). Незрелые односторонние суставы с преобладанием правого отмечались у 25% недоношенных младенцев (среди них тип Па правый — у 20% детей, тип Па левый — у 5%).

При сравнительном анализе показателей углов  $\alpha$  и  $\beta$  правого тазобедренного сустава среди недоношенных и доношенных детей статистически значимо чаще ( $\chi^2_{\text{н-д}} = 10,23$ ;  $p = 0,001$ ) отмечался угол  $\alpha < 60^\circ$  у недоношенных младенцев (95 против 85%). При гендерном распределении угол  $\alpha < 60^\circ$  достоверно чаще ( $\chi^2_{\text{д-м}} = 5,79$ ;  $p = 0,001$ ) встречался у недоношенных девочек (92 против 82%), а угол  $\beta > 55^\circ$  статистически чаще ( $\chi^2_{\text{д-м}} = 5,82$ ;  $p = 0,001$ ) отмечался у доношенных девочек (91 против 77%).

При сравнительном анализе показателей углов  $\alpha$  и  $\beta$  левого тазобедренного сустава среди недоношенных и доношенных детей статистически значимо чаще ( $\chi^2_{\text{н-д}} = 4,5$ ;  $p = 0,003$ ) угол  $\alpha < 60^\circ$  был у недоношенных младенцев (80 против 70%). При гендерном распределении угол  $\alpha < 60^\circ$  был достоверно чаще ( $\chi^2_{\text{д-м}} = 3,27$ ;  $p = 0,002$ ) у недоношенных девочек (85 против 82%).

**Заключение.** Основными пренатальными факторами развития дисплазии тазобедренных суставов является гестоз ( $\chi^2_{\text{н-д}} = 6,05$ ;  $p = 0,013$ ), хроническая фетоплацентарная недостаточность ( $\chi^2_{\text{н-д}} = 3,96$ ;  $p = 0,004$ ) и кольпит ( $\chi^2_{\text{н-д}} = 8,12$ ;  $p = 0,004$ ). При гендерном распределении дисплазия тазобедренных суставов в большинстве случаев регистрировалась у девочек независимо от гестационного возраста. Незрелые двусторонние тазобедренные суставы регистрировались у 45% доношенных и 75% недоношенных детей. Диспластичные односторонние суставы с преобладанием правого отмечались у 55% зрелых младенцев и у 25% недоношенных.

### Литература

1. Атлас визуализации патологических поражений органов у новорожденных [Электронный ресурс] / М-во здравоохранения Респ. Беларусь, Респ. науч.-практ. центр «Мать и дитя»; сост.: Е.А. Улезко, Т.В. Гнедько — Электрон. дан. — Минск: ГУ РНМБ, 2012 г. — С. 108–116.

## DISTURBANCES OF THE HIP JOINT IN NEWBORNS

*Gnedko T.V., Payuk I.I., Beresten S.A., Rogko Y.V., Dubrovskaja I.I.*

*The Republican Scientific Practical Centre "Mother and Child", Minsk, Belarus*

Prenatal factors in the development of hip dysplasia in newborns were preeclampsia, chronic fetoplacental insufficiency, coelitis their mothers. When the gender distribution of hip dysplasia in most cases recorded in girls, regardless of gestational maturity at birth. Immature (dysplastic) bilateral hip joints were observed in 45% of term and 75% of preterm infants. Immature unilateral joints with a predominance of the right were detected in 55% of term and 25% of preterm infants.

**Keywords:** newborn, hips, ultrasound diagnostics.

Поступила 17.09.2014

## ПОКАЗАТЕЛИ ЗАБОЛЕВАЕМОСТИ НОВОРОЖДЕННЫХ С УЧЕТОМ ИХ МАССЫ ТЕЛА ПРИ РОЖДЕНИИ

*Гнедько Т.В., Паюк И.И., Берестень С.А.*

*РНПЦ «Мать и дитя», Минск, Беларусь*

**Реферат.** При системно-структурном анализе заболеваемости среди новорожденных в Республике Беларусь за последние 10 лет установлено, что основную долю составили отдельные состояния, возникающие в перинатальном периоде.

В структуре причин заболеваемости среди новорожденных с массой тела при рождении 3000–3499, 3500–3999, 4000 г и более по причине отдельных состояний, возникающих в перинатальном периоде, ведущее место в 2002 г. занимала внутриутробная гипоксия и асфиксия в родах, в 2012 г. данный показатель был на четвертом месте. Второе место в 2002 г. занимала другая родовая травма, в 2012 г. данный показатель был на первом месте среди младенцев с массой тела 4000 г и более и на втором месте среди новорожденных с массой тела при рождении 3000–3499 и 3500–3999 г. Третье место в 2002 г. приходилось на долю других видов неонатальных желтух, к 2012 г. данный показатель занял первое место среди младенцев с массой тела при рождении 3000–3499, 3500–3999 г и второе место среди новорожденных с массой тела 4000 г и более.

**Ключевые слова:** новорожденные дети, заболеваемость.

**Введение.** Обеспечение приоритета интересов детей является одним из условий устойчивого развития будущего Беларуси. Основная задача государства — сохранение здоровья и жизни каждого ребенка. Благодаря отлаженной системе организации медицинской помощи детям улучшаются показатели деятельности службы охраны материнства и детства, которые привели к стабилизации уровня заболеваемости среди новорожденных детей.

**Цель работы** — определение уровня заболеваемости новорожденных с учетом их массы тела при рождении.

**Материал и методы.** Эпидемиологический и системно-структурный анализ проведен за период 2002–2010 гг. по данным статистической формы отчетности (Форма № 32 «Отчет о медицинской помощи беременным, роженицам и родильницам»), за 2011–2012 гг. по данным государственной статистической отчетности Форма 1-помощь беременным (Минздрав) «Отчет о медицинской помощи беременным, роженицам и родильницам». Структуру заболеваемости составили следующие нозологические формы заболеваний и классов по МКБ-10: острые респираторные инфекции (J00–J06; J10–J11; J20–J22), пневмония (J12–J18), инфекция кожи и подкожной клетчатки (L00–L08), врожденные аномалии (Q00–Q99), отдельные состояния, возникающие в перинатальном периоде (P00–P96), замедление роста и недостаточность питания (P05), недоношенность без дополнительных уточнений (БДУ) (P07.3), внутричерепная родовая травма (P10; P11.0–P11.2, P11.9-часть), внутрижелудочковое и субарахноидальное кровоизлияния травматического генеза (P10.2, P10.3), другая родовая травма (P11.3–P11.5, P11.9-часть; P13; P15), внутриутробная гипоксия и асфиксия в родах (P20, P21), синдром респираторного расстройства и другие респираторные состояния (P22.0, P22.8, P22.9; P24–P28), врожденная пневмония (P23), инфекции, специфичные для перинатального периода (P35,

P37, P39.2, P39.8, P39.9), сепсис новорожденных (P36), кровотечение у плода и новорожденного (P50–P52, P54), из общего числа кровотечений у плода и новорожденного внутричерепное нетравматическое кровоизлияние (P52), гемолитическая болезнь, обусловленная изоиммунизацией (P55–P57), другие виды неонатальных желтух (P58–P59), эндокринные нарушения и нарушения обмена веществ (P70–P74), перинатальные гематологические нарушения (P53, P60–P61), прочие нарушения церебрального статуса у новорожденного (P90, P91.3–P91.9), прочие состояния, возникающие в перинатальном периоде (P00–P04; P07–P08; P29; P75–P78; P80–P83; P90–P96), прочие болезни. Результаты обследования обработаны при помощи программного обеспечения Windows, Excel с расчетом показателя заболеваемости на 1000 живорожденных детей отдельной весовой категории при рождении (%) [1].

**Результаты и их обсуждение.** При анализе показателей заболеваемости среди новорожденных с массой тела при рождении 3000–3499 г наименьший уровень заболеваемости отмечался в 2002 г. — 153,65%, наибольший — в 2011 г. (174,77%). В 2012 г. данный показатель регистрировался на уровне 166,95%. При выравнивании динамического ряда отмечалось увеличение ( $r = 0,36$ ) заболеваемости среди новорожденных с массой тела при рождении 3000–3499 г от 153,65 до 166,95%.

Показатель заболеваемости среди новорожденных с массой тела при рождении 3000–3499 г первое место занимали отдельные состояния, возникающие в перинатальном периоде. Данный показатель составил 127,78% в 2002 г., 146,99% — в 2012 г. Второе место приходилось на долю врожденных аномалий (20,13% — в 2002 г. и 17,53% — в 2012 г.). На третьем месте регистрировались острые респираторные инфекции: за анализируемый период данный показатель уменьшился в 4,8 раза (в 2002 г. — 3,23%, в 2012 г. — 0,67%).

При анализе показателей заболеваемости среди новорожденных с массой тела при рождении 3000–3499 г по причине отдельных состояний, возникающих в перинатальном периоде, ведущее место (42,23%) в 2002 г. занимала внутриматочная гипоксии и асфиксия в родах, четвертое место (18,24%) приходилось на 2012 г. Другая родовая травма занимала второе место (23,41%) в 2002 г., данный показатель был на третьем месте (25,22%) в 2012 г. Третье место в структуре заболеваемости приходилось на долю других видов неонатальных желтух (21,09%) в 2002 г., данный показатель увеличился в 1,9 раза (39,88%) к 2012 г. и занимал второе место.

Далее в порядке убывания регистрировались в 2002 г. инфекционные заболевания, включающие сепсис новорожденных, врожденную пневмонию и инфекции, специфичные для перинатального периода, — 9,56%, в 2012 г. — 24,31%. Прочие нарушения церебрального статуса составили 7,84% в 2002 г., в 2012 г. они занимали пятое место — 14,05%. Синдром респираторного расстройства и других респираторных состояний занимал шестое место и составил 6,82 и 6,04% в 2002 и 2012 гг. соответственно. Гемолитическая болезнь, обусловленная изоиммунизацией, была на седьмом месте (5,75%) в 2002 г., на девятом месте (5,04%) — в 2012 г. Прочие состояния, возникающие в перинатальном периоде, регистрировались на уровне 4,16% в 2002 г. (восьмое место), 5,73% — в 2012 г. (седьмое место). Перинатальные гематологические нарушения составили 3,93% в 2002 г. и занимали девятое место, в 2012 г. — восьмое место (5,66%). Эндокринные нарушения и нарушения обмена веществ находились на десятом месте (1,39 и 1,76% в 2002 и 2012 гг. соответственно). Кровотечение у плода и новорожденного занимало одиннадцатое место

(1,30 и 1,03% в 2002 и 2012 гг. соответственно). Внутричерепная родовая травма находилась на двенадцатом месте (0,28 и 0,02% в 2002 и 2012 гг. соответственно).

При анализе показателей заболеваемости среди новорожденных с массой тела при рождении 3500–3999 г наименьший показатель (162,19%) отмечался в 2008 г., наибольший — в 2006 г. (185,35%). К 2012 г. данный показатель составил 172,09%.

В структуре заболеваемости этой категории детей первое место занимали отдельные состояния, возникающие в перинатальном периоде. В 2002 г. данный показатель составил 145,71%, в 2012 г. — 153,5%. Второе место занимали врожденные аномалии (18,32% — в 2002 г., 16,57% — в 2012 г.). На третьем месте регистрировались острые респираторные инфекции со снижением за анализируемый период в 5,4 раза (4,31% — в 2002 г., 0,80% — в 2012 г.).

При анализе структуры отдельных состояний, возникающих в перинатальном периоде, у детей данной группы ведущее место (46,05%) в 2002 г. занимала внутриматочная гипоксия и асфиксия в родах, в 2012 г. данный показатель составил 21,07% и занимал четвертое место. Другая родовая травма занимала второе место (35,08 и 34,58% в 2002 и 2012 гг. соответственно). Третье место в структуре заболеваемости приходилось на долю других видов неонатальных желтух (21,08% в 2002 г.), данный показатель увеличился (34,78%) к 2012 г. и занимал первое место.

Далее в порядке убывания на четвертом месте регистрировались инфекционные заболевания, включающие сепсис новорожденных, врожденную пневмонию и инфекции, специфичные для перинатального периода (9,38 и 23,83% в 2002 и 2012 гг. соответственно). Синдром респираторного расстройства и других респираторных состояний занимал пятое место (7,00%) в 2002 г., седьмое место (5,98%) — в 2012 г. Прочие нарушения церебрального статуса были на шестом месте (6,90%) в 2002 г., а в 2012 г. (14,63%) занимали пятое место. Гемолитическая болезнь, обусловленная изоиммунизацией, в 2002 г. была на седьмом месте (6,30%), в 2012 г. — на восьмом месте (4,84%). Прочие состояния, возникающие в перинатальном периоде, регистрировались на уровне 4,89% в 2002 г. (восьмое место), в 2012 г. — 6,38% (шестое место). Перинатальные гематологические нарушения занимали девятое место (4,77 и 3,91% в 2002 и 2012 гг. соответственно). Эндокринные нарушения и нарушения обмена веществ находились на десятом месте (2,94 и 2,61% в 2002 и 2012 гг. соответственно). Кровотечение у плода и новорожденного занимало одиннадцатое место (1,24 и 0,90% в 2002 и 2012 гг. соответственно). Внутричерепная родовая травма находилась на двенадцатом месте (0,11%) в 2002 г., а в 2012 г. данная патология не регистрировалась.

При анализе показателей заболеваемости среди новорожденных с массой тела при рождении 4000 г и более наименьший показатель (207,89%) отмечался в 2008 г., наибольший (246,93%) — в 2006 г. К 2012 г. данный показатель составил 230,92%.

В структуре заболеваемости среди новорожденных с массой тела при рождении 4000 г и более первое место занимали отдельные состояния, возникающие в перинатальном периоде, которые составили 189,86% в 2002 г. и 206,8% — в 2012 г. Второе место приходилось на долю врожденных аномалий с частотой 19,27% в 2002 г. и 21,53% — в 2012 г. На третьем месте регистрировались острые респираторные инфекции, уровень которых за анализируемый период уменьшился в 6,5 раза (5,08% — в 2002 г., 0,78% — в 2012 г.).

При анализе структуры отдельных состояний, возникающих в перинатальном периоде, среди детей данной категории ведущее место (61,59%) в 2002 г. занима-

ла внутриматочная гипоксии и асфиксия в родах, в 2012 г. данный показатель составил 28,36‰ и занимал четвертое место. Другая родовая травма в 2002 г. занимала 2-е место (48,94‰), в 2012 г. — 1-е место (49,97‰). Третье место в структуре заболеваемости приходилось на долю других видов неонатальных желтух (19,98‰) в 2002 г., к 2012 году данный показатель увеличился (39,94‰) и занимал 2-е место.

Далее в порядке убывания на четвертом месте были прочие состояния, возникающие в перинатальном периоде: 10,99‰ — в 2002 г., 11,50‰ — в 2012 г. (6-е место). На 5-м месте регистрировались прочие нарушения церебрального статуса (9,69 и 20,06‰ в 2002 и 2012 гг. соответственно). Инфекционные заболевания, включающие сепсис новорожденных, врожденную пневмонию и инфекции, специфичные для перинатального периода, в 2002 г. были на 6-м месте (8,75‰), к 2012 г. данный показатель увеличился в 3,5 раза (31,04‰) и занимал 3-е место. Синдром респираторного расстройства и других респираторных состояний занимал 7-е место и составил 8,28 и 8,13‰ в 2002 и 2012 гг. соответственно. Перинатальные гематологические нарушения (6,74‰) в 2002 г. занимали 8-е место, а в 2012 г. — 9-е место (4,84‰). Гемолитическая болезнь, обусловленная изоиммунизацией, в 2002 г. была на 9-м месте (6,62‰), в 2012 г. — на 10-м (4,58‰). Эндокринные нарушения и нарушения обмена веществ (5,91‰) в 2002 г. находились на 10-м месте, в 2012 г. — на 8-м (7,26‰). Кровотечение у плода и новорожденного занимало 11-е место (2,01 и 1,12‰ в 2002 и 2012 гг. соответственно). Внутрочерепная родовая травма (0,35‰) в 2002 г. находилась на 12-м месте. В 2012 г. данный показатель не регистрировался.

**Заключение.** При анализе показателей общей заболеваемости среди новорожденных с массой тела при рождении 3000 г и более 1-е место занимали отдельные состояния, возникающие в перинатальном периоде, далее — врожденные аномалии и острые респираторные инфекции.

При анализе структуры причин заболеваемости среди новорожденных с массой тела при рождении 3000–3499, 3500–3999, 4000 г и более по причине отдельных состояний, возникающих в перинатальном периоде, ведущее место в 2002 г. занимала внутриматочная гипоксии и асфиксия в родах, в 2012 г. данный показатель был на 4-м месте. Второе место в 2002 г. занимала другая родовая травма, в 2012 г. данный показатель был на 1-м месте среди младенцев с массой тела 4000 г и более и на 2-м месте среди новорожденных с массой тела при рождении 3000–3499 и 3500–3999 г. Третье место в 2002 г. приходилось на долю других видов неонатальных желтух, к 2012 г. данный показатель занимал 1-е место среди младенцев с массой тела при рождении 3000–3499, 3500–3999 г и 2-е место среди новорожденных с массой тела 4000 г и более.

### Литература

1. Общественное здоровье и методы его изучения: учеб.-метод. пособие: в 2 ч. / Н.Н. Пилипевич [и др.]. — Минск: БГМУ, 2003. — Ч. 1: Медицинская статистика. — 60 с.

## NEONATAL MORBILITY WITH REGARD TO THEIR BIRTH WEIGHT

*Hnedzko T.V., Payuk I.I., Beresten S.A.*

*The Republican Scientific and Practical Centre "Mother and Child", Minsk, Belarus*

When carrying out a systematic structural analysis of morbidity among infants in the Republic of Belarus for the last 10 years. It was established that the bulk of the

composition of certain conditions originating in the perinatal period. In the structure of morbidity among infants with birth weight 3000–3499, 3500–3999 and 4000 g or more because some conditions arising in the perinatal period, the leading place in 2002 occupied intrauterine hypoxia and birth asphyxia, in 2012, this figure was in fourth place. Second place in 2002, took another birth trauma, in 2012 this figure was in first place among infants weighing 4000 g or more, and in the second place among newborns with birth weight 3000–3499, 3500–3999 g. Third place in 2002 was accounted for by other types of neonatal jaundice, by 2012, the figure was ranked first among infants with birth weight 3000–3499, 3500–3999 g and second among infants weighing 4000 g or more.

**Keywords:** newborn children, the incidence.

Поступила 17.09.2014

## ТУБЕРКУЛЕЗ ОРГАНОВ ДЫХАНИЯ У ДЕТЕЙ ПОСТРАДАВШИХ РАЙОНОВ

*Горбач Л.А.*

*РНПЦ «Мать и дитя», Минск, Беларусь*

**Реферат.** В работе проведено изучение 774 случаев туберкулеза органов дыхания у детей, в т. ч. у 105 детей, проживающих в пострадавших от чернобыльской катастрофы районах, и у 669 детей, проживающих в «чистых» районах Республики Беларусь. Не получено достоверных различий между группой детей из пострадавших районов по сравнению с группой детей из «чистых» районов по частоте выявления бактериовыделения, лекарственной устойчивости микобактерий туберкулеза к противотуберкулезным лекарственным средствам и полости распада. В структуре анализируемых групп детей, проживающих в пострадавших и «чистых» районах, по клиническим формам преобладали клинические формы вторичного туберкулеза — инфильтративная и очаговая, первичная форма туберкулеза — туберкулез внутригрудных лимфатических узлов — занимал третье место по частоте выявляемости. У детей с туберкулезом органов дыхания из пострадавших районов наиболее часто по сравнению с детьми из «чистых» районов регистрировались различные сопутствующие заболевания, способствующие возникновению туберкулеза. У детей с туберкулезом органов дыхания из пострадавших районов наиболее часто по сравнению с детьми из «чистых» районов отмечался неблагоприятный социальный статус семей.

**Ключевые слова:** чернобыльская авария, туберкулез, дети.

**Введение.** Авария на Чернобыльской АЭС, произошедшая 26 апреля 1986 г., стала самой крупной ядерной катастрофой XX в., в которой в наибольшей степени пострадали Беларусь, Украина и Россия.

Для Беларуси, имеющей намного меньшую территорию, демографический и экономический потенциал, тяжесть последствий катастрофы была самой значительной. Радиоактивному загрязнению подверглась территория Беларуси площадью 48,8 тыс. кв. <sup>2</sup>, что составляет 23,5% всей территории страны. От последствий катастрофы пострадало 59 районов и 3600 населенных пунктов, где проживало 2,2 млн человек. Около одной пятой части всего населения Беларуси пострадало от данной аварии. Ущерб, нанесенный республике чернобыльской катастрофой в расчете на 30-летний период ее преодоления, оценивается в 235 млрд долларов США, что равно 32 бюджетам страны 1985 г. [1].

За период 2008–2012 гг. среди населения, пострадавшего от катастрофы на Чернобыльской АЭС, отмечается рост общей заболеваемости с 152030,4 до 158040,8 на 100 тыс. пострадавшего населения. За этот же период времени зарегистрирован рост заболеваемости злокачественными новообразованиями с 3121,4 до 3637,9, болезнями системы кровообращения — с 27012,7 до 29019,3, болезнями дыхания, костно-мышечной системы и врожденными аномалиями [2, 3].

Туберкулез органов дыхания остается серьезной проблемой среди взрослого и детского населения пострадавших территорий. Среди детского населения Республики Беларусь 25,2% случаев впервые выявленного туберкулеза приходится на Гомельскую область, включая пострадавшие территории.

**Цель работы** — изучение особенностей туберкулеза органов дыхания у детей пострадавших районов.

**Материал и методы.** Объектом исследования были дети с туберкулезом органов дыхания, зарегистрированные в Республике Беларусь за десятилетний период. Анализируемая группа включала 774 ребенка.

Для исследования были сформированы две группы детей. Основная группа включала 105 детей, проживающих в пострадавших от чернобыльской катастрофы районах, группа сравнения — 669 детей, проживающих в «чистых» районах Республики Беларусь (вся территория страны без пострадавших районов).

К пострадавшим районам были отнесены следующие: Гомельская область — Брагинский, Буда-Кошелевский, Ветковский, Добрушский, Ельский, Калинковичский, Кормянский, Лельчицкий, Наровлянский, Речицкий, Рогачевский, Хойникский, Чечерский районы, Могилевская область — Быховский, Костюковичский, Краснопольский, Славгородский, Чериковский районы, Брестская область — Лунинецкий, Пинский, Столинский районы.

Выявление особенностей туберкулеза органов дыхания у детей из пострадавших районов проводилось путем сравнения с соответствующей группой детей из «чистых» районов.

Для анализа каждого случая заболевания туберкулезом была разработана карта динамического наблюдения. Разработанная карта состояла из 5 разделов: идентификационные данные о ребенке, анамнез и клинические данные о заболевании, эпидемический анамнез, данные о перенесенных заболеваниях и состояниях, социальное положение семьи ребенка. Идентификационные данные о ребенке включали фамилию, имя, отчество, дату рождения, пол, домашний адрес, место обучения. Раздел, посвященный анамнезу и клиническим данным о заболевании, был сформирован из данных о методе выявления заболевания, наличии жалоб при выявлении, форме туберкулеза, наличии бактериовыделения и лекарственной устойчивости к противотуберкулезным лекарственным средствам, наличии полости распада. Раздел «Эпидемический анамнез» содержал данные о вакцинации и ревакцинации БЦЖ, результатах туберкулинодиагностики, сведения о контактах с пациентами с туберкулезом. Раздел «Данные о перенесенных заболеваниях и состояниях» включал все случаи заболеваний, которые были диагностированы у ребенка до момента выявления у него туберкулеза, а также сведения о патологии периода новорожденности, случаях длительного приема кортикостероидов и цитостатиков. Раздел, посвященный социальному статусу семьи ребенка, заполнялся в соответствии с постановлением Министерства образования Республики от 28.07.2004 № 47 «Об утверж-

дении Инструкции о порядке выявления несовершеннолетних, нуждающихся в государственной защите». В этом разделе были указаны критерии социально опасного положения несовершеннолетнего (в соответствии с приказом Министерства здравоохранения Республики Беларусь от 22.07.2009 № 733), а также нуждаемости в государственной защите.

Определены правила формализации информации при заполнении разработанной карты. Информация карт занесена в разработанную электронную базу данных всех пациентов с туберкулезом.

Обработка данных проводилась с использованием различных статистических методов: количественные признаки сравнивались с помощью вычисления критерия Стьюдента, качественные — построения таблиц сопряженности и вычисления критерия  $\chi^2$ . Вычисляемые коэффициенты сопоставлялись с их критическим значением для 5% уровня значимости.

Результаты и их обсуждение. Наше исследование показало, что анализируемые группы детей не отличались между собой по среднему возрасту. В основной группе средний возраст детей составил  $14,11 \pm 4,55$  года, в группе сравнения —  $14,17 \pm 4,22$  года. Различие между группами не достоверно —  $t = -0,134$ ;  $p = 0,893$ .

При анализе структуры обеих групп по полу также достоверных различий не выявлено. В обеих группах преобладали лица женского пола: 55 девочек (52,4%) и 50 мальчиков (47,6%) в основной группе, 353 девочки (52,8%) и 316 мальчиков (47,2%) — в группе сравнения. Различие между группами не достоверно ( $\chi^2 = 0,001$ ;  $p = 0,975$ ).

У большинства пациентов анализируемых групп заболевание туберкулезом было выявлено с помощью профилактических осмотров: у 68 (65,7%) детей из пострадавших районов и у 525 (78,5%) детей из «чистых» районов. При этом на момент выявления туберкулеза пациенты не предъявляли никаких жалоб, а имеющиеся слабо выраженные клинические симптомы заболевания игнорировали. У 36 детей (34,3%) основной группы и у 144 (21,5 %) детей группы сравнения туберкулез был выявлен с помощью туберкулинодиагностики. У 38 детей (36,2%) основной группы и у 310 детей (46,4%) группы сравнения туберкулез был выявлен с помощью рентгенологического обследования (профилактический флюорографии). При статистическом анализе получено достоверное различие между двумя группами по методам выявления туберкулеза ( $\chi^2 = 8,629$ ;  $p = 0,013$ ). У детей из пострадавших районов туберкулез органов дыхания достоверно чаще выявлялся методом туберкулинодиагностики по сравнению с детьми из «чистых» районов. Таким образом, туберкулинодиагностика имела большую значимость для детей из пострадавших районов по сравнению с детьми из «чистых» районов.

У 31 ребенка (29,5%) основной группы и у 215 детей (32,1%) группы сравнения заболевание туберкулезом органов дыхания было выявлено при обращении за медицинской помощью. На момент выявления заболевания эти дети жаловались на кашель, одышку, боли в грудной клетке, снижение аппетита, слабость, потливость, повышенную утомляемость, снижение веса, субфебрильную температуру по вечерам.

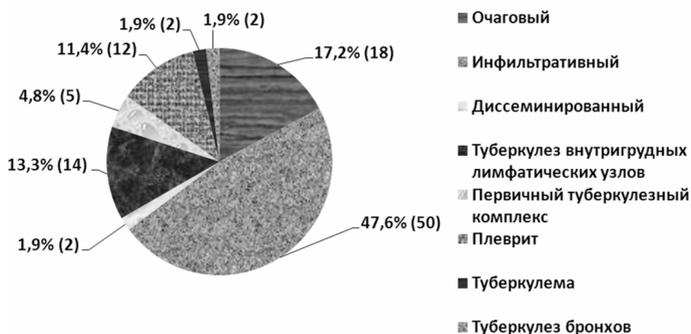
Проанализированы клинические особенности туберкулеза органов дыхания в обеих группах.

Бактериовыделение было выявлено у 20% (21) детей основной группы и у 23,5% (157) детей группы сравнения. Достоверных различий между группами не выявлено ( $\chi^2 = 0,436$ ;  $p = 0,509$ ).

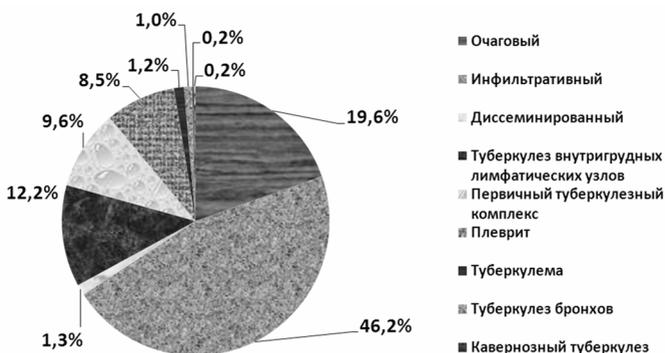
Лекарственная устойчивость микобактерий туберкулеза к противотуберкулезным лекарственным средствам не выявлена в основной группе детей и выявлена у 30 (4,5 %) детей группы сравнения. Достоверных различий между группами не получено ( $\chi^2 = 3,769$ ;  $p = 0,052$ ).

Наличие полости распада было выявлено у 10,4% (11) детей основной группы и у 17,6% (118) детей группы сравнения. Достоверных различий между группами не выявлено ( $\chi^2 = 2,856$ ;  $p = 0,091$ ).

Проведено сравнение обеих групп по структуре клинических форм туберкулеза органов дыхания. Эти данные представлены на рисунках 1 и 2.



**Рисунок 1 — Структура основной группы детей с туберкулезом органов дыхания по клиническим формам**



**Рисунок 2 — Структура детей группы сравнения с туберкулезом органов дыхания по клиническим формам**

Как следует из рисунков 1 и 2, в анализируемых группах преобладали дети с клиническими формами вторичного туберкулеза: инфильтративной (47,6% случаев, или 50 детей в основной группе; 46,2% случаев, или 309 детей в группе сравнения) и очаговой (17,2% случаев, или 18 детей в основной группе; 19,6% случаев, или 131 детей в группе сравнения). Третье место по частоте встречаемости принадлежало туберкулезу внутригрудных лимфатических узлов — 13,3% случаев (14 детей) в основной группе и 12,2% случаев (82 детей) в группе сравнения. Четвертое место по частоте встречаемости в основной группе занимал плеврит — 11,4% случаев (12 детей), в группе сравнения — первичный туберкулезный комплекс 9,6% случаев (64 детей). Наиболее редко встречаемыми клиническими формами туберкулеза органов дыхания были диссеминированные процессы (в 1,9% случаев, или у 2 детей основной группы; в 1,3% случаев, или у 9 детей группы сравнения), туберкулемы (в 1,9% случаев, или у 2 детей основной группы; в 1,2% случаев, или у 8 детей группы сравнения) и туберкулез бронхов (в 1,9% случаев, или у 2 детей основной группы; в 1,0% случаев, или у 7 детей группы сравнения).

Достоверных различий между группами по частоте встречаемости разных клинических форм туберкулеза органов дыхания не получено ( $\chi^2 = 5,058$ ;  $p = 0,223$ ).

Таким образом, не выявлено достоверных различий по частоте выявления бактериовыделения, лекарственной устойчивости микобактерий туберкулеза к противотуберкулезным лекарственным средствам, полости распада, а также частоте встречаемости различных клинических форм туберкулеза органов дыхания у детей из пострадавших районов по сравнению с детьми из «чистых» районов.

Для изучения факторов, способствующих возникновению туберкулеза органов дыхания у детей анализируемых групп, были выделены следующие категории признаков:

- эпидемические: контакт с пациентом с туберкулезом; тубинфицирование в анамнезе по данным результатов туберкулинодиагностики; вираж туберкулиновой пробы, гиперергическая проба;

- медицинские: наличие сопутствующих заболеваний, способствующих возникновению туберкулеза (хронические неспецифические заболевания легких, язвенная болезнь желудка и 12-перстной кишки, сахарный диабет, психические заболевания, длительный прием кортикостероидов, цитостатиков и т. п.);

- социальные: социально опасное положение несовершеннолетнего; несовершеннолетний нуждается в государственной защите; миграция семьи; низкий уровень материального положения семьи; неблагополучные жилищно-бытовые условия; неполная семья; многодетная семья.

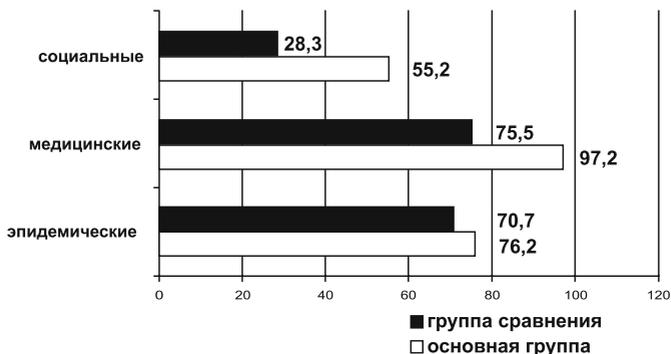
Эпидемические факторы, способствующие заболеванию, имели 76,2% (80) детей основной группы и 70,7% (473) детей группы сравнения. Достоверных различий между группами по частоте встречаемости не получено ( $\chi^2 = 1,084$ ;  $p = 0,298$ ).

Сопутствующие заболевания, способствующие возникновению туберкулеза (медицинские факторы), имели 97,2% (102) детей основной группы и 75,5% (505) детей группы сравнения. Получены достоверные различия между этими группами по частоте встречаемости ( $\chi^2 = 23,893$ ;  $p = 0,000$ ). Таким образом, у детей пострадавших районов наиболее часто по сравнению с детьми из «чистых» районов регистрировались различные сопутствующие заболевания.

Неблагополучные социальные факторы в семье, способствующие возникновению туберкулеза органов дыхания, имели 55,2% (58) детей основной группы, и

28,3% (189) детей группы сравнения. Получены достоверные различия между этими группами по частоте встречаемости ( $\chi^2 = 29,191$ ;  $p = 0,000$ ). Таким образом, у детей пострадавших районов наиболее часто по сравнению с детьми из «чистых» районов отмечался неблагоприятный социальный статус семей.

Эти результаты представлены на рисунке 3.



**Рисунок 3 — Частота встречаемости эпидемических, медицинских и социальных факторов, способствующих возникновению туберкулеза органов дыхания у детей, %**

Таким образом, дети с туберкулезом органов дыхания из пострадавших районов чаще, чем дети из «чистых» районов имели сопутствующие заболевания, способствующие возникновению туберкулеза, и неблагоприятный социальный статус семей.

**Заключение.** На основании проведенных исследований можно сделать следующие выводы:

1. Средний возраст детей с туберкулезом органов дыхания, проживающих в пострадавших и «чистых» районах, достоверно не отличался ( $14,11 \pm 4,55$  и  $14,17 \pm 4,22$  года).

2. Анализируемые группы детей, проживающих в пострадавших и «чистых» районах, не отличались между собой по удельному весу мальчиков и девочек, в обеих группах преобладали лица женского пола (52,4 и 52,8% соответственно).

3. У большинства детей, проживающих в пострадавших и «чистых» районах, заболевание туберкулезом было выявлено с помощью профилактических осмотров — у 68 (65,7%) детей из пострадавших районов и у 525 (78,5%) детей из «чистых» районов.

4. Методом туберкулинодиагностики чаще выявлялся туберкулез у детей из пострадавших районов по сравнению с детьми из «чистых» районов, следовательно, туберкулинодиагностика имела большую значимость для выявления туберкулеза у детей из пострадавших районов.

5. Не получено достоверных различий между группой детей из пострадавших районов по сравнению с группой детей из «чистых» районов по частоте выявления

бактериовыделения, лекарственной устойчивости микобактерий туберкулеза к противотуберкулезным лекарственным средствам и полости распада.

6. В структуре анализируемых групп детей, проживающих в пострадавших и «чистых» районах, по клиническим формам преобладали клинические формы вторичного туберкулеза — инфильтративная и очаговая, первичная форма туберкулеза — туберкулез внутригрудных лимфатических узлов — занимал третье место по частоте.

7. У детей с туберкулезом органов дыхания из пострадавших районов наиболее часто по сравнению с детьми из «чистых» районов регистрировались различные сопутствующие заболевания, способствующие возникновению туберкулеза.

8. У детей с туберкулезом органов дыхания из пострадавших районов наиболее часто по сравнению с детьми из «чистых» районов отмечался неблагоприятный социальный статус семей.

### **Литература**

1. Четверть века после чернобыльской катастрофы: итоги и перспективы преодоления. Национальный доклад Республики Беларусь / Департамент по ликвидации последствий катастрофы на Чернобыльской АЭС М-ва по чрезвычайным ситуациям Респ. Беларусь. — Минск, 2011. — 90 с.

2. Рожко, А.В. Анализ показателей динамического наблюдения за состоянием здоровья пострадавшего населения / А.В. Рожко, В.А. Рожко // Современные проблемы радиационной медицины от науки к практике: материалы междунар. науч.-практ. конф., Гомель, 11 апр. 2014 г. — Гомель: РНПЦ РМиЭЧ, 2014. — С. 178–181.

3. Рожко, А.В. Результаты научных исследований воздействия малых доз радиации и перспективные / А.В. Рожко, В.А. Рожко // Современные проблемы радиационной медицины от науки к практике: материалы междунар. науч.-практ. конф., Гомель, 11 апр. 2014 г. — Гомель: РНПЦ РМиЭЧ, 2014. — С. 181–184.

## **PULMONARY TUBERCULOSIS IN CHILDREN WHICH LIVED IN CHERNOBYL AFFECTED TERRITORIES**

*Gorbach L.A.*

*The Republican Scientific and Practical Centre “Mother and Child”, Minsk, Belarus*

The aim of this study was to examine 105 children with pulmonary tuberculosis which lived in Chernobyl-affected territories and 669 children with pulmonary tuberculosis which lived in not Chernobyl affected territories. We found no difference between the groups in clinical picture of pulmonary tuberculosis. The frequency of excretion of Mycobacterium tuberculosis, cavity, drug resistance of Mycobacterium tuberculosis were similar in both groups of children. Children with pulmonary tuberculosis from the affected areas often have different co-morbidity that give rise to tuberculosis. Families of children with pulmonary tuberculosis from the affected areas were often social problems.

**Keywords:** Chernobyl accident, pulmonary tuberculosis, children.

Поступила 31.10.2014

## ТУБЕРКУЛИНОДИАГНОСТИКА У ДЕТЕЙ ГОМЕЛЬСКОЙ ОБЛАСТИ

Горбач Л.А.<sup>1</sup>, Буйневич И.В.<sup>2</sup>

<sup>1</sup>РНПЦ «Мать и дитя», Минск;

<sup>2</sup>Гомельский государственный медицинский университет, Гомель, Беларусь

**Реферат.** Изучены результаты кожной пробы Манту у 521 ребенка в возрасте от 1 до 17 лет, проживающих в Гомельской области. Выявлено снижение частоты поствакцинальной аллергии с увеличением возраста ребенка. Максимальный уровень частоты поствакцинальной аллергии наблюдался у детей в возрасте до 5 лет включительно. Выявлено увеличение частоты тубинфицирования с увеличением возраста детей. Максимальная уровень частоты тубинфицирования отмечен у детей в возрасте 17 лет — 100%. Максимальная частота выявления выража туберкулиновой пробы была зарегистрирована у детей в возрасте 6–7 лет — 27,3% случаев. Чувствительность к туберкулину была более выражена при инфекционной аллергии по сравнению с поствакцинальной. В группе детей с поствакцинальной аллергией средний размер папулы был достоверно меньше по сравнению с группой детей с выражением туберкулиновой пробы и тубинфицированием.

**Ключевые слова:** проба Манту, поствакцинальная аллергия, дети.

**Введение.** Туберкулинодиагностика остается на сегодняшний день основным методом изучения инфицированности микобактериями туберкулеза населения. С помощью этого метода оценивается реактивность инфицированных и вакцинированных БЦЖ лиц [1]. Массовая туберкулинодиагностика была введена в Советском Союзе в 1975 г. Первоначально она проводилась всем лицам моложе 30 лет. В Беларуси с 2011 г. массовая туберкулинодиагностика отменена. В соответствии с приказом Министерства здравоохранения от 08.08.2011 № 803 туберкулинодиагностика проводится отдельным категориям детскому населению, включая детей с высоким риском возникновения туберкулеза.

Туберкулинодиагностика основана на постановке кожной туберкулиновой пробы Манту с использованием туберкулина. Эта проба является технически простой, не требует дорогостоящего оборудования и реактивов, поэтому широко применяется как в специализированных туберкулезных учреждениях, так и в неспециализированных. Помимо этого, проведение туберкулиновой пробы Манту является менее затратным методом определения инфицирования туберкулеза по сравнению с другими современными методами. Туберкулиновая проба Манту в отличие от других методов может использоваться для определения уровня поствакцинальной аллергии и для отбора лиц, подлежащих вакцинации или ревакцинации БЦЖ. [1, 2].

Туберкулин, используемый для постановки пробы Манту, представляет собой фильтрат убитых культур микобактерий туберкулеза. Главным свойством туберкулина является специфичность. На введение туберкулина отвечает только организм, зараженный микобактериями туберкулеза или вакцинированный БЦЖ.

Впервые туберкулин был получен в 1890 г. Робертом Кохом. Первый туберкулин представлял собой водно-глицериновую вытяжку туберкулезных культур, которых выращивали 6–8 недель на специальном бульоне, а потом стерилизовали паром в течение 1 ч. Этот туберкулин сейчас называют старым туберкулином Коха — АТК (Alt-tuberculinum Koch). В отличие от всех последующих лекарственных средств туберкулина он наряду с активными специфическими веществами содержал много бал-

ластных веществ. Задача создания туберкулина, лишённого ненужных веществ, была решена в 1937 г. Ф. Зейберт (F. Seibert), которая получила сухой очищенный туберкулин — PPD (Purified protein derivative — очищенный белковый дериват). При этом убитые нагреванием культуры микобактерий туберкулеза очищали химическим путем, подвергали ультрафильтрации или ультрацентрифугированию, затем замораживали и высушивали в вакууме [1, 2].

В Беларуси, как и в других странах бывшего Советского Союза, для постановки кожной пробы Манту используют туберкулин Линниковой. Он был впервые получен М.А. Линниковой в 1939 г. в Ленинградском научно-исследовательском институте вакцин и сывороток. Его назвали PPD-L и с 1954 г. запустили в массовое производство. В стандартном разведении этот туберкулин содержит 2 туберкулиновые единицы (2 ТЕ) в 0,1 мл раствора [1].

При анализе результатов туберкулинодиагностики наибольшее значение имеет количество выявляемых положительных туберкулиновых проб, которые могут быть расценены как проявление поствакцинальной аллергии либо как проявление инфекционной аллергии. Дифференциальная диагностика между этими двумя видами аллергий является одним из наиболее важных вопросов, решаемых после проведения туберкулинодиагностики [1, 3].

Положительные туберкулиновые пробы как проявление поствакцинальной аллергии никакого лечения не требуют. Поствакцинальная аллергия отмечается на протяжении 5–7 лет после вакцинации, с течением времени она угасает, что проявляется в ежегодном уменьшении размера каждой последующей папулы при сравнении ее с предыдущей при постановке пробы Манту.

Инфекционная аллергия наблюдается как у недавно инфицированных туберкулезом детей, так и у давно инфицированных. Наибольшее значение имеет свежее, недавнее или так называемое первичное инфицирование. Оно выявляется с помощью виража туберкулиновой пробы. Чем раньше оно выявлено и назначен комплекс профилактических мероприятий, тем больше вероятность предупредить развитие заболевания у ребенка. Первичное инфицирование туберкулезом особенно опасно для детей младше 5 лет, которые вследствие несостоятельности иммунной системы подвержены риску заболевания тяжелыми формами — милиарным туберкулезом или туберкулезным менингитом [3].

Изучение поствакцинальной аллергии, частоты первичного инфицирования детей весьма важно и позволяет не только адекватно оценить эпидемиологическую ситуацию по туберкулезу среди всего населения, сформировать группы риска по развитию заболевания у детей, но и способствует целенаправленному проведению профилактических противотуберкулезных мероприятий.

**Цель работы** — изучение частоты выявления поствакцинальной аллергии, виража и тубинфицирования, а также выраженности чувствительности к туберкулину по кожной пробе Манту у детей разных возрастов, проживающих в Гомельской области.

**Материал и методы.** Объектом исследования были дети в возрасте от 1 года до 17 лет с установленным диагнозом поствакцинальной аллергии, виражом туберкулиновой пробы и тубинфицированием, проживающие в Гомельской области. Общее число обследованных детей составило 521 человек. Исследование было проведено в 17 группах, сформированных по возрасту.

Первая группа включала 26 детей в возрасте 1 года, вторая — 35 детей в возрасте 2 лет, третья — 47 детей в возрасте 3 лет, четвертая — 55 детей в возрасте 4 лет, пятая — 29 детей в возрасте 5 лет, шестая — 22 ребенка в возрасте 6 лет, седьмая — 11 детей в возрасте 7 лет, восьмая — 16 детей в возрасте 8 лет, девятая — 26 детей в возрасте 9 лет, десятая — 39 детей в возрасте 10 лет, одиннадцатая — 22 ребенка в возрасте 11 лет, двенадцатая — 43 ребенка в возрасте 12 лет, тринадцатая — 39 детей в возрасте 13 лет, четырнадцатая — 29 детей в возрасте 14 лет, пятнадцатая — 24 ребенка в возрасте 15 лет, шестнадцатая — 35 детей в возрасте 16 лет, семнадцатая — 23 ребенка в возрасте 17 лет. Все дети анализируемых групп были вакцинированы БЦЖ при рождении и впоследствии ежегодно обследовались методом туберкулинодиагностики путем постановки кожной пробы Манту с 2-мя туберкулиновыми единицами PPD-L. Проба проводилась по стандартной методике путем внутрикожного инъегиционного введения туберкулина на внутренней поверхности средней трети предплечья. Результаты пробы оценивались через 72 ч путем измерения размера гиперемии и/или папулы в миллиметрах на месте введения туберкулина. Уколичная реакция учитывалась как отрицательная туберкулиновая проба, гиперемия любого размера или папула до 5 мм — как сомнительная, папула размером больше 5 мм — как положительная. В анализируемые группы были включены дети только с положительными пробами Манту, т. е. с размером папулы свыше 5 мм.

После туберкулинодиагностики все дети анализируемых групп были комплексно обследованы в амбулаторных условиях с использованием рентгенологических, клинических и лабораторных методов. На основании результатов обследований детям анализируемых групп были установлены диагнозы поствакцинальной аллергии, выража туберкулиновой пробы или тубинфицирования.

Нами проведено вычисление частоты встречаемости поствакцинальной аллергии, выража туберкулиновой пробы, тубинфицирования в каждой возрастной группе детей.

Проведено вычисление и сравнение среднего размера папулы на введение туберкулина у детей с поствакцинальной аллергией, выражом туберкулиновой пробы и тубинфицировании.

Обработка данных проводилась с использованием различных статистических методов: количественные признаки сравнивались с помощью дисперсионного анализа, качественные — с помощью построения таблиц сопряженности и вычисления критерия  $\chi^2$ . Вычисляемые коэффициенты сопоставлялись с их критическим значением для 5% уровня значимости.

**Результаты и их обсуждение.** Как показало наше исследование, в 47,0% случаев, или у 245 детей анализируемой группы, была выявлена поствакцинальная аллергия. Полученные нами результаты исследования свидетельствовали об угасании поствакцинальной аллергии с увеличением возраста ребенка. Вычисленная нами частота поствакцинальной аллергии уменьшалась с увеличением возраста ребенка и колебалась от 0 до 100% в разных возрастных группах. Эти данные представлены в таблице.

Таблица — Частота выявления поствакцинальной аллергии, тубинфицирования, виража туберкулиновой пробы у детей анализируемой группы

Возраст (годы)	Поствакцинальная аллергия, %	Тубинфицирование, %	Вираз туберкулиновой пробы, %
1	100,0	0,0	0,0
2	100,0	0,0	0,0
3	100,0	0,0	0,0
4	98,2	1,8	0,0
5	96,6	0,0	3,4
6	59,1	13,6	27,3
7	36,4	36,4	27,3
8	43,8	43,8	12,5
9	19,2	73,1	7,7
10	20,5	71,8	7,7
11	22,7	63,6	13,6
12	14,0	81,4	4,7
13	7,7	92,3	0,0
14	10,3	82,8	6,9
15	4,2	95,8	0,0
16	0,0	97,1	2,9
17	0,0	100,0	0,0

Максимальный уровень частоты поствакцинальной аллергии наблюдался у детей в возрасте до 5 лет включительно. Частота поствакцинальной аллергии у детей в возрасте до 1 года, до 2, 3, 4 и 5 лет колебалась от 100 до 96,6% случаев. У детей в возрасте 6 лет частота регистрации поствакцинальной аллергии была существенно ниже, ее уровень уменьшился почти наполовину — до 59,1%. У детей в возрасте 7 и 8 лет частота выявления поствакцинальной аллергии была такой же по величине, как и частота выявления тубинфицирования (36,4 и 43,8%) . У детей в возрасте 9, 10, 11 лет отмечалось уменьшение частоты поствакцинальной аллергии до 19,2–22,7% случаев. У детей 12, 13, 14 лет отмечалось уменьшение частоты до 14,4–7,7% случаев. Самый низкий уровень частоты поствакцинальной аллергии был зарегистрирован у детей старших возрастных групп: в 15 лет — 4,2% случаев, в 16 и 17 лет — 0%. Полученные нами данные согласуются с результатами, полученными другими исследователями. По данным Комар Т.В., Меве Е.Б., поствакцинальная аллергия через 1–2 года с момента проведенной вакцинации определялась у 91,4% вакцинированных. [4]. В дальнейшем частота поствакцинальной аллергии закономерно снижалась. По данным Меве Е.Б., через 4–5 лет с момента вакцинации процент лиц, положительно реагировавших на туберкулин, составлял соответственно 80,6 и 84,6%.

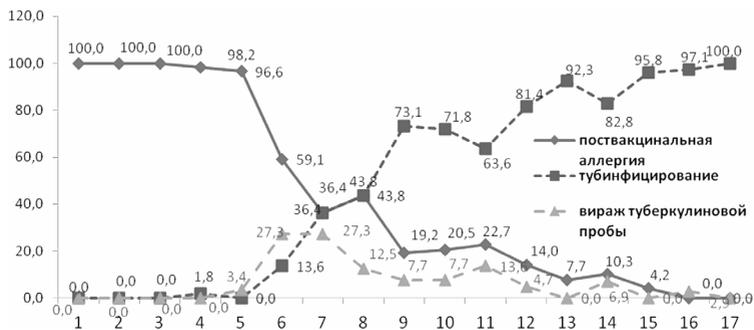
У 25 детей анализируемой группы, что составило 4,8% случаев, был выявлен вираз туберкулиновой пробы. Максимальная частота выявления виража туберку-

линовой пробы была зарегистрирована у детей в возрасте 6–7 лет — 27,3% случаев. По нашему мнению, это было связано с началом обучения детей в данных возрастных периодах, расширением их социального круга общения и увеличением риска инфицированности. У детей в возрасте 1–4 лет, а также у детей старшего возраста 13, 15, 17 лет не было зарегистрировано ни одного случая виража туберкулиновой пробы. У детей в возрасте 12–17 лет частота выявления туберкулиновой пробы была низкой и колебалась от 2,9 до 6,9% случаев.

В 48,2% случаев, или у 251 ребенка анализируемой группы, было выявлено тубинфицирование. Его частота была максимальной у детей в возрасте 17 лет — 100%. Высокий уровень частоты тубинфицирования был отмечен у детей в возрасте 12–16 лет: 81,4–97,1% случаев. У детей в возрасте 7 и 8 лет частота выявления тубинфицирования была такой же, как и частота выявления поствакцинальной аллергии (36,4 и 43,8%). У детей в возрасте 1, 2, 3 и 5 лет не было зарегистрировано ни одного случая тубинфицирования. Таким образом, с увеличением возраста ребенка частота выявления тубинфицирования увеличивалась. Вместе с тем, сопоставляя данные исследований, проведенных почти 50 лет назад, мы отмечаем снижение возраста, в котором отмечается наиболее высокий уровень инфицирования. Так, по данным Лапиной А.И., инфицированность у детей 13–15 лет составляла только 17–45%, а детей в возрасте 16–18 лет — 30–60% [5].

Нами было проведено сравнение частоты выявления поствакцинальной аллергии, виража туберкулиновой пробы и тубинфицирования с помощью построения таблиц сопряженности и вычисления критерия  $\chi^2$ . Различия между группами по частоте выявления были достоверны —  $\chi^2 = 425.533$ ; число степеней свободы = 32;  $p = 0,000$ .

Полученные нами данные представлены на рисунке.



**Рисунок — Частота выявления поствакцинальной аллергии, тубинфицирования, виража туберкулиновой пробы у детей анализируемой группы**

Таким образом, у детей с увеличением возраста отмечалось уменьшение частоты выявления поствакцинальной аллергии и увеличение частоты выявления тубин-

фицирования. У детей в возрасте 7 и 8 лет эти показатели были одинаковы. Максимальная частота выявления выража туберкулиновой пробы была зарегистрирована у детей в возрасте 6–7 лет — 27,3% случаев.

Проведено сравнение размеров папул по кожной пробе Манту между группами детей с поствакцинальной аллергией, тубинфицированием, виражом туберкулиновой пробы. Как показало наше исследование, в группе детей с поствакцинальной аллергией средний размер папулы был достоверно меньше по сравнению с группой детей с виражом туберкулиновой пробы и тубинфицированием. В группе детей с поствакцинальной аллергией он составил  $7,8 \pm 2,1$  мм, в группе детей с виражом туберкулиновой пробы —  $9,6 \pm 2,7$  мм. В группе детей с тубинфицированием он был максимальным и составил  $10,1 \pm 2,2$  мм ( $F = 70,038$ ;  $p = 0,000$ ). Получено достоверное различие между группами ( $F = 70,038$ ;  $p = 0,000$ ). Таким образом, чувствительность к туберкулину была более выражена при инфекционной аллергии, особенно при тубинфицировании, по сравнению с поствакцинальной. Полученные нами данные согласуются с данными других авторов [1, 4].

**Заключение.** На основании исследований можно сделать следующие выводы:

1. С увеличением возраста ребенка отмечается угасание поствакцинальной аллергии. Максимальный уровень частоты поствакцинальной аллергии наблюдался у детей в возрасте до 5 лет включительно. Самый низкий уровень частоты поствакцинальной аллергии был зарегистрирован у детей старших возрастных групп: в 15 лет — 4,2% случаев, в 16 и 17 лет — 0%.

2. Максимальная частота выявления виража туберкулиновой пробы была зарегистрирована у детей в возрасте 6–7 лет — 27,3% случаев. По нашему мнению, это было связано с началом обучения детей в данных возрастных периодах, расширением их социального круга общения и увеличением риска инфицированности.

3. С увеличением возраста ребенка частота выявления тубинфицирования увеличивалась. Частота тубинфицирования была максимальной у детей в возрасте 17 лет — 100%. У детей в возрасте 1, 2, 3 и 5 лет не было зарегистрировано ни одного случая тубинфицирования.

4. Чувствительность к туберкулину была более выражена при инфекционной аллергии по сравнению с поствакцинальной. В группе детей с поствакцинальной аллергией средний размер папулы был достоверно меньше по сравнению с группой детей с виражом туберкулиновой пробы и тубинфицированием.

#### **Литература**

1. Туберкулез у детей и подростков: руководство для врачей / Под ред. Е.Н. Янченко, М.С. Греймер. — Л.: Медицина, 1987. — 288 с.
2. Corrigan, D.L. Tuberculosis in children / D.L. Corrigan, J.Y. Paton // *Breathe*. — 2007. — Vol. 3, № 4. — P. 351–363.
3. Guidance for national tuberculosis programmes on the management of tuberculosis in children / World Health Organization. — Geneva, 2006. — 41 p.
4. Меве, Е.Б. Туберкулинодиагностика / Е.Б. Меве. — Минск: Беларусь, 1970. — 152 с.
5. Лапина, А.И. Организация борьбы с туберкулезом в СССР/ А.И. Лапина. — М., 1969. — 303 с.

## TUBERCULIN SKIN TESTING IN CHILDREN FROM GOMEL REGION

Gorbach L.A.<sup>1</sup>, Buinevich I.V.<sup>2</sup>

<sup>1</sup>The Republican Scientific and Practical Centre "Mother and Child", Minsk;

<sup>2</sup>Gomel State Medical University, Gomel, Belarus

The objective of this study was to research of sensitivity to tuberculin skin test in 521 children at the age of 1–17 years which lived in Gomel region. We have identified the reduction of the frequency of BCG-induced allergy with increasing age of the child. Maximum frequency of BCG-induced allergy was observed in children under 5 years of age. We have identified an increase in the frequency of infection with increasing age of the children. The maximum frequency of infection observed in children at the age 17 years —100%. Sensitivity to tuberculins was more pronounced in children with infection with *Mycobacterium tuberculosis* than in children with BCG-induced allergy.

**Keywords:** Mantoux test, BCG-induced allergy, children.

Поступила 06.11.2014

## ЧУВСТВИТЕЛЬНОСТЬ К ТУБЕРКУЛИНУ У ДЕТЕЙ С ЛАТЕНТНОЙ ТУБЕРКУЛЕЗНОЙ ИНФЕКЦИЕЙ И АКТИВНЫМ ТУБЕРКУЛЕЗОМ

Горбач Л.А.<sup>1</sup>, Буйневич И.В.<sup>2</sup>

<sup>1</sup>РНПЦ «Мать и дитя», Минск;

<sup>2</sup>Гомельский государственный медицинский университет, Гомель, Беларусь

**Реферат.** Изучена чувствительность к туберкулину у 313 детей с латентной туберкулезной инфекцией, активным легочным и внелегочным туберкулезом в возрасте от 2 до 17 лет, проживающих в Гомельской области. У детей с латентной туберкулезной инфекцией отмечалась выраженная чувствительность к туберкулину с размером папулы более 20 (71,8%) и 15–20 мм (70,8%). У детей с активным туберкулезом размер папулы был меньше и составлял чаще всего 5–9 мм (73,1%). Выявленные нами различия в чувствительности к туберкулину по кожной пробе Манту у детей, имеющих латентную туберкулезную инфекцию и локальный туберкулез, могут быть использованы в качестве вспомогательных критериев для диагностики локальных форм заболевания у детей. Чувствительность к туберкулину при легочном и внелегочном туберкулезе достоверно не отличалась и не могла служить дополнительным диагностическим критерием для установления соответствующего диагноза. Возраст и пол ребенка не был связан с наличием гиперергической чувствительности к туберкулину.

**Ключевые слова:** чувствительность к туберкулину, туберкулез, дети.

**Введение.** Туберкулез остается одним из наиболее опасных инфекционных заболеваний в мире. По данным ВОЗ, в 2013 г. 9 млн человек заболели туберкулезом и 1,5 млн умерли от этой болезни. В 2013 г. в мире было зарегистрировано 550000 новых случаев туберкулеза у детей в возрасте до 15 лет, что составило 6% от общего числа всех зарегистрированных случаев заболевания. Около 80000 ВИЧ-негативных детей умерло от туберкулеза в этом же году [1].

Исследователи из Шеффелдского университета совместно с коллегами из Глобального союза по разработке противотуберкулезных лекарственных средств, экс-

пертами TESS Development Advisors и сотрудниками Отдела Детских Инфекционных Заболеваний Лондонского Королевского Колледжа на основе построения математической модели определили бремя туберкулеза среди детского населения 22 стран с высоким уровнем заболеваемости [2]. По их данным, в 2010 г. свыше 15 млн детей проживало в условиях контакта с пациентами с туберкулезом, около 7,5 млн было инфицировано им и у 650 тыс. детей развилось заболевание. По подсчетам авторов исследования, в 2010 г. 53 млн детей имели латентную туберкулезную инфекцию. Это, по мнению авторов исследования, представляет собой огромный резервуар для развития заболевания туберкулезом в будущем. При этом исследователи установили большое расхождение между числом официально зарегистрированных случаев туберкулеза у детей и истинным уровнем заболеваемости. Их исследования показали, что ожидаемый уровень заболеваемости туберкулезом детей был намного выше регистрируемого уровня заболеваемости, особенно это касалось детей в возрасте до 5 лет.

Туберкулез у детей трудно диагностируется и редко подтверждается бактериологическими методами. В связи с этим совершенствование имеющихся методов диагностики и применение новых является отправной точкой в дальнейшем развитии фтизиопедиатрии. Быстрая и точная диагностика латентной формы заболевания у детей имеет решающее значение для эффективного контроля и управления эпидемической ситуацией по туберкулезу в будущем.

На сегодняшний день основным методом выявления латентной туберкулезной инфекции остается туберкулинодиагностика. Этот метод чаще всего используется в практической деятельности для определения чувствительности к туберкулину, т. к. данное является простым и имеет низкую стоимость по сравнению с другими современными методами определения латентной туберкулезной инфекции.

**Цель работы** — изучение чувствительности к туберкулину по кожной пробе Манту у детей с латентной туберкулезной инфекцией, с активным легочным туберкулезом и активным внелегочным туберкулезом.

**Материал и методы.** Объектом исследования выступили 313 детей в возрасте от 2 до 17 лет с латентной туберкулезной инфекцией, активным легочным и внелегочным туберкулезом, проживающих в Гомельской области. Исследование было проведено в двух группах. Первая группа включала 206 детей с латентной туберкулезной инфекцией, вторая — 107 детей с активным легочным и внелегочным туберкулезом. Все дети до начала химиотерапии и превентивного лечения были обследованы методом туберкулинодиагностики с помощью постановки кожной пробы Манту с 2 туберкулиновыми единицами PPD-L. Проба проводилась по стандартной методике путем внутрикожного инъекционного введения туберкулина на внутренней поверхности средней трети предплечья. Результаты пробы оценивались через 72 ч путем измерения размера гиперемии и/или папулы в миллиметрах на месте введения туберкулина. Уколочная реакция учитывалась как отрицательная туберкулиновая проба, гиперемия любого размера или папула до 5 мм — как сомнительная, папула размером больше 5 мм — как положительная. В анализируемые группы были включены дети только с положительными пробами Манту, т. е. с размером папулы свыше 5 мм. В процессе изучения была проведена градация выраженности чувствительности к туберкулину по четырем категориям в соответствии с размерами папулы: 5–9, 10–14, 15–19 мм и свыше 20 мм.

Помимо туберкулинодиагностики дети обеих групп были комплексно обследованы в условиях стационара с использованием рентгенологических, бактериологических, клинических и лабораторных методов. На основании полученных результатов был установлен диагноз латентной туберкулезной инфекции либо активного туберкулеза легочной или внелегочной локализации.

Обработка данных проводилась с использованием различных статистических методов: количественные признаки сравнивались с помощью вычисления критерия Стьюдента, качественные — с помощью построения таблиц сопряженности и вычисления критерия  $\chi^2$ . Вычисляемые коэффициенты сопоставлялись с их критическим значением для 5% уровня значимости.

Результаты и их обсуждение. Сравниваемые группы были сопоставимы по полу и возрасту. В группе детей с латентной туберкулезной инфекцией было 108 девочек (52,4%) и 98 мальчиков (47,6%). В группе детей с активным туберкулезом было 58 девочек (54,2%) и 49 мальчиков (45,8%). Различия между группами не достоверны —  $\chi^2 = 0,032$ ; число степеней свободы = 1;  $p = 0,857$ .

Средний возраст детей двух сравниваемых групп достоверно не отличался. В группе детей с латентной туберкулезной инфекцией средний возраст составил  $9,75 \pm 3,30$  года, в группе детей с активным туберкулезом —  $9,95 \pm 4,18$  года. Различия между группами не достоверно —  $t = -0,370$ ; число степеней свободы = 311;  $p = 0,712$ .

Проведено сравнение размеров папул по кожной пробе Манту между двумя анализируемыми группами. Как показало наше исследование, в группе детей с латентной туберкулезной инфекцией средний размер папулы был достоверно больше по сравнению с группой детей с активным туберкулезом. В первом случае он составил  $15,7 \pm 3,93$  мм, во втором —  $13,96 \pm 4,60$  мм ( $t = 3,501$ ; число степеней свободы = 311;  $p = 0,000$ ).

Таким образом, у детей с латентной туберкулезной инфекцией чувствительность к туберкулину была более выражена по сравнению с чувствительностью к туберкулину у детей с активным туберкулезом.

Полученные нами данные согласуются с данными Барышниковой Л.А. [3], которая в своем диссертационном исследовании пишет, что после инфицирования микобактериями у 2/3 детей и подростков наблюдается угасание чувствительности к туберкулину или сохранение ее на одном уровне. Она также указывает, что туберкулез у детей и подростков сопровождается умеренной чувствительностью к туберкулину со средним размером папулы на кожную пробу Манту с 2 туберкулиновыми единицами  $12,8 \pm 0,37$  мм.

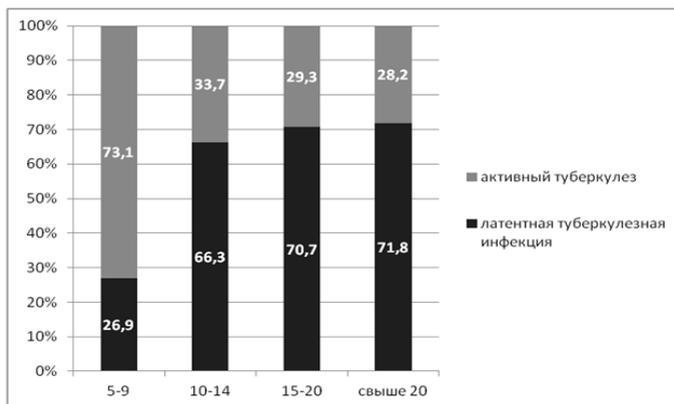
Нами изучена частота регистрации латентной туберкулезной инфекции и активного туберкулеза в зависимости от выраженности чувствительности к туберкулину по результатам пробы Манту. С этой целью все обследуемые (313 человек) были разделены на четыре подгруппы: 1-я подгруппа — 26 детей (размер папулы 5–9 мм), 2-я — 98 человек (размер папулы 10–14 мм), 3-я — 150 детей (размер папулы 15–19 мм) и 4-я — 39 пациентов (размер папулы более 20 мм).

В каждой из подгрупп был проведен подсчет случаев активного туберкулеза и латентной туберкулезной инфекции в абсолютных цифрах и в процентах к общему числу случаев (таблица).

Таблица — Выраженность чувствительности к туберкулину по кожной пробе Манту и частота регистрации латентной туберкулезной инфекции и активного туберкулеза у детей анализируемой группы

Размер папулы, мм	Латентная туберкулезная инфекция (абс. число)	Активный туберкулез (абс. число)	Всего (абс. число)	Латентная туберкулезная инфекция, %	Активный туберкулез, %	Всего, %
5–9	7	19	26	26,9	73,1	100,0
10–14	65	33	98	66,3	33,7	100,0
15–20	106	44	150	70,7	29,3	100,0
Свыше 20	28	11	39	71,8	28,2	100,0

Полученные данные были проанализированы с помощью построения таблиц сопряженности и вычисления критерия  $\chi^2$ . Как показал анализ, различия между группами были достоверны —  $\chi^2 = 19,680$ ; число степеней свободы = 3;  $p = 0,000$  (рисунок).



**Рисунок — Выраженность чувствительности к туберкулину по кожной пробе Манту и частота регистрации латентной туберкулезной инфекции и активного туберкулеза у детей анализируемой группы**

Таким образом, у лиц с латентной туберкулезной инфекцией отмечалась выраженная чувствительность к туберкулину с размером папулы более 20 мм (71,8%) и 15–20 мм (70,8%). В то же время у детей с активным туберкулезом размер папулы был меньше и составлял чаще всего 5–9 мм (73,1%). Реже у пациентов с активным туберкулезом регистрировался размер папулы 10–14 мм (33,4%). Выявленные нами различия в чувствительности к туберкулину по пробе Манту могут быть использованы в качестве вспомогательных критериев для диагностики локальных форм туберкулеза у детей. Более выраженная реакция на туберкулин при кожной про-

бе Манту будет свидетельствовать скорее о наличии латентной туберкулезной инфекции у ребенка. При этом размер папулы чаще всего будет 15 мм и более. В то же время размер папулы до 10 мм при кожной пробе Манту может указывать скорее на наличие локальной формы заболевания, чем на наличие латентной туберкулезной инфекции.

Нами проведено сравнение чувствительности к туберкулину среди детей с разной локализацией туберкулезного процесса. При этом проведено сравнение 95 случаев легочного туберкулеза и 12 случаев внелегочного туберкулеза. Обе группы были сопоставимы по полу и возрасту. В группе детей с легочным туберкулезом была 51 девочка (53,7%) и 44 мальчика (46,3%). В группе детей с внелегочным туберкулезом было 7 девочек (58,3%) и 5 мальчиков (41,7%). Различия между группами не достоверны —  $\chi^2 = 0,000$ ; число степеней свободы = 1;  $p = 0,998$ .

Средний возраст детей двух вышеуказанных групп достоверно не отличался. В группе детей с легочным туберкулезом средний возраст составил  $9,69 \pm 4,19$  года, в группе детей с внелегочным туберкулезом —  $11,75 \pm 3,79$  года. Различие между группами не достоверно —  $t = -1,616$ ; число степеней свободы = 105;  $p = 0,109$ .

Сравнивали размеры папул по кожной пробе Манту между двумя вышеуказанными группами. Как показало наше исследование, в группе детей с легочным туберкулезом средний размер папулы достоверно не отличался от размера папулы у детей с внелегочным туберкулезом. В группе детей с легочным туберкулезом он составил  $13,89 \pm 4,58$  мм, в группе детей с активным туберкулезом —  $14,50 \pm 4,96$  мм ( $t = -0,428$ ; число степеней свободы = 105;  $p = 0,670$ ). Следовательно, чувствительность к туберкулину у детей с легочным туберкулезом и у детей с внелегочным туберкулезом достоверно не отличалась.

Таким образом, исследования показали, что выраженность чувствительности к туберкулину по кожной пробе Манту не может служить дополнительным диагностическим критерием для предполагаемого выявления локализации туберкулезного процесса, установления диагноза легочного или внелегочного туберкулеза у детей.

Нами проведено сравнение группы детей с гиперергической туберкулиновой чувствительностью по кожной пробе Манту с группой детей с латентной туберкулезной инфекцией без гиперергической чувствительности к туберкулину по полу и возрасту.

В первую группу сравнения было включено 93 ребенка с гиперергической туберкулиновой чувствительностью по кожной пробе Манту, во вторую — 113 детей с латентной туберкулезной инфекцией без гиперергической чувствительности к туберкулину.

Как показало наше исследование, достоверных различий между двумя группами не выявлено. Обе группы были сопоставимы по полу и возрасту. В группе детей с гиперергической туберкулиновой чувствительностью по кожной пробе Манту была 51 девочка (54,8%) и 42 мальчика (45,2%). В группе детей с латентной туберкулезной инфекцией без гиперергической чувствительности к туберкулину было 57 девочек (50,4%) и 56 мальчиков (49,6%). Различия между группами не достоверны —  $\chi^2 = 0,239$ ; число степеней свободы = 1;  $p = 0,625$ .

Средний возраст детей двух вышеуказанных групп достоверно не отличался. В группе детей с гиперергической туберкулиновой чувствительностью по кожной пробе Манту средний возраст составил  $9,89 \pm 3,48$  года, в группе детей с латентной

туберкулезной инфекцией без гиперергической чувствительности к туберкулину — 9,65+3,72 года. Различие между группами не достоверно —  $t = -0,487$ ; число степеней свободы = 204;  $p = 0,627$ .

Таким образом, как показали наши исследования, возраст и пол ребенка не был связан с наличием гиперергической чувствительности к туберкулину по кожной пробе Манту.

**Заключение.** На основании исследований можно сделать следующие выводы:

1. У детей с латентной туберкулезной инфекцией чувствительность к туберкулину была более выражена по сравнению с чувствительностью к туберкулину у детей, имеющих активный туберкулез. Полученные нами данные согласуются с данными других исследователей.

2. Выявленные нами различия в чувствительности к туберкулину по кожной пробе Манту у детей, имеющих латентную туберкулезную инфекцию и локальный туберкулез, могут быть использованы в качестве вспомогательных критериев для диагностики локальных форм заболевания у детей. Более выраженная реакция на туберкулин при кожной пробе Манту будет свидетельствовать скорее о наличии латентной туберкулезной инфекции у ребенка. При этом размер папулы чаще всего будет 15 мм и более. В то же время размер папулы до 10 мм при кожной пробе Манту может указывать скорее на наличие локальной формы заболевания, чем на наличие латентной туберкулезной инфекции у ребенка.

3. Чувствительность к туберкулину у детей с легочным туберкулезом и у детей с внелегочным туберкулезом достоверно не отличалась. Следовательно, выраженность чувствительности к туберкулину по кожной пробе Манту не может служить дополнительным диагностическим критерием для предполагаемого выявления локализации туберкулезного процесса, установления диагноза легочного или внелегочного туберкулеза у детей.

4. Возраст и пол ребенка не был связан с наличием гиперергической чувствительности к туберкулину по кожной пробе Манту.

#### **Литература**

1. Global tuberculosis report 2014 / World Health Organisation. — Geneva, 2014. — 170 p. — Mode of accesses: [http://www.who.int/tb/publications/global\\_report/en/](http://www.who.int/tb/publications/global_report/en/) [serial on the Internet]. — Date of accesses: 2014 Oct.

2. Burden of childhood tuberculosis in 22 high-burden countries: a mathematical modelling study / P.J. Dodd [et al.] // *Lancet Global Health*. — 2014. — Vol. 2, iss. 8. — P. e453–e459.

3. Барышникова, Л.А. Чувствительность к туберкулину у детей и подростков больных туберкулезом: автореф. дис. ... канд. мед. наук: 14.00.26 / Л.А. Барышникова; Моск. мед. акад. им. И. М. Сеченова. — М., 2003. — 22 с.

## **TUBERCULIN SENSITIVITY IN CHILDREN WITH LATENT TUBERCULOSIS AND ACTIVE TUBERCULOSIS**

*Gorbach L.A.<sup>1</sup>, Buinevich I.V.<sup>2</sup>*

<sup>1</sup>*The Republican Scientific and Practical Centre “Mother and Child”, Minsk;*

<sup>2</sup>*Gomel State Medical University, Gomel, Belarus*

The objective of this study was to research of susceptibility to tuberculin skin test in 313 children at the age of 2–17 years with latent tuberculosis, pulmonary and extrapulmonary

tuberculosis which lived in Gomel region. The children with latent tuberculosis have expressed susceptibility to tuberculin. The children with latent tuberculosis have papules more 20 mm (71.8%) and 15–20 mm (70.8%). The children with active tuberculosis have smaller the papules — 5–9 mm (73.1%). We have identified differences in susceptibility to tuberculin skin test Mantoux in children with latent tuberculosis and active tuberculosis. This is can be used as criteria for the diagnosis of active tuberculosis in children.

**Keywords:** susceptibility to tuberculin, tuberculosis, children.

Поступила 29.10.2014

## КЛИНИКО-ЛАБОРАТОРНАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ДЕТЕЙ С МОЧЕКАМЕННОЙ БОЛЕЗНЬЮ

*Горбачевский П.Р., Парамонова Н.С.*

*Гродненский государственный медицинский университет, Гродно, Беларусь*

**Реферат.** Проведено клинико-анамнестическое, лабораторное и инструментальное обследование 36 детей с мочекаменной болезнью и 20 здоровых детей, сопоставимых по возрасту и полу. У всех пациентов была проанализирована родословная и особенности течения антенатального периода, возраст и заболевания родителей. Дана характеристика питания на первом году жизни и длительность естественного вскармливания. Проанализирована физическая активность и время возле компьютера. Выполнены общеклинические и биохимические анализы крови и мочи. Определены факторы риска развития мочекаменной болезни, такие как наследственная предрасположенность по данному заболеванию либо заболеваниям, сопровождающимся нарушением метаболического статуса организма; отягощенное течение антенатального периода в виде угрозы прерывания, нефропатии и гестозов; короткий период грудного вскармливания и ранние сроки введения в рацион ребенка соков; низкая физическая активность и длительное нахождение у компьютера, а также изменение биохимического состава мочи.

**Ключевые слова:** дети, мочекаменная болезнь, биохимический анализ мочи.

**Введение.** В настоящее время, несмотря на быстрые темпы развития медицинской науки и всеобщую диспансеризацию, ранняя диагностика мочекаменной болезни (МКБ) на стадии «предлитиаза» не достигла успеха. Превалирующую часть пациентов с нефролитиазом составляют люди как минимум однажды перенесшие эпизод почечной колики [2, 3]. К сожалению, диагноз может быть выставлен тогда, когда размеры уrolита позволяют использовать только хирургические методы терапии, что имеет определенные риски осложнений и требует соответствующих материальных затрат [4]. Стремительное развитие пищевой промышленности, особенно отрасли пищевых добавок, и изменение характера питания, физической активности молодого населения ведет к изменению метаболического статуса организма, и факторы предрасположенности к возникновению уrolитиаза реализуются уже в детском возрасте [1, 5]. В связи с этим актуальным является определение групп риска развития МКБ и проведение соответствующих профилактических мероприятий [6, 7].

**Цель работы** — на основании анализа клинико-анамнестических и лабораторных данных определить ведущие факторы риска развития мочекаменной болезни у детей.

**Материал и методы.** Обследовано 36 пациентов с мочекаменной болезнью. В группу сравнения вошли 20 соматически здоровых детей, сопоставимых по возрасту и полу с основной группой. Диагноз МКБ был подтвержден при стационарном обследовании. Средний возраст составил 12 (3,0–17,0) лет, по полу достоверных различий не выявлено (мальчиков — 16, девочек — 20,  $p > 0,05$ ). Оценивали наследственность и течение антенатального периода, возраст родителей на момент рождения ребенка. Особое внимание уделяли особенностям питания на первом году жизни, продолжительности естественного вскармливания, характеру питания и пищевым пристрастиям в настоящее время. Учитывали физическое развитие, особенности образа жизни и физическую активность, у детей старшего возраста — среднюю длительность пребывания у компьютера в течение суток. Все пациенты обследованы согласно протоколу МЗ РБ: общий и биохимический анализы крови с определением уровня общего белка, мочевины, креатинина, мочевой кислоты, ионов натрия, калия, магния, кальция, фосфора и хлора, общий анализ мочи. При биохимическом исследовании мочи определяли концентрацию ионов натрия, калия, кальция, неорганических фосфатов, магния, хлоридов, а также мочевой кислоты, оксалатов, креатинина и общего белка. Концентрация ионов определялась спектрофотометрическим методом.

Статистическая обработка полученных данных проводилась с помощью методов непараметрической статистики программой Statistica for Windows (версия 6,0). Данные представлены в виде медианы и интерквартильного размаха. Статистический анализ количественных признаков проводился непараметрическим методом с использованием критерия Манна–Уитни. Различия считали статистически значимыми при  $p < 0,05$ . Число наблюдаемых пациентов обозначали  $n$ .

**Результаты и их обсуждение.** При анализе родословных было отмечено, что у 20 (56%) детей основной группы родственники I или II степени родства также имеют установленный диагноз мочекаменной болезни, родные 8 (22%) пациентов страдают заболеваниями, предрасполагающими к развитию МКБ (нефроптоз, хронический пиелонефрит, пороки развития и опухоли почек, сахарный диабет, ожирение, болезни суставов и сердечно-сосудистая патология). У 8 пациентов (22%) наследственность была неотягощена. В группе сравнения только у 4 (20%) детей родители указывали на заболевания мочевыводящей системы,  $p < 0,01$ . Анализ течения беременности и родов матерей детей с МКБ позволил выявить угрозу прерывания в 5 (13,9%) случаях, нефропатию и гестоз — по 4 случая (11,1%), угрожающая внутриутробная асфиксия была диагностирована у 7 женщин (19,4%), острая внутриутробная гипоксия (отслойка плаценты) — у 2 (5,6%), нормальное течение беременности — в 14 случаях (38,8%). В группе сравнения неосложненная беременность констатирована у 14 матерей (70%),  $p < 0,05$ . Средний возраст на момент рождения ребенка составил: у мамы — 24 (22,0–26,0), у отца — 25 (23,0–30,5) лет. К особенностям питания на первом году жизни в основной группе следует отнести короткую продолжительность естественного вскармливания: более 6 мес. грудным молоком кормили только 7 матерей (19,4%), раннее введение соков в рацион ребенка до 4 мес. жизни выявлено у 30 детей (83,3%), что достоверно выше, чем в группе здоровых ( $p < 0,001$ ). Характер питания в настоящее время в обеих группах не имел особенностей по сравнению с остальной детской популяцией. У детей с мочекаменной болезнью отмечено снижение физической активности. Из обследованных па-

циентов 31 ребенок (86,1%) имел специальную группу по физической культуре по причине либо нефролитиаза, либо другой сопутствующей патологии. Только 4 детей посещают какую-либо спортивную секцию. Также отмечается продолжительное пребывание ребенка у компьютера за сутки в среднем: до 14 лет — 2–3 ч, с 15 лет — 3–4 ч и более.

При анализе общего и биохимического анализа крови отклонений от возрастных нормативных величин нами выявлено не было. Результаты анализа мочи представлены в таблице 1.

Таблица 1 — Базовые показатели мочи у детей с МКБ

Показатели	Относительная плотность	Реакция мочи (pH)
M±m	1018±5	6,4±0,1
Min	1007	6,0
Max	1030	7,5
Me (Q25–Q75)	1018 (1015–1022)	6,2 (6,0–6,5)

В таблице 2 представлены показатели содержания литогенных субстанций (кальций, фосфор, оксалаты, мочевая кислота) у детей с МКБ и группы сравнения.

Таблица 2 — Показатели содержания базовых литогенных субстанций у здоровых и детей с МКБ, Me (Q25–Q75)

Показатель	Мальчики		P	Девочки		P
	МКБ	Здоровые		МКБ	Здоровые	
Кальций	3,54 (2,95–4,12)	2,46 (2,34–3,70)	p<0,05	3,51 (2,98–4,79)	2,99 (2,74–3,14)	p<0,05
Фосфор	33,05 (19,00–41,60)	27,20 (17,80–32,40)	p>0,05	34,80 (27,10–39,50)	27,70 (21,60–33,30)	p>0,05
Оксалаты	0,59 (0,43–0,73)	0,44 (0,40–0,48)	p<0,05	0,53 (0,36–0,66)	0,45 (0,37–0,51)	p<0,05
Мочевая кислота	3,05 (1,94–3,26)	1,99 (1,60–2,71)	p>0,05	2,45 (1,89–2,83)	2,13 (1,36–2,67)	p>0,05

В таблице 3 представлены показатели содержания неосновных литогенных субстанций (магний, калий, натрий, хлор) у детей с МКБ и группы сравнения.

**Закключение.** Таким образом, факторами риска возникновения мочекаменной болезни следует считать:

1. Наследственную предрасположенность по мочекаменной болезни и заболеваниям, ведущим к нарушению метаболического статуса организма.
2. Отягощенное течение антенатального периода (угроза прерывания беременности, нефропатия, гестозы 1 или 2-й половины беременности).
3. Характер питания на первом году жизни: короткая продолжительность грудного вскармливания, раннее введение в рацион ребенка соков.
4. Низкую физическую активность, длительное нахождение у компьютера.

5. Изменение биохимического состава мочи: повышение концентрации кальция и оксалатов у мальчиков и фосфора у девочек.

Таблица 3 — Показатели содержания неосновных литогенных субстанций у здоровых и детей с МКБ, Me (Q25–Q75)

Показатель	Мальчики		P	Девочки		P
	МКБ	Здоровые		МКБ	Здоровые	
Магний	4,71 (4,53–5,25)	5,00 (4,80–5,40)	p>0,05	4,93 (4,75–5,18)	5,00 (4,65–5,30)	p>0,05
Калий	29,93 (26,85–33,85)	20,06 (16,62–31,00)	p>0,05	23,10 (18,90–30,86)	33,70 (21,57–35,00)	p>0,05
Натрий	101,20 (80,90–125,21)	110,00 (104,00–131,00)	p>0,05	97,44 (74,80–122,54)	96,00 (72,00–122,00)	p>0,05
Хлор	111,57 (89,00–155,50)	102,00 (80,00–122,00)	p>0,05	100,23 (77,00–132,00)	87,00 (66,00–110,00)	p>0,05

### Литература

1. Лавриненко, Г.В. Факторы риска и донозологическая диагностика заболеваний детей и подростков: метод. рекомендации / Г.В. Лавриненко, Н.А. Болдина. — Минск: БГМУ, 2004. — 18 с.
2. Лопаткин, Н.А. Мочекаменная болезнь / Н.А. Лопаткин, Э.К. Яненко // Рус. мед. журн. — 2000. — Т. 8, № 3. — С. 117–120.
3. Черепанов, Е.В. Факторы риска мочекаменной болезни у детей / Е.В. Черепанов, Н.К. Дзержанов // Педиатрия. — 2009. — № 4. — С. 23–28.
4. Мочекаменная болезнь: этиология, патогенез, лечение и метафилактика / В.И. Вошула [и др.]; под общ. ред. В.И. Вошулы. — Минск, 2010. — 219 с.
5. Tiselius, H.G. Risk formulas in calcium oxalate urolithiasis / H.G. Tiselius // World J. Urol. — 1997. — Vol. 15. — P. 176–185.
6. Tiselius, H.G. Metabolic evaluation of patients with urolithiasis / H.G. Tiselius // Urol. Intern. — 1997. — Vol. 59. — P. 131–141.
7. Kmilcik, J. Diagnostic, prophylaxis, and treatment of urolithiasis / J. Kmilcik // Pzegl. Lek. — 1997. — Vol. 54, № 5. — P. 335–343.

### CLINICAL AND LABORATORY CHARACTERISTICS OF CHILDREN WITH UROLITHIASIS

*Gorbachevsky P.R., Paramonova N.S.*  
Grodno State Medical University, Grodno, Belarus

36 patients with urolithiasis and 20 healthy children took part in research. At all patients' heredity, features of an antenatal period, age and diseases of parents at the time of the childbirth were analyzed. Characteristics of nutrition, duration of breast feeding, physical activity, computer activity were estimated. Determined risk factors of urolithiasis development, such as hereditary predisposition as for stone formation, disorders in antenatal period, short duration of breast feeding and early introduction of juices in child's diet, low physical activity and long stay in computer, changes in biochemical analysis of urine.

**Keywords:** children, urolithiasis, biochemical urine analysis.

Поступила 05.11.2014

## ТАБАЧНЫЙ СИНДРОМ ПЛОДА И НОВОРОЖДЕННОГО

*Горячко А.Н., Прилуцкая В.А., Бутыгина В.Л., Уварова Е.В.*

*Белорусский государственный медицинский университет, Минск, Беларусь*

**Реферат.** Выявлено, что у курящих беременных и рожениц наблюдался высокий риск развития гестозов, хронической фетоплацентарной недостаточности, процент недоношенных детей и новорожденных с недостаточностью массы тела при рождении у них был достоверно выше. Новорожденные от курящих матерей имели низкие адаптационные возможности, высокий процент инфекционных заболеваний и патологию со стороны нервной и дыхательной систем.

**Ключевые слова:** табачный синдром, курение, беременность, плод, недоношенные, новорожденные.

**Введение.** В последние десятилетия проводятся исследования о влиянии курения на беременность. Однако в мире число курящих женщин продолжает расти. В США курят не менее трети всех женщин в возрасте старше 15 лет, 52–55% беременных являются курящими, а 20–25% из них курят на протяжении всей беременности. В Великобритании 43% беременных курят, причем среди первородящих женщины курящие были в среднем на 1,9 года моложе некурящих, а среди повторнородящих — на 2,2 года. В Австралии к моменту установления беременности курили 40% женщин, после чего часть прекратила курить, однако 33% беременных не отказались от курения. После установления беременности в Швейцарии прекратили курение 9% женщин [5, 6].

Перинатальное поражение центральной нервной системы является самым частым осложнением периода новорожденности у детей от матерей с никотиновой зависимостью. У детей, родившихся от курящих матерей, возникают затруднения адаптации к внеутробной жизни, может также развиваться табачный синдром плода, включающий специфический фенотип и церебральные нарушения: задержка внеутробного развития и малые аномалии развития [1, 4].

**Цель работы** — выявление неблагоприятного влияния курения во время беременности на плод и новорожденного на основании анализа истории беременных и новорожденных детей.

**Материал и методы.** Было проанализировано 1500 историй новорожденных, родившихся в РНПЦ «Мать и дитя» с 2007 по 2010 гг. Все истории были разделены на 2 группы: 1-я — 68 новорожденных (4,5% от общего числа), чьи матери курили во время беременности; 2-я (группа сравнения) — 1432 новорожденных, чьи матери не курили во время беременности. Статистическая обработка данных осуществлялась с помощью пакета прикладных программ Statistica 7 с использованием стандартных методов.

**Результаты и их обсуждение.** Выявлено, что в распространенности курения среди беременных важную роль играют социальные факторы: принадлежность к тем или иным социальным группам, а также состояние в браке. Женщины, относящиеся к низкой социальной группе (разнорабочие), больше курят во время беременности, редко бросают курить накануне беременности. Число беременных с высшим образованием в 1-й группе составило 22,06%, во 2-й — 59,71%. ( $p < 0.01$ )

Мать, плод и плацента представляют собой органическое единство и это отражается на различного рода нарушениях, развивающихся во время беременности у

курящих матерей: количество гестозов и отслойка плаценты в 1-й группе наблюдались в три раза чаще, чем во 2-й группе. По данным литературы, курение во время беременности отрицательно влияет на состояние периферического кровообращения у женщин и способствует уменьшению респираторных движений плода. Содержащиеся в табачном дыме оксид углерода и никотин уменьшают способность гемоглобина к доставке кислорода либо вызывают спазм артерии матки и нарушают в связи с этим плацентарную функцию. Доказано, что вдыхание табачного дыма независимо от содержания никотина приводит к выраженной гипоксии плода, обусловленной оксидом углерода, который свободно через плаценту матери проникает в кровь плода, связывает гемоглобин и образует карбоксигемоглобин [2, 3]. В результате анализа данных хроническая фетоплацентарная недостаточность выявлена у 47,06% курящих беременных в отличие от 15,99% у некурящих ( $p < 0,01$ ), а хроническая внутриутробная гипоксия плода в 1-й группе составила 27,94% по сравнению со 2-й — 15,6% ( $p < 0,05$ ).

Нарушения в организме плода и новорожденного проявляются в замедленном их развитии, что связывают либо с преждевременным отделением плаценты, либо крупными инфарктами плаценты и с гипоксией плода [2]. Можно отметить значительную разницу в конституциональных показателях обеих групп: синдром задержки развития плода составляли 20,6 и 4,3% соответственно ( $p < 0,01$ ). Масса тела новорожденных у курящих матерей в большинстве своем недостаточная — 55,9%, а у некурящих матерей — достаточная (93,4%).

Недоношенность, фетоплацентарные нарушения, хроническая внутриутробная гипоксия плода, задержка темпов развития приводят к тому, что у детей 1-й группы часто наблюдаются инфекционные заболевания, такие как внутриутробные инфекции (28 против 2,5%,  $p < 0,01$ ); острый ринит (14,7 и 1,46% соответственно,  $p < 0,01$ ); катаральный омфалит (22,06 и 0,1% соответственно,  $p < 0,01$ ).

Изменения наблюдались и в нервной системе. Так, за счет развития хронической фетоплацентарной недостаточности, хронической внутриутробной гипоксии плода курение неблагоприятно влияет на процесс закладки и развития нервной трубки у плода. Патология нервной системы была выявлена в 1-й группе в 73,5% случаев, а во 2-й группе — в 10,8% ( $p < 0,01$ ).

Высокая частота рождения недоношенных детей у женщин, куривших во время беременности, приводит к более частому поражению дыхательной системы: в 1-й группе у 60,29% новорожденных обнаружена патология со стороны дыхательной системы (во 2-й группе — 10,9%,  $p < 0,01$ ). Дети были рождены в основном с умеренной степенью асфиксии и тяжелой степенью у курящих матерей.

#### **Выводы:**

1. У курящих беременных и рожениц наблюдается высокий риск развития гестозов, хронической фетоплацентарной недостаточности, хронической внутриутробной гипоксии плода.

2. Курящие беременные имели больший процент недоношенных детей и новорожденных с недостаточностью массы тела при рождении по сравнению с некурящими.

3. У новорожденных от курящих матерей отмечалось снижение адаптационных возможностей, более высокий процент развития инфекционных заболеваний, увеличение числа нарушений со стороны нервной и дыхательной систем.

## Литература

1. Бочкова, Л.Г. Табачный синдром новорожденного / Л.Г. Бочкова // Саратов. науч.-мед. журн. — 2008. — № 4. — С. 64–67.
2. Котикова, И.В. Акушерские и перинатальные исходы у курящих пациенток: автореф. ... канд. мед. наук: 14.00.01 / И.В. Котикова; Смоленск. гос. мед. акад. — М., 2010. — 24 с.
3. Литвина, С.В. Влияние курения матери в течение беременности на особенности развития детей первых четырех месяцев жизни: автореф. ... канд. мед. наук: 14.00.09 / С.В. Литвина; С.-Петерб. гос. педиатр. мед. акад. МЗ РФ. — СПб., 2002. — 26 с.
4. Прогноз развития нарушений периода ранней неонатальной адаптации у детей от матерей с табакозависимостью / В.Н. Снопков [и др.] // Науч. ведомости. Сер. Медицина. Фармация. — 2013. — № 11. — С. 115–118.
5. Влияние экологических и социально-биологических факторов риска на протекание беременности, родов и состояние плода / О. В. Тулякова [и др.] // Гигиена и санитария. — 2013. — № 2. — С. 71–74.
6. Prevalence and smoking cessation services for pregnant women in Scotland / D.M. Tappin [et al.] // *Subst. Abuse Treat. Prev. Policy.* — 2010. — Vol. 21, № 1. — P. 1–5.
7. Smoking cessation during pregnancy: a systematic literature review / S. Schneider [et al.] // *Drug. Alcohol. Rev.* — 2010. — Vol. 29, № 1. — P. 81–90.

## FETUS AND NEWBORN TOBACCO SYNDROME

*Goriachko A.N., Prilutskaya V.A., Butygina V.L., Uvarova E.V.*

*Belarusian State Medical University, Minsk, Belarus*

The aim of this study was to identify the smoking negative effects on the fetus and newborn during pregnancy on the basis of pregnant women and newborns' history analysis.

It was revealed that smoking pregnant women and mothers had a high risk of gestosis developing, chronic placental insufficiency, the percentage of premature newborns and newborns with birth weight insufficiency was significantly higher. Smoking mothers' newborns had low adaptive capabilities, infectious diseases high percentage and the nervous and respiratory systems pathology.

**Keywords:** tobacco syndrome, smoking, pregnancy, fetus, premature newborns, newborns.

Поступила 22.10.2014

## КОМПЛЕКСНАЯ ОЦЕНКА КЛИНИКО-НЕВРОЛОГИЧЕСКИХ ОСОБЕННОСТЕЙ ДЕТЕЙ С ВРОЖДЕННЫМИ ПОРОКАМИ РАЗВИТИЯ ЦЕНТРАЛЬНОЙ НЕРВНОЙ СИСТЕМЫ

*Девялтовская М.Г., Гуцинская М.К., Богданович И.П.*

*РНПЦ «Мать и дитя», Минск, Беларусь*

**Реферат.** Обследовано 15 детей с врожденными пороками развития (ВПР): 4 младенца с гипоплазией мозжечка, 6 — с агенезией мозолистого тела, 3 — с аномалией Денди-Уокера, 2 — с голопроэнцефалией (основная группа) и 10 пациентов с диагнозом «отсутствие ожидаемого нормального физиологического развития» (группа сравнения). У детей с ВПР ЦНС при НСГ, КТ, МРТ головного мозга выявляе-

ны кистозно-атрофические изменения, признаки незрелости. Для детей с ВПР ЦНС при электроэнцефалографии более характерны патологические и пограничные изменения. Дети с ВПР ЦНС и младенцы из группы сравнения в 3-месячном возрасте не имели достоверно значимых различий в психоневрологическом развитии, однако по мере роста и развития разница увеличивалась, что наглядно демонстрирует суммарная оценка нормального функционального развития.

**Ключевые слова:** врожденные пороки развития головного мозга, клиничко-неврологический статус, нейровизуализация, электроэнцефалография.

**Введение.** Врожденные пороки развития головного мозга (ВПРГМ) — большая разнообразная группа патологических состояний, включающая в себя изолированные, а в большей степени множественные макро- и микроаномалии мозга [1, 3].

Общая частота врожденных пороков развития составляет 15–42 случая на 1000 родившихся. Из них на долю пороков ЦНС приходится 26–28%. Пороки развития нервной системы суммарно занимают второе место в структуре аномалий развития после врожденной патологии сердечно-сосудистой системы, причем около 80% этих заболеваний представлены гидроцефалией различного генеза. Кроме того, состояния перинатального периода и врожденные аномалии развития в течение многих лет находятся на первом месте в структуре младенческой смертности [4, 5].

Значимость проблемы становится более очевидной, если принимать во внимание данные ВОЗ, согласно которым среди главных причин высокой перинатальной смертности и инвалидности выделяются три: незрелость, врожденные дефекты и асфиксия [5, 6]. До 35% детской заболеваемости и инвалидности, а также до 30% детской смертности, по данным ВОЗ, вызваны различными пороками развития, среди которых пороки ЦНС занимают второе место, уступая врожденным порокам развития системы кровообращения. ВПР ЦНС составляют около 25% от всех врожденных пороков у детей и обуславливают выраженную неврологическую симптоматику.

**Цель работы** — оценка результатов клиничко-неврологического, нейрофизиологического и нейровизуализирующего исследования детей с ВПР ЦНС в динамике 1-го года.

**Материал и методы.** Проведена оценка результатов клиничко-неврологического, нейрофизиологического и нейровизуализирующего исследования 15 детей с ВПР и 10 пациентов с диагнозом «отсутствие ожидаемого нормального физиологического развития» в возрасте от 7 дней до 1 года. Младенцы обследовались на базе Государственного учреждения «Республиканский научно-практический центр “Мать и дитя”», учреждений здравоохранения педиатрического профиля Республики Беларусь.

Для выполнения поставленных задач были использованы следующие методы исследования:

- клиничко-неврологические методы: оценка клиничко-неврологического статуса ребенка в динамике первого года жизни и функциональная оценка в баллах психоневрологического развития;

- клиничко-инструментальные методы: электроэнцефалография (ЭЭГ), компьютерная томография (КТ), магнитно-резонансная томография (МРТ) головного мозга, нейросонография (НСГ).

Структурные изменения головного мозга визуализировались посредством рентгеновской и магнитно-резонансной компьютерной томографии, нейросоногра-

фии. Для исследования использовались спиральный мультисрезовый томограф (32) General Electric «Light Speed Pro», магнитно-резонансный томограф «Ingenia» (1,5 Т), ультразвуковые сканеры, имеющие датчики, совмещенные с импульсным доплером: «Philips» HDI-4000, «Voluson» 730 «Medison» 8800. Для ЭЭГ применялись следующие электроэнцефалографы: «Нейроспектр» (РФ), «Nicon» (Япония) и «Galileo» (Италия).

Младенцам основной группы и группы сравнения проводилось нейровизуализирующее исследование головного мозга методами КТ, МРТ, НСГ. Оценивались следующие показатели:

- состояние субарахноидального пространства;
- расширение желудочковой системы: передних, задних рогов, тела боковых желудочков, асимметричное расширение боковых желудочков, расширение III желудочка, расширение IV желудочка;
- изменения вещества головного мозга: кальцинаты, очаговое усиление экзогенности, кистозно-атрофические, субатрофические изменения, субэпендимальные кисты, перивентрикулярные кисты, глиоз.
- ВПР головного мозга: киста полости прозрачной перегородки, порэнцефалические, арахноидальные кисты, кистозное расширение Cisterna magna, ретроцеребеллярные кисты, аплазия (гипоплазия) мозжечка, аплазия (гипоплазия) червя мозжечка;
- изменения в зрительных буграх: кальцинаты, стриарная васкулопатия, очаговое усиление экзогенности, кальцинаты в базальных ядрах;
- прочие: незрелость, субэпендимальные кисты, кисты сосудистого сплетения.

**Результаты и их обсуждение.** Нозологическая структура ВПР ЦНС представлена в таблице.

Таблица — Нозологическая структура врожденных пороков развития ЦНС у детей основной группы

Диагноз	Количество детей (абс. число)
Агенезия и дисгенезия мозолистого тела	6
Гипоплазия гемисферы мозжечка	4
Аномалия Денди-Уокера (ретроцеребеллярная арахноидальная киста, гипоплазия гемисферы мозжечка, внутренняя гидроцефалия)	3
Голопроэнцефалия	2

В результате обследования выявлено, что у 3 детей основной группы в возрасте 3 мес. ВПР ЦНС сопровождалась перивентрикулярным отеком, у 5 младенцев — расширением переднего субарахноидального пространства, у 4 детей — расширением желудочковой системы. Признаки незрелости были диагностированы у 5 детей, атрофические изменения вещества головного мозга — у 3, киста прозрачной перегородки и субэпендимальная лейкомаляция — у 1 ребенка. В возрасте 6 мес. были выявлены: атрофические изменения различной локализации у 4 детей основной группы, кисты различной локализации — у 3 младенцев, расширение переднего субарахноидального пространства — у 3, желудочковой системы — 3 детей.

В возрасте 9 мес. у 2 детей диагностировались атрофические изменения, расширение переднего субарахноидального пространства и желудочковой системы — у 4 и 5 детей соответственно.

У пациентов с диагнозом «отсутствие ожидаемого нормального физиологического развития» в возрасте 3 мес. были выявлены следующие изменения: расширение субарахноидального пространства — у 4 младенцев, расширение желудочковой системы — у 5, признаки незрелости — у 1, субэпендимальная киста — у 1, киста сосудистого сплетения — у 1. У детей в возрасте 6 мес. преобладала нормальная картина при нейровизуализации, однако, у 2 младенцев были признаки расширения субарахноидального пространства и желудочковой системы, у 1 ребенка — субэпендимальные кисты. В возрасте 9 мес. визуализировалось расширение желудочковой системы у 1 ребенка.

Таким образом, можно сделать вывод, что у детей с врожденными пороками развития ЦНС обнаружены кистозно-атрофические изменения вещества мозга, имели место признаки незрелости. У детей с диагнозом «отсутствие ожидаемого нормального физиологического развития» по сравнению с младенцами с ВПР ЦНС при нейровизуализации преобладала нормальная картина.

Проведено исследование биоэлектрической активности головного мозга у исследуемых детей. Выделены три варианта изменений на ЭЭГ: вариант нормы, включавший в себя дизритмичный тип, легкие диффузные изменения. Данные типы ЭЭГ регистрировались у 4 детей из основной группы в возрасте 3 и 6 мес. и у 2 младенцев в возрасте 9 мес. Вторым вариантом изменений на ЭЭГ — пограничные состояния, включали в себя низкоамплитудный полиритмичный тип, выраженные диффузные изменения без межполушарной асимметрии, низкоамплитудный плоский тип. Пограничные изменения в динамике наблюдения зарегистрированы у 6 детей из основной группы. Третий вариант изменений на ЭЭГ — патологические изменения, представленные дисфункцией срединных структур, дезорганизацией коркового слоя, снижением порога судорожной готовности — был выявлен у 5 младенцев из основной группы, изменения сохранялись в динамике. У детей с диагнозом «отсутствие ожидаемого нормального физиологического развития» был зарегистрирован первый вариант на ЭЭГ.

Таким образом, нормальная биоэлектрическая активность головного мозга наблюдалась у всех детей группы сравнения. Для детей с ВПР ЦНС более характерны патологические и пограничные изменения на ЭЭГ.

Функциональная диагностика психоневрологического развития младенцев 1-го года жизни включала балльную оценку развития по основным классам: 1) грубая моторика, 2) мелкая моторика, 3) перцепция, 4) речь, 5) социальный контакт. Выполнение каждого теста оценивалось в баллах: 0 баллов — ребенок тест не выполняет, 1 балл — выполняет непостоянно или не в полном объеме, 2 балла — выполняет постоянно и в полном объеме.

Суммарная балльная оценка нормального развития грубой моторики включала в себя навыки ползания, сидения, хождения, у детей основной группы в возрасте 3 мес. показатель составил 7,1 балла, у детей группы сравнения — 7,4; в возрасте 6 мес. — 4,9 и 9,1 балла соответственно; в возрасте 9 мес. у детей основной группы средний балл развития грубой моторики равен 0,7, у младенцев из группы сравнения он составил 1,5.

Суммарная оценка нормального развития тонкой моторики, определяющаяся манипуляциями с игрушками, у детей с ВПР ЦНС и группы сравнения в возрасте 3 мес. составила соответственно 1,1 и 1,4 балла, в возрасте 6 мес. разница увеличивалась и составила соответственно 2,4 и 4,5 балла; в возрасте 9 мес. средний балл развития тонкой моторики у детей с ВПР составил 0,35, тогда как у младенцев из группы сравнения он равнялся 1,5.

При оценке уровня развития перцепции, включавшем в себя наблюдение за игрушками, в возрасте 3 мес. в группе детей с ВПР средний балл составил 2,1, в группе сравнения — 2,5; в возрасте 6 мес. — 0,5 и 1,6 балла соответственно; в возрасте 9 мес. суммарная оценка развития перцепции у детей с пороками развития ЦНС была на уровне 0,4 и 1,5 балла соответственно.

Суммарная оценка нормального довербального развития, включавшая в себя оценку элементов доречевого развития, в возрасте 3 мес. составила у младенцев основной группы 1,4 балла, у детей группы сравнения — 2,4 балла; в возрасте 6 мес. — соответственно 0,7 и 1,6 балла; в возрасте 9 мес. у детей основной группы данный показатель был на уровне 0,2 балла, в группе сравнения — 1,6 балла.

При оценке коммуникативного развития в возрасте 3 мес. были получены результаты в группе младенцев с ВПР головного мозга в виде среднего балла — 1,0, в группе сравнения — 1,5 балла; в возрасте 6 мес. средний балл составил соответственно 0,75 и 1,4. Средний балл оценки коммуникативного развития в возрасте 9 мес. у детей с ВПР был на уровне 0,6 балла, тогда как в группе сравнения он составил 1,6.

Суммарная оценка нормального функционального развития детей с пороками развития ЦНС в 3-месячном возрасте составила 13,0 баллов, у пациентов с диагнозом «отсутствие ожидаемого нормального физиологического развития» — 15,0 баллов, в возрасте 6 мес. — соответственно 8,5 и 20,0 баллов, у детей в возрасте 9 мес. — 4,0 и 12,5 балла соответственно.

Из представленных данных видно, что между детьми с ВПР ЦНС и младенцами из группы сравнения в 3-месячном возрасте не имелось достоверно значимых различий в психоневрологическом развитии, однако по мере роста и развития детей разница увеличивалась, нарастало отставание нормального уровня развития.

#### **Выводы:**

1. Для детей с ВПР ЦНС при НСГ, КТ, МРТ головного мозга характерны кистозно-атрофические изменения, признаки незрелости. У детей с диагнозом «отсутствие ожидаемого нормального физиологического развития» по сравнению с младенцами с ВПР ЦНС при нейровизуализации преобладала нормальная картина.

2. Для детей с ВПР ЦНС при электроэнцефалографии более характерны патологические и пограничные изменения. Среди патологических изменений биоэлектрической активности головного мозга основными являлись выраженные диффузные изменения с межполушарной асимметрией, диффузная и фокальная эпилептическая активность. У 100% детей группы сравнения наблюдалась нормальная биоэлектрическая активность головного мозга.

3. Дети с ВПР ЦНС и младенцы из группы сравнения в 3-месячном возрасте не имели достоверных значимых различий в психоневрологическом развитии, однако по мере роста нарастает отставание от нормального уровня развития.

## Литература

1. Недифференцированная патология нервной системы и роль аномалий развития мозга у детей в этом процессе / Ю.И. Барашнев [и др.] // *Международ. невролог. журн.* — 2006. — № 1. — С. 14–19.
2. Елматова, Т.В. Врожденные аномалии головного и спинного мозга: клинико-диагностические аспекты / Т.В. Елматова // *СВОП.* — 2010. — № 7. — С. 22–36.
3. Петрухин, А. С. Детская неврология: учеб. Пособие: в 2 т. / А.С. Петрухин. — М.: ГЭОТАР-Медиа, 2009. — Т. 2. — 272 с.
4. Улезко, Е.А. Энцефалопатия новорожденных и родовая черепно-мозговая травма: клинико-нейрофизиологические исследования, дифференциальная диагностика, патоморфология, лечение / Е.А. Улезко, Г.Г. Шанько, М.К. Недзьведь. — Минск: Харвест, 2009. — 320 с.
5. Лимаренко, М.П. Патология сердечно-сосудистой системы при наследственных заболеваниях и врожденных пороках развития у детей / М.П. Лимаренко // *Клинич. педиатрия.* — 2008. — № 2. — С. 46–48.
6. Neuroimaging and neurodevelopmental outcome of premature infants / M. El-Dib [et al.] // *Am. J. Perinatol.* — 2010. — Vol. 27, № 10. — P. 803–818.

## COMPLEX ASSESSMENT OF KLINIKO-NEUROLOGICHESKIH OF FEATURES OF CHILDREN WITH CONGENITAL DEVELOPMENTAL ANOMALIES CENTRAL NERVOUS SYSTEMS

*Devyal'tovskaya M.G., Gushchinskaya M.K., Bogdanovich I.P.*

*The Republican Scientific Practical Centre "Mother and Child", Minsk, Belarus*

Examination of 15 children with VPR is conducted: 4 babies with a cerebellum hypoplasia, 6 — with an agenezia of a calloused body, 3 children with anomaly of the Dandy Walker, 2 — with a goloprozentsefaliya (the main group) and 10 patients with the diagnosis: "lack of expected normal physiological development" (group of comparison). At children with VPR TsNS at NSG, KT, MRT of a brain changes, immaturity signs are revealed cystous and atrophic. For children with VPR TsNS at an electroencephalography pathological and boundary changes are more characteristic. Children with VPR TsNS and babies from group of comparison at 3-month age had no reliable significant distinctions in psychoneurological development, however in process of growth and development a difference increased that the total score of normal functional development clearly demonstrates.

**Keywords:** congenital developmental anomalies of a brain, kliniko-neurologic status, neurovisualization, electroencephalography.

Поступила 06.10.2014

## ОСОБЕННОСТИ КЛИНИЧЕСКОГО ТЕЧЕНИЯ ЖЕЛТУХИ, ОБУСЛОВЛЕННОЙ ИЗОИММУНИЗАЦИЕЙ, У НЕДОНОШЕННЫХ НОВОРОЖДЕННЫХ

*Капура Н.Г., Гнедько Т.В., Берестень С.А.*

*РНПЦ «Мать и дитя», Минск, Беларусь*

**Реферат.** Изучено течение неонатальной желтухи, обусловленной изоиммунизацией, у недоношенных новорожденных. Группу сравнения составили новорож-

денные с физиологической желтухой. Ранним клиническим признаком патологической желтухи было появление желтушности кожных покровов у младенцев с изоиммунизацией в первые сутки жизни. Содержание билирубина в пуповинной крови и в течение раннего неонатального периода достоверно превышало показатель группы сравнения, а показатели гемоглобина были ниже физиологической нормы. Длительность фототерапии и инфузионной терапии в группе с изоиммунизацией была значительно дольше группы сравнения.

**Ключевые слова:** недоношенные новорожденные, неонатальные желтухи, биохимические показатели.

**Введение.** В последние годы отмечается рост заболеваемости неонатальными желтухами среди недоношенных новорожденных [1]. По различным данным, желтуха на первой неделе жизни наблюдается у 25–50% доношенных и у 70–90% недоношенных новорожденных [2].

Выделяют четыре основных механизма развития патологической гипербилирубинемии: гиперпродукция за счет гемолиза; нарушение конъюгации билирубина в гепатоцитах; нарушение экскреции билирубина в кишечник; сочетанное нарушение конъюгации и экскреции [3].

Основной причиной гиперпродукции билирубина у новорожденных является усиленный гемолиз эритроцитов. Чаще всего причиной гемолиза в раннем неонатальном периоде является несовместимость крови матери и ребенка по эритроцитарным антигенам. Однако в ряде случаев к гемолизу приводят структурные и ферментные аномалии мембраны эритроцитов (микросфероцитарная анемия Минковского–Шоффара), дефекты строения и синтеза гемоглобина (альфа- и бетаталассемии). Гемолиз может возникнуть и при остром течении врожденных инфекций — цитомегалии, герпеса, краснухи, токсоплазмоза, листериоза, сифилиса, неонатально-гено сепсиса.

Опасность билирубиновой интоксикации (ядерной желтухи) появляется при повышении уровня непрямого билирубина у доношенного новорожденного выше 300–340 мкмоль/л, у недоношенных — 170–204 мкмоль/л [4]. Наибольшую опасность представляет не уровень общего билирубина, а уровень непрямого билирубина, т. е. не связанного с альбумином. Билирубинсвязывающая способность плазмы особенно низка у недоношенных новорожденных [5].

**Цель работы** — изучение течения желтухи, обусловленной изоиммунизацией, у недоношенных новорожденных.

**Материал и методы.** Обследовано 52 ребенка с неонатальной желтухой, находившихся на лечении и выхаживании в педиатрическом отделении и отделении для недоношенных новорожденных детей ГУ «РНПЦ “Мать и дитя”».

На основании акушерского анамнеза и клинико-лабораторных данных выделены 2 группы новорожденных.

Первую группу (1) составили 20 новорожденных детей с неонатальной желтухой, обусловленной изоиммунизацией;

Вторую группу (2), группу сравнения, составили 32 новорожденных с физиологической желтухой.

Проведен анализ акушерско-гинекологического анамнеза матерей обследованных детей, течение неонатального периода, результатов клинического и биохимического анализов крови, длительности течения гипербилирубинемии и продолжи-

тельность фототерапии. Изучена частота экстрагенитальной патологии, гинекологических заболеваний, течения беременности и родов.

Результаты обследования обработаны при помощи программного обеспечения Windows, Excel. Оценка статистической достоверности различий средних величин определялась по критерию Стьюдента, различия считались статистически значимыми при  $P < 0,05$ .

**Результаты и их обсуждение.** Анализ анамнестических данных показал, что дети 1-й группы родились от матерей с отягощенным соматическим или акушерско-гинекологическим анамнезом. Среди экстрагенитальной патологии преобладали болезни эндокринной системы и желудочно-кишечного тракта (30,0%), а также болезни почек (20%). Гинекологическая патология в виде кольпита регистрировалась у каждой четвертой женщины (25%), эрозия шейки матки — у каждой пятой (20%), в единичных случаях диагностировался хронический аднексит и эндометрит (10%).

Отягощенный акушерский анамнез отмечен в одной трети случаев (35%): в 3 случаях имели место медицинские аборт, в 2 — неразвивающаяся беременность, в 2 — самопроизвольные аборт. Среди осложнений в течение беременности в каждом третьем случае отмечена угроза прерывания (30%), в каждом пятом — хроническая фетоплацентарная недостаточность (20%). Во время беременности ОРВИ регистрировались у каждой второй женщины (40%), анемия — у каждой четвертой (25%), в 3 случаях отмечена резус-сенсбилизация (15%).

Большинство детей с изоиммунизацией по Rh-фактору родились от 2 и 3-й беременности — 7 (77,7%) и 2 родов (55,5%). Остальные дети родились от 5 и 7-й беременности и 3–4-х родов — 3 (33,3%). Среди детей с изоиммунизацией по системе АВ0 большинство родились от первой беременности и первых родов — 6 (54,5%), остальные дети родились от 2–5-й беременности и 2–3-х родов — 5 (45,5%).

Большинство детей 1-й группы родились через естественные родовые пути — 13 (65%), путем кесарева сечения — 7 (35%), из них путем экстренного — 4 (25%).

У женщин группы сравнения большинство младенцев родилось от первой и второй беременности — 28 (87,5%) и первых родов — 20 (62,5%), остальные — от вторых и третьих — 12 (37,5%).

Среди экстрагенитальной патологии у женщин группы сравнения преобладали болезни желудочно-кишечного тракта (34,1%) и сердечно-сосудистой системы (20,4%). Среди гинекологической патологии в каждом третьем случае наблюдался кольпит — (34,1%), в меньшем числе случаев — хронический аднексит и эрозия шейки матки (8, или 25%). Отягощенный акушерский анамнез имел место в 7 случаях (21,9%). Среди осложнений в течении беременности отмечена угроза прерывания (37,5%) и гестоз (12,5%). Во время беременности ОРВИ регистрировались в 8 случаях (25%), хроническая фетоплацентарная недостаточность — в 10 (31,2%).

Большинство детей родились путем кесарева сечения — 22 (68,7%), через естественные родовые пути родились 10 детей (31,2%).

Гестационный возраст, антропометрические показатели и оценка по шкале Апгар обследованных детей представлены в таблице 1.

Проведен сравнительный анализ антропометрических данных, клинического течения желтухи, ее продолжительности и эффективности фототерапии между группами обследованных новорожденных (таблица 1).

Сравнительный анализ между группами показал, что гестационный возраст в обследованных группах детей не имел достоверных различий. По другим параметрам физического развития достоверных различий между группами также не отмечено.

Таблица 1 — Сравнительная характеристика обследованных новорожденных с неонатальными желтухами ( $M \pm m$ )

Показатель	Группа сравнения 1 (n = 20)	Группа сравнения 2 (n = 32)	P
Гестационный возраст, нед.	36,5±0,66	36,2±0,3	$P_{2-3} > 0,05$
Масса тела при рождении, г	3019,50±137,10	2669,8±124,2	$P_{2-3} > 0,05$
Длина, см	49,85±0,88	47,3±0,7	$P_{2-3} > 0,05$
Окружность головы, см	33,80±0,61	32,9±0,40	$P_{2-3} > 0,05$
Окружность груди, см	32,80±0,71	31,5±0,40	$P_{2-3} > 0,05$
Апгар на 1-й мин жизни	7,47±0,63	7,2±0,20	$P_{2-3} > 0,05$
Апгар на 5-й мин жизни	8,36±0,25	8,0±0,1	$P_{2-3} > 0,05$
Сроки появления желтухи, сут	1,55±0,16	2,9±0,10	$P_{2-3} < 0,001$
Длительность желтухи	13,19±1,37	8,6±0,60	$P_{2-3} < 0,01$
Длительность фототерапии, ч	134,29±11,89	42,8±3,5	$P_{2-3} < 0,001$
Инфузионная терапия, сут	11,53±0,93	7,2±1,5	$P_{2-3} < 0,02$

Средняя масса тела при рождении у младенцев 1-й группы составляла 3019,50±137,10 г, длина — 49,85±0,88 см, окружность головы — 33,80±0,61 см, окружность груди — 32,80±0,71 см. Средний гестационный возраст составлял 36,5±0,66 недели. Оценка по шкале Апгар на 1-й мин жизни составляла 7,47±0,63 балла, на 5-й мин — 8,36±0,25 балла. У 11 (55,0%) младенцев 1-й группы наблюдалось тяжелое состояние продолжительностью от 3-х до 17 сут (10,9±1,61 сут), а состояние средней тяжести отмечалось с 8-х сут (8,20±1,70 сут).

При анализе особенностей течения неонатального периода у детей обследованных групп изучены структура заболеваний, длительность течения желтухи и продолжительность фототерапии.

Основным диагнозом у обследованных детей 1-й группы была неонатальная желтуха, обусловленная изоиммунизацией по резус-фактору (Rh-фактору) и системе АВ0. У 9 детей (45,0%) диагностирована гемолитическая болезнь новорожденных (ГБН) по Rh-фактору, при этом тяжелое течение наблюдалось у 3 детей (15,0%), состояние средней тяжести — у 6 (30%). В 1-м случае у ребенка с тяжелым течением ГБН проведена операция заменного переливания крови, у 2 других младенцев проводилась гемокоррекция. У 11 детей (55,0%) диагностирована неонатальная желтуха, обусловленная изоиммунизацией по системе АВ0, при этом в 3 случаях в качестве второй нозологической формы. У 8 детей (40,0%) этой группы отмечена врожденная инфекция, у 3 (15%) диагностирована врожденная пневмония.

Среди сопутствующей патологии в большинстве случаев отмечена церебральная ишемия (55,3%), ОРИ (ринит, конъюнктивит) — 49,9% и анемический синдром (16,6%).

Основным диагнозом у детей группы сравнения были ОРИ (ринофарингит) — 10 (31,2%), врожденная пневмония — 8 (25%) и РДС — 5 (15,6%). Кроме того, в 4-х случаях отмечен катаральный омфалит (12,5%) и в 2-х случаях — пневмония новорожденного (6,3%).

Врожденные инфекции регистрировались у большинства детей с патологической желтухой (55,5%) и у одной трети детей группы сравнения (31,2%), однако достоверных различий не отмечено ( $P>0,05$ ).

Сроки появления желтухи у младенцев 1-й группы отмечены на 1–2-е сут жизни, составив по средним данным  $1,55\pm 0,16$  сут, и имели значимые различия с группой сравнения ( $P<0,001$ ). Продолжительность составляла в среднем  $13,19\pm 1,37$  сут и также имела достоверные различия с группой сравнения ( $P<0,01$ ).

Для гемолитических желтух характерно раннее появление, первые или начало вторых суток жизни, нарастание ее в течение 3–5 дней, угасание с конца первой и исчезновение к концу второй недели жизни. Ранними клиническими признаками у новорожденных с ГБН по Rh-фактору является появление желтухи на бледном фоне, в тяжелых случаях уже наблюдалось желтушное окрашивание кожи и даже пуповины, увеличение размеров печени отмечалось у каждого третьего младенца (38,7%).

Показатели гемоглобина и билирубина среди обследованных младенцев представлены в таблице 2.

Таблица 2 — Показатели гемоглобина и билирубина у обследованных групп новорожденных

Показатель	Группа сравнения 1 (n = 20)	Группа сравнения 2 (n = 32)	P
Гемоглобин г/л, 1-е сут	174,53±5,54	189,3±4,90	$P_{2-3}<0,05$
Гемоглобин г/л, 3-и сут	162,71±6,43	187,2±8,20	$P_{2-3}<0,02$
Билирубин, мкмоль/л, пуповинный, общ.	58,44±5,41	38,6±2,40	$P_{2-3}<0,001$
Билирубин, мкмоль/л, пуповинный, прямой	14,06±2,40	11,3±0,80	$P_{2-3}>0,05$
Билирубин, мкмоль/л, общ., 3–4-е сут	229,94±18,44	134,0±7,60	$P_{2-3}<0,001$
Билирубин, мкмоль/л, прямой, 3–4-е сут	11,10±1,81	9,30±0,80	$P_{2-3}>0,05$
Билирубин, мкмоль/л, общ. максимальный, 5–7-е сут	306,95±15,61	156,5±6,60	$P_{2-3}<0,001$
Билирубин, мкмоль/л, прямой, максимальный	11,85±1,98	9,30±0,70	$P_{2-3}>0,05$
Билирубин, мкмоль/л, общ. при выписке	117,71±11,75	68,1±8,60	$P_{2-3}<0,001$

Анализ показателей периферической крови показал, что гемоглобин у новорожденных 1-й группы на 1-е сут жизни составлял в среднем  $174,53\pm 5,54$  г/л ( $134\text{--}205$  г/л) и

снижался на 3-е сут до  $162,71 \pm 6,43$  г/л ( $130-198$  г/л), что было достоверно ниже показателей группы сравнения ( $P < 0,05$ ;  $P < 0,02$ ). Билирубин пуповинной крови составлял по средним данным  $58,44 \pm 5,41$  мкмоль/л и повышался на 3-е сут до  $229,94 \pm 18,44$  мкмоль/л. Максимальный показатель билирубина отмечен на 5-е сут ( $306,95 \pm 15,61$  мкмоль/л). Снижение билирубина отмечалось с 9-х сут ( $9,40 \pm 1,21$ ).

При сравнении показателей билирубина в обследованных группах новорожденных отмечены достоверные различия по его содержанию в пуповинной крови. Показатель общего билирубина в пуповинной крови в группе с изоиммунизацией был достоверно выше, чем в группе сравнения ( $P < 0,001$ ). На 3 и 5–7-е сут жизни показатель билирубина в группе с патологической желтухой также превышал показатель группы сравнения ( $P < 0,001$ ). В то же время показатель прямого билирубина не имел достоверных различий в сравниваемых группах.

Таким образом, концентрация билирубина в пуповинной крови во всех случаях изоиммунизации по Rh-фактору и системе АВ0 была выше  $51$  мкмоль/л, повышалась на 3–4-е сут жизни до  $229,94 \pm 18,44$  мкмоль/л, а максимально — на 5-е сут до  $306,95 \pm 15,61$  мкмоль/л. Почасовой прирост билирубина по средним данным у детей при Rh-конфликте составлял  $6,19 \pm 1,37$  мкмоль/л и колебался в пределах  $2,6-10,7$  мкмоль/л. В то же время гемоглобин в тяжелых случаях снижался до  $130-134$  г/л, что потребовало в 5 случаях переливания эритроцитарной массы.

Всем новорожденным проводилась фототерапия, а ее начало составляло в среднем  $2,63 \pm 0,33$  сут. Длительность фототерапии по средним данным составляла  $134,29 \pm 11,89$  ч и достоверно превышала ее продолжительность в группе сравнения ( $P < 0,001$ ). Кроме того, у всех младенцев проводилась инфузионная терапия продолжительностью в среднем  $11,53 \pm 0,93$  сут, в каждом третьем случае вводился альбумин ( $36,8\%$ ) и почти у каждого четвертого ребенка по показаниям переливалась эритроцитарная масса ( $26,3\%$ ). Длительность инфузионной терапии в группе с изоиммунизацией также превышала ее продолжительность в группе сравнения.

Билирубин при выписке в группе с изоиммунизацией ( $117,71 \pm 11,75$  мкмоль/л) также значительно превышал показатель группы сравнения ( $P < 0,001$ ).

#### **Выводы:**

1. Большинство детей с изоиммунизацией по Rh-фактору родились от 2-й беременности и 2-х родов, с изоиммунизацией по системе АВ0 — от 1-й беременности и первых родов.
2. Основными факторами отягощенного акушерского анамнеза у матерей новорожденных с изоиммунизацией были медицинские и самопроизвольные аборт.
3. Содержание билирубина в пуповинной крови в группе с изоиммунизацией достоверно превышало его содержание в группе сравнения.
4. Содержание гемоглобина в периферической крови в группе с изоиммунизацией как на 1-е, так и на 3-е сут жизни было достоверно ниже показателя группы сравнения.
5. Сроки появления и продолжительность желтухи в группе с изоиммунизацией достоверно превышали сроки группы сравнения.
6. Длительность фототерапии и инфузионной терапии в группе с изоиммунизацией значительно превышала показатель в группе сравнения ( $P < 0,001$ ;  $P < 0,02$ ).

## Литература

1. Эпидемиологический анализ заболеваемости неонатальными желтухами / Т.В. Гнедько [и др.] // Репродуктивное здоровье. Восточная Европа. — 2012. — № 5. — С. 493–495.
2. Анастасевич, Л.А. Желтухи у новорожденных / Л.А. Анастасевич, Л.В. Симонова // Леч. врач. — 2006. — № 10. — С. 66–71.
3. Шабалов, Н.П. Неонатология: в 2 т. / Н.П. Шабалов. — М.: МЕДпресс-информ, 2004. — Т. 2. — С. 109–158.
4. Дементьева, Г.М. Профилактика нарушений адаптации и болезней новорожденных: лекция для врачей / Г.М. Дементьева, Ю.Е. Вельтишев. — М., 2003. — 75 с.
5. Neonatology on the Web [Electronic resource]. — Mode of access: <http://www.neonatology.org/neo.clinical.html>. — Date of access: 18.08.2004.

## FEATURES OF THE CLINICAL COURSE OF THE JAUNDICE CAUSED BY ISOIMMUNIZATION, AT PREMATURELY BORN NEWBORNS

*Kapura N.G., Hnedzko T.V., Beresten S.A.*

*The Republican Scientific Practical Centre "Mother and Child", Minsk, Belarus*

The course of the neonatal jaundice caused by isoimmunization, at prematurely born newborns is studied. The group of comparison was made by newborns with physiological jaundice. Emergence of yellowness of integuments in babies with isoimmunization in the first days of life was an early clinical symptom of pathological jaundice. The content of bilirubin in an umbilical blood and during the early neonatal period authentically exceeded an indicator of group of comparison, and indicators of hemoglobin were below physiological norm. Duration of carrying out phototherapy and infusional therapy in group with isoimmunization was much more long than group of comparison.

**Keywords:** newborn, neonatal jaundices, biochemical indicators.

Поступила 19.09.2014

## ГИПОКСИЧЕСКОЕ ПОРАЖЕНИЕ ГОЛОВНОГО МОЗГА И ПОЧЕК У НОВОРОЖДЕННЫХ ДЕТЕЙ

*Криштафович А.А., Девялтовская М.Г.*

*РНПЦ «Мать и дитя», Минск, Беларусь*

**Результат.** Представленные результаты обзора литературы свидетельствуют о необходимости дальнейших исследований последствий гипоксического поражения головного мозга и почек у новорожденных детей с гипоксическим повреждением центральной нервной системы (ЦНС) с целью снижения заболеваемости и инвалидности.

**Ключевые слова:** гипоксия, мозг, почки, новорожденный, энцефалопатия, нефропатия.

**Введение.** Несмотря на многочисленные исследования, патогенез гипоксического поражения головного мозга у новорожденных детей до конца не выяснен. Одним из главных звеньев в этом процессе является нарушение мозговой гемодинамики. Расстройство мозгового кровообращения выявляются при ультразвуковом исследовании (УЗИ) и рентгеновской компьютерной томографии (РКТ) у 7–10% доношенных новорожденных.

**Цель работы** — представление результатов обзора отечественной и зарубежной литературы о патогенезе гипоксического поражения головного мозга и почек у новорожденных детей с гипоксическим повреждением ЦНС.

Головной мозг нуждается в постоянной доставке кислорода, глюкозы, элиминации продуктов метаболизма, но в отличие от других органов может выдержать небольшие периоды гипоксии и ишемии. Все это поддерживается сложной системой ауторегуляции церебрального кровотока. Последняя характеризуется способностью мозговых сосудов сохранять относительно неизменной объемную скорость мозгового кровотока при изменении перфузионного давления (разницы между системным артериальным и внутричерепным давлением). Ауторегуляция мозгового кровообращения впервые описана А. Остроумовым в 1876 г., а затем детально изучена Bayliss (1902, 1923) и названа эффектом Остроумова–Бейлисса. У доношенного ребенка эта система зрелая.

Под действием длительной гипоксии и ишемии нарушается ауторегуляция церебральных сосудов, и мозговой кровоток начинает линейно следовать за изменением системного давления [14]. При повышенном давлении развиваются тромбозы терминальных вен с последующим кровоизлиянием. Процесс локализуется, как правило, с одной стороны. Снижение артериального давления приводит к билатеральному поражению перивентрикулярного белого вещества (ишемическая лейкомаляция) [5].

Экспериментальные исследования показали, что в ответ на острую гипоксию в течение первых суток происходит выброс аденозина, который приводит к расширению мозговых артерий (фаза реперфузии). В эту фазу происходит восстановление снабжения ишемизированного мозга кислородом и развиваются основные патологические процессы в микрососудистом русле: продукция тканями, вновь снабжающимися кислородом, свободных радикалов, адгезия нейтрофилов на эндотелии сосудов [23]. Сразу после реперфузии в регионах мозга, не поврежденных ишемией, развивается цитотоксический отек со сдавлением церебральных сосудов. Это уменьшает объем периферического сосудистого русла (отсроченная постишемическая гипоперфузия) [1]. Важной особенностью гипоксического расширения мозговых сосудов новорожденного является его неоднородность в различных структурах мозга. Реперфузия более выражена в стволе мозга, и поэтому стволовые структуры более устойчивы к гипоксическому повреждению, чем другие области мозга. Реперфузия приводит к вторичному повреждению мозга и обуславливает неврологический исход [24].

Следствием перечисленных выше патологических механизмов являются морфологические изменения в ЦНС. При гипоксическом повреждении головного мозга патологический процесс не ограничивается первичным очагом селективного некроза или инфаркта с деструкцией нейронов, глии и кровеносных сосудов, а существует определенная динамика возникновения вторичных изменений с вовлечением неповрежденных нейронов. В итоге речь может идти о прогрессивном течении энцефалопатии, при котором объем нейронов в стадии деградации оказывается значительно больше первоначального (лизис нейронов, опустошение коры, вторичные дисциркуляторные расстройства и др.) [9, 18].

Кроме того, гипоксия и ишемия нарушают функцию гематоэнцефалического барьера (ГЭБ). Это происходит из-за потери целостности межэндотелиальных кон-

тактов и разрушения отдельных клеточных элементов ГЭБ [24]. В результате патологической гибели нервных клеток высвобождается большое количество специфических белков нервной ткани — нейроспецифических белков (НСБ). Повышенная проницаемость ГЭБ приводит к элиминации в кровь НСБ. В нормальных условиях вследствие естественной гибели нейронов НСБ попадают через ГЭБ в цереброспинальную жидкость и кровь, где присутствуют в малых количествах и не вызывают патологическую иммунную реакцию [2].

При гипоксическом процессе в нервной системе, по мнению некоторых авторов, контакт НСБ с иммунокомпетентными клетками крови может приводить к иммунному ответу, специфичному по отношению к соответствующему белку. Антитела к НСБ проникают через поврежденный ГЭБ и связываются с соответствующими антигенами в ткани мозга, где при посредничестве факторов комплемента происходит запуск неспецифичных острофазных реакций с развитием аутоиммунного воспаления и цитотоксического отека [25, 26].

В монографии В.Е. Семенова [12] представлены противоположные данные о том, что факт выявления высокой концентрации аутоантител, имеющих отношение к патогенезу какого-либо заболевания ЦНС, не является достаточным для характеристики физиологического действия антигенспецифических реакций с участием выявленных аутоантител.

На клеточном уровне в веществе мозга при гипоксии возникает ряд нейрохимических процессов, которые заключаются в угнетении аэробного и активации анаэробного метаболизма глюкозы. Поскольку этот процесс не способен обеспечить полноценную энергетику клетки, запас высокоэнергетических фосфатов истощается [19]. Дефицит АТФ и АТФ-зависимых насосов приводит к потере внутриклеточного  $K^+$  и деполяризации пресинаптических мембран с выбросом в синаптическую щель возбуждающих аминокислот (глутамат, аспаргат и др.), последние активируют соответствующие рецепторы и открывают мембранные каналы  $Na^+$ ,  $Cl^-$ ,  $Ca^{2+}$ . Это способствует накоплению внутри нейрона перечисленных ионов и воды с последующим набуханием и гибелью клетки. Кроме того, избыток внутриклеточного  $Ca^{2+}$  приводит к активации фосфолипазы, окиси азота, что потенцирует перекисное окисление липидов с разрушением липидов мембраны, перекисидацией ДНК и гибелью нейрона под действием свободных радикалов [7, 21]. Быстрота и опасность развития оксидантного стресса в ЦНС определяются интенсивностью метаболизма и дефицитом антиоксидантной системы защиты в мозге [3]. Воздействие внутриклеточного  $Ca^{2+}$  на эндотелий капилляров и артериол приводит к вазоспазму и усугублению ишемии по принципу порочного круга. Наряду с некрозом включается механизм медленной генетически запрограммированной гибели клетки (апоптоз), обусловленный активацией генов макрофагальной активности олигодендроглии [22].

У младенцев одни из наиболее повреждаемых органов — почки. В условиях нарастающего дефицита кислорода и срыва механизма защиты мозга активизируется мощный комплекс адаптационно-компенсаторных реакций, направленных на нормализацию кислородного обеспечения организма, к которым относится централизация кровообращения. Последняя представляет собой рефлекторный спазм периферических кровеносных сосудов (за исключением сосудов головного мозга, сердца, надпочечников), в результате чего повышается артериальное давление и в определенной мере восстанавливается кровоснабжение жизненно важных органов,

при этом снижается оксигенация пищеварительной системы, кожи, мышц, почек [20]. Снижение почечной перфузии приводит к уменьшению скорости клубочковой фильтрации и диуреза.

В то же время при гипоксическом повреждении ткани почки наряду со спазмом крупных артериол происходит нарушение микроциркуляции. В капиллярах наблюдаются многочисленные стазы эритроцитов, их сладжирование (образование монетных столбиков) и иногда выпадение отдельных участков почечной ткани из системы кровоснабжения. В результате такого повреждения нарушается функция почек [17]. Наиболее характерная область повреждения — интерстициальная ткань и пирамиды. Вследствие ишемии развивается склерозирование эпителия клубочков и канальцев [6].

Одной из концепций в развитии патологических процессов в почках является деструкция клеточных мембран нефроэпителия. По данным ряда зарубежных авторов, при тяжелой и длительной гипоксии деструкция канальцевого эпителия происходит в результате некроза и апоптоза [11]. Выраженность мембранодестабилизирующих процессов, их пролонгированность и состояние репарации обуславливают клиническую картину заболевания, его тяжесть и исходы.

Длительный период для многообразной группы пре- и перинатальных поражений ЦНС применялся термин «перинатальная энцефалопатия», который был заимствован из западной литературы в середине 70-х гг. прошлого века. Этот термин был положен в основу «Классификации перинатальных поражений ЦНС» (Якунин Ю.А. и соавт., 1975). В настоящее время большинство неврологов и неонатологов отказались от его использования из-за расплывчатости и некорректности.

В 2000 г. VI Конгрессом педиатров России была одобрена классификация перинатальных поражений нервной системы у новорожденных, в которой предпринята попытка привести в соответствие требованиям и стандартам Международной статистической классификации болезней и проблем, связанных со здоровьем 10-го пересмотра. Классификация предусматривает разделение неврологических нарушений неонатального периода на 4 группы в зависимости от ведущего повреждающего фактора: I — гипоксические, II — травматические, III — токсико-метаболические и IV — инфекционные. Помимо этиологического фактора в каждой из групп выделяются нозологическая форма, степень тяжести повреждения и основные неврологические симптомы и синдромы. Принципиально новым в классификации явилось разделение гипоксических повреждений мозга на церебральную ишемию и внутричерепные кровоизлияния [10]. Однако в данной классификации вся патология новорожденных по-прежнему носит обобщенное название «перинатальная».

По мнению ведущих специалистов по детской неврологии и неонатологии Республики Беларусь (Шанько Г.Г., Шишко Г.А., Улезко Е.А., 2003), для характеристики поражений головного мозга у новорожденных следует применять термин «энцефалопатия новорожденного» (ЭН) [16].

ЭН — это различные по этиологии или неуточненные по происхождению невоспалительные поражения головного мозга, возникшие до родов и во время родов.

Диагноз «ЭН» выставляется ребенку на первом месяце жизни с указанием генеза (гипоксически-ишемический, дисметаболический, токсико-метаболический, гипоксически-травматический и др.), степени тяжести (легкая, средняя, тяжелая) и неврологического синдрома (синдром повышенной нервно-рефлекторной возбудимости, угнетения ЦНС и др.).

Клиническая диагностика ЭН базируется на критериях, которые разделены на основные и дополнительные. Данные критерии позволяют разграничить патологический и нормальный неврологический статус. В рамках последнего дифференцируют адаптационные синдромы раннего неонатального периода [16].

Наиболее информативными методами визуализации гипоксических поражений головного мозга считают магнитно-резонансную томографию в сосудистом режиме (с ее помощью удалось установить фазы гипоксического воздействия) и РКТ с контрастированием сосудов и синусов. В качестве дополнительных методов используют доплерометрию сосудов мозга и позитронно-эмиссионную томографию.

Дифференциальную диагностику гипоксической энцефалопатии проводят со следующими патологическими состояниями: адаптационные синдромы в раннем неонатальном периоде, дисметаболическое и токсико-метаболическое нарушение функции ЦНС, поражение нервной системы при инфекционных заболеваниях перинатального периода, врожденные и наследственные заболевания ЦНС, родовая черепно-мозговая травма.

В структуре детской инвалидности поражения нервной системы составляют около половины, из них 35–40% детей-инвалидов — это инвалиды вследствие перинатального повреждения ЦНС [8].

К нозологическим формам гипоксического поражения почек у новорожденных детей относятся гипоксическая нефропатия (ГН), интерстициальный нефрит, острая почечная недостаточность, инфаркты почек. Чаще всего встречается ГН. Степень гипоксического поражения почек определяется тяжестью и длительностью воздействия патологического фактора, зрелостью организма новорожденного и наличием сопутствующей патологии.

ГН — это заболевание почек невоспалительного характера, являющееся следствием острой интранатальной гипоксии и метаболических нарушений.

При ГН в случае купирования повреждающего фактора поражение почек, преимущественно тубулярного отдела, является обратимым. В клинической картине у новорожденных отмечаются умеренный отечный синдром, увеличение размеров почек, олигурия. Мочевой синдром проявляется в виде умеренной протеинурии (от следов белка до 90 мг/л), микрогематурии (от 3 до 10 эритроцитов в поле зрения), уратурии. В общем и биохимическом анализе крови не обнаруживается выраженных изменений. По данным УЗИ почек отмечается гипозохогенность пирамидок. Ферментурия незначительна: в 1,2–1,5 раза увеличена активность ферментов, участвующих на повреждение тубулярного аппарата почек ( $\gamma$ -глутамилтрансфераза, щелочная фосфатаза). Концентрация  $\beta_2$ -микроглобулина в сыворотке крови и моче находится на верхней границе нормы. На фоне мембраностабилизирующей терапии и коррекции метаболических нарушений отмечается положительная динамика и на момент выписки ребенка из стационара патологических изменений не является [13].

Среди детей, перенесших заболевания мочевой системы в неонатальном периоде, при катamnестическом обследовании через 7 лет лишь в 14% случаев отмечается полное восстановление почечных функций [15]. Пациенты с прогрессирующим течением болезней мочевой системы нередко с раннего возраста попадают в группу «инвалидов детства», которую, по данным статистики, составляют более 5,6 : 10000 детской популяции, в структуре детской инвалидности это 3,5% [4].

**Заключение.** Представленные результаты обзора литературы свидетельствуют о необходимости дальнейших исследований последствий гипоксического поражения головного мозга и почек у новорожденных детей с гипоксическим повреждением ЦНС с целью снижения заболеваемости и инвалидности.

### Литература

1. Агеева, М.И. Возможности доплерографии в оценке степени тяжести нарушения мозговой гемодинамики и централизации кровообращения / М.И. Агеева // Ультразвуковая и функциональная диагностика. — 2007. — № 3. — С. 28–44.
2. Аутоантитела к гепаринсвязывающим белкам головного мозга человека при гепатолентикулярной дегенерации / М.П. Усанова [и др.] // Нейрохимия. — 2000. — Т. 17, № 4. — С. 271–274.
3. Болдырев, А.А. Дискриминация между апоптозом и некрозом нейронов под влиянием окислительного стресса / А.А. Болдырев // Биохимия. — 2000. — Т. 65, № 7. — С. 834–842.
4. Вельтищев, Ю.Е. Детская инвалидность: медицинские и социальные аспекты, меры профилактики: лекция для врачей / Ю.Е. Вельтищев, Д.И. Зелинская // Рос. вестн. перинатологии и педиатрии. Приложение. — 2000. — 68 с.
5. Володин, Н.Н. Актуальные проблемы перинатальной неврологии на современном этапе / Н.Н. Володин, С.О. Рогаткин, М.И. Медведев // Журн. неврологии и психиатрии. — 2001. — Т. 101, № 7. — С. 4–9.
6. Динамическое наблюдение детей, имевших нефропатию в неонатальном периоде / В.А. Таболин [и др.] // Педиатрия. — 2000. — № 3. — С. 42–47.
7. Нечипуренко, Н.И. Основные патофизиологические механизмы ишемии головного мозга / Н.И. Нечипуренко, И.Д. Пашковская, Ю.И. Мусиенко // Мед. новости. — 2008. — № 1. — С. 7–13.
8. Пальчик, А.Б. Гипоксически-ишемическая энцефалопатия новорожденных / А.Б. Пальчик, Н.П. Шабалов. — 2-е изд., испр. и доп. — М.: МЕДпресс-информ, 2009. — 256 с.
9. Потапова, В.Е. Кортиксин как компонент терапии острого периода гипоксически-ишемической энцефалопатии новорожденных / В.Е. Потапова, С.С. Клишко // Репродуктивное здоровье. Восточная Европа. — 2012. — Т. 24, № 6. — С. 122–134.
10. Проект новой классификации последствий перинатальных поражений нервной системы у детей 1-го года жизни / А.С. Буркова [и др.] // Рос. вестн. перинатологии и педиатрии. — 2003. — Т. 48, № 4. — С. 40–44.
11. Рагимова, Н.Дж. Функциональное состояние почек у новорожденных с гипоксическим поражением центральной нервной системы: автореф. дис. ... канд. мед. наук: 14.00.09 / Н.Дж. Рагимова; Азерб. мед. ун-т. — Баку, 2007. — 20 с.
12. Семенов, А.С. Иммунопатологические и патобиохимические аспекты патогенеза перинатального поражения мозга / А.С. Семенов, А.В. Скальный. — СПб.: Наука, 2009. — С. 56.
13. Таболин, В.А. Неонатальная нефрология в трудах кафедры детских болезней № 2 педиатрического факультета Российского государственного медицинского университета (к 75-летию факультета) / В.А. Таболин, О.Л. Чугунова // Рос. вестн. перинатологии и педиатрии. — 2006. — № 1. — С. 47–52.
14. Церебральная венозная гемодинамика как часть сложной системы ауторегуляции сосудистой системы мозга и ее нарушения у детей / А.И. Ким [и др.] // Детские болезни сердца и сосудов. — 2007. — № 2. — С. 27–32.
15. Чугунова, О.Л. Заболевания органов мочевой системы у новорожденных / О.Л. Чугунова // Рос. вестн. перинатологии и педиатрии. — 2006. — № 2. — С. 18–23.
16. Шанько, Г.Г. Клиническая диагностика энцефалопатии новорожденных и родовой черепно-мозговой травмы: инструкция по применению № 192-1203 от 15.12.2003 / Г.Г. Шанько, Г.А. Шишко, Е.А. Улезко; МЗ Респ. Беларусь. — Минск, 2003. — 13 с.
17. Шатохина, С.Н. Способ диагностики гипоксически-ишемического поражения почек: патент РФ: G01N33/48/ С.Н. Шатохина [и др.]; Рос. НИИ геронтологии.

18. Шейбак, В.М. Механизмы гипоксически-ишемического поражения мозга у плода и новорожденного / В.М. Шейбак, Л.Н. Шейбак // Мед. новости. — 2000. — № 4. — С. 17–20.
19. Blomhoff Holm M. The fetal response to acute perinatal hypoxia and the pathophysiological mechanisms behind hypoxic-ischemic encephalopathy / M. Blomhoff Holm. — Oslo: University of Oslo, 2012. — 23 p.
20. Durkan, A.M. Acute kidney injury post neonatal asphyxia / A.M. Durkan, R.T. Alexander // *Pediatr.* — 2011. — Vol. 158, № 2. — P. e29–e33.
21. Hiroshi, S. Hypoxic-ischemic neonatal encephalopathy: animal experiments for neuroprotective therapies / S. Hiroshi, I. Tsuyomu // *Stroke Res. Treatment.* — 2013. — Vol. 1. — P. 1–11.
22. Macheida, M. Development brain dysfunction. — 1995. — Vol. 8, № 2–3. — P. 133–137.
23. Palmer, C. Neurobiology of perinatal asphyxia / C. Palmer // *Penn. State Coll. Med.* — 2001. — № 1. — P. 1–18.
24. Pearce, W. Hypoxic regulation of the fetal cerebral circulation / W. Pearce // *J. Appl. Physiol.* — 2006. — Vol. 100, № 2. — P. 731–738.
25. Protein S-100B, neuron-specific enolase (NSE), myelin basic protein (MBP) and glial fibrillary acidic protein (GFAP) in cerebrospinal fluid (CSF) and blood of neurological patients / K. Lamers [et al.] // *Brain Res. Bull.* — 2003. — Vol. 15. — P. 261–264.
26. S-100 protein and neuron-specific enolase concentrations in blood as indicators of infarction volume and prognosis in acute ischemic stroke / U. Missler [et al.] // *Stroke.* — 1997. — Vol. 28, № 10. — P. 1956–1960.

## HYPOXIC BRAIN AND KIDNEY DAMAGE IN NEWBORNS

*Kryshchakovich A.A., Devyaltovskaya M.G.*

*The Republican Scientific Practical Centre "Mother and Child", Minsk, Belarus*

The presented results of the literature review suggest the need for further research into the consequences of hypoxic brain damage and kidney failure in neonates with hypoxic damage to the central nervous system in order to reduce morbidity and disability.

**Keywords:** hypoxia, brain, kidneys, newborn encephalopathy, nephropathy.

Поступила 02.10.2014

## МЕТОД НЕИНВАЗИВНОЙ ДИАГНОСТИКИ ГИПОКСИЧЕСКОЙ НЕФРОПАТИИ НОВОРОЖДЕННЫХ

*Кришчакевич А.А., Вильчук К.У., Девялтовская М.Г.*

*РНПЦ «Мать и дитя», Минск, Беларусь*

**Реферат.** Обследованы 102 доношенных новорожденных ребенка с энцефалопатией средней степени тяжести. Разработаны критерии диагностики нарушения функции почек у новорожденных с гипоксически-ишемической и гипоксически-травматической энцефалопатией в возрасте 5–14 сут: экскреция микроальбумина с мочой  $\geq 36,7$  мг/г креатинина свидетельствует о повышенной проницаемости клубочков, экскреция  $\beta 2$ -микроглобулина с мочой  $\geq 6,8$  мг/г креатинина — о сниженной реабсорбции проксимальных канальцев. Диагноз «гипоксическая нефропатия» устанавливается новорожденному ребенку с гипоксически-ишемической и гипоксически-травматической энцефалопатией при выявлении вышеуказанных парциальных дисфункций.

**Ключевые слова:** новорожденный, энцефалопатия, нефропатия.

**Введение.** При гипоксическом поражении головного мозга признаки вовлечения в патологический процесс мочевой системы диагностируются у 80% новорожденных детей [1, 2]. К нозологическим формам гипоксического поражения почек у новорожденных относятся гипоксическая нефропатия (ГН), интерстициальный нефрит, острая почечная недостаточность, инфаркты почек. Чаще всего встречается ГН.

Диагностика ГН у новорожденных с гипоксической энцефалопатией затруднена из-за низкой специфичности ее клинических признаков (умеренный отечный синдром, олигурия), тяжести неврологической симптоматики. Верификация этого диагноза проводится редко, т. к. не все методы, используемые в нефрологии, применимы в неонатальном периоде [3–5]. Актуальной задачей является поиск наиболее информативных показателей поражения почек у новорожденных детей.

**Цель работы** — разработка дополнительных критериев диагностики гипоксической нефропатии у новорожденных детей с энцефалопатией для профилактики осложнений неонатального периода.

**Материал и методы.** Исследование выполнялось в ГУ «Республиканский научно-практический центр “Мать и дитя”» на базе педиатрического отделения для новорожденных с перинатальной патологией нервной системы, с врожденной и наследственной патологией; физиологического отделения родильного дома.

Исследуемая группа включала 102 доношенных новорожденных ребенка с гипоксически-ишемической и гипоксически-травматической энцефалопатией средней степени тяжести. Группу сравнения составили 43 здоровых новорожденных. Дети обследовались в возрасте 5–14 сут.

Проводили комплексное клинико-лабораторное обследование. В связи с трудностями суточного сбора мочи у новорожденных для биохимического исследования использовали трехчасовую порцию мочи, собранную с 6.00 до 9.00 утра с помощью мочеприемников для новорожденных. С целью удаления мочевого осадка пробы центрифугировали при 2700 об./мин в течение 15 мин, супернатант использовали для работы. Концентрацию креатинина определяли на автоматическом биохимическом анализаторе HITACHI 911 (Япония) модифицированным методом Яффе без депротенинизации с использованием реагентов производства фирмы CORMAY (Польша). Концентрацию микроальбумина (МА) и  $\beta_2$ -микроглобулина ( $\beta_2$ -МГ) измеряли на анализаторе HITACHI 911 иммунотурбидиметрическим методом с использованием реагентов производства фирмы SPINREACT (Испания). Поскольку анализировали не суточную, а трехчасовую порцию мочи, учитывая выраженные колебания биохимических показателей мочи в различное время суток, их зависимость от диуреза и различное содержание в отдельных порциях, показатели определяли по отношению к креатинину.

Статистическую обработку данных проводили методами вариационной статистики с использованием программ Statistica 6.1 (StatSoft Inc.), ATTESTAT 13.1 (И.П. Гайдышев). Различия между группами оценивали непараметрическими методами с применением критерия Манна–Уитни. Применяли ROC-анализ: рассчитывали показатели чувствительности (Ч), специфичности (С), строили кривую. Диагностическую способность модели оценивали согласно экспертной шкале для значений площади под кривой [6, 7], диагностически значимым считали значение площади 0,70 и более [8]. Для дифференциальной диагностики патологического значе-

ния показателя от нормального определяли пороговое значение на основании максимальной Ч и С. Из полученных значений рассчитывали отношение правдоподобия (ОП) для положительного результата диагностического исследования, 95% доверительный интервал (ДИ). Достоверность различий распределения пациентов в сравниваемых группах определяли, используя критерий  $\chi^2$ . При проверке статистических гипотез значимыми считали различия при  $p < 0,05$ .

Результаты и их обсуждение. Экскреция МА и  $\beta_2$ -МГ с мочой у детей исследуемой группы в возрасте 5–14 сут была достоверно увеличена по сравнению с детьми группы сравнения ( $p < 0,005$ ).

Установлено, что кривая теста на экскрецию МА с мочой у детей исследуемой группы и группы сравнения в возрасте 5–14 сут достоверна, площадь под кривой равна 0,80 (95% ДИ: 0,73–0,87;  $Z = 4,75$ ;  $p < 0,001$ ), что указывает на очень хорошее качество теста. Выявлен пороговый уровень экскреции МА с мочой, равный 36,7 мг/г креатинина, с максимальной Ч 71,6% и С 83,7%. При этом различия в распределении новорожденных исследуемой группы и группы сравнения статистически значимы (таблица 1).

Таблица 1 — Распределение новорожденных с гипоксически-ишемической и гипоксически-травматической энцефалопатией в зависимости от уровня экскреции МА с мочой в возрасте 5–14 сут

Группа	Количество новорожденных, абс. число	
	МА $\geq 36,7$ мг/г креатинина	МА $< 36,7$ мг/г креатинина
Исследуемая	73	29
Группа сравнения	7	36
Достоверность различий	$\chi^2 = 37,40$ $p < 0,001$	

На основании данных таблицы 1 был рассчитан показатель ОП для положительного результата диагностического исследования, составивший 4,4. Следовательно, тест на экскрецию МА с мочой выявляет повышенную проницаемость клубочкового фильтра у детей исследуемой группы в 4,4 раза чаще по сравнению с детьми группы сравнения.

Таким образом, показатель экскреции МА с мочой  $\geq 36,7$  мг/г креатинина может использоваться в качестве критерия диагностики повышенной проницаемости клубочков у новорожденных с гипоксически-ишемическим и гипоксически-травматическим поражением головного мозга в возрасте 5–14 сут.

Кривая теста на экскрецию  $\beta_2$ -МГ с мочой у детей исследуемой группы и группы сравнения в возрасте 5–14 сут достоверна, площадь под кривой равна 0,76 (95% ДИ: 0,68–0,84;  $Z = 3,87$ ;  $p < 0,001$ ), что указывает на хорошее качество теста. Выявлен пороговый уровень экскреции  $\beta_2$ -МГ с мочой, равный 6,8 мг/г креатинина, с максимальной Ч 66,7% и С 73,8%. При этом различия в распределении новорожденных по группам статистически значимы (таблица 2).

Таблица 2 — Распределение новорожденных с гипоксически-ишемической и гипоксически-травматической энцефалопатией в зависимости от уровня экскреции  $\beta_2$ -МГ с мочой в возрасте 5–14 сут

Группа	Количество новорожденных, абс. число	
	$\beta_2$ -МГ $\geq 6,8$ мг/г креатинина	$\beta_2$ -МГ $< 6,8$ мг/г креатинина
Исследуемая	66	33
Сравнения	11	31
Достоверность различий	$\chi^2 = 19,50$ $p < 0,001$	

На основании данных таблицы 2 был рассчитан показатель ОП для положительного результата диагностического исследования, составивший 2,5. Следовательно, тест на экскрецию  $\beta_2$ -МГ с мочой выявляет канальцевую дисфункцию у детей исследуемой группы в 2,5 раза чаще, чем у детей группы сравнения.

Из полученных результатов следует, что показатель экскреции  $\beta_2$ -МГ с мочой  $\geq 6,8$  мг/г креатинина может использоваться в качестве критерия диагностики сниженной реабсорбции проксимальных канальцев у новорожденных с гипоксически-ишемическим и гипоксически-травматическим поражением головного мозга в возрасте 5–14 сут.

**Заключение.** Разработаны критерии диагностики нарушения функции почек у новорожденных с гипоксически-ишемической и гипоксически-травматической энцефалопатией в возрасте 5–14 сут: экскреция микроальбумина с мочой  $\geq 36,7$  мг/г креатинина свидетельствует о повышенной проницаемости клубочков, экскреция  $\beta_2$ -микроглобулина с мочой  $\geq 6,8$  мг/г креатинина — о сниженной реабсорбции проксимальных канальцев. Диагноз «гипоксическая нефропатия» устанавливается новорожденному ребенку с гипоксически-ишемической и гипоксически-травматической энцефалопатией при выявлении вышеуказанных парциальных дисфункций.

#### Литература

1. Инфаркты почек у новорожденных детей / О.Л. Чугунова [и др.] // Рос. педиатр. журн. — 2001. — № 3. — С. 10–14.
2. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial of the effects of prophylactic theophylline on renal function in term neonates with perinatal asphyxia / A.G. Jenik [et al.] // *Pediatr.* — 2000. — Vol. 105, № 4. — P. 45.
3. Байбарина, Е.Н. Ведение новорожденных с острой почечной недостаточностью / Е.Н. Байбарина. — М.: Сфера, 2000. — 42 с.
4. Таболин, В.А. Неонатальная нефрология в трудах кафедры детских болезней № 2 педиатрического факультета Российского государственного медицинского университета (к 75-летию факультета) / В.А. Таболин, О.Л. Чугунова // Рос. вестн. перинатологии и педиатрии. — 2006. — № 1. — С. 47–52.
5. Fahey, J. Intrauterine asphyxia: clinical implications for providers of intrapartumcare / J. Fahey, T.L. King // *J. Midwifery Womens Health.* — 2005. — Vol. 50, № 6. — P. 498–506.
6. Bone browser a decision-aid for a radiological diagnosis of bone tumor / I. Lejbkovicz [et al.] // *Comp. Methods Programs Biomed.* — 2002. — Vol. 2, № 67. — P. 137–154.
7. Metz, C.E. Fundamentals of ROC analysis / C.E. Metz // *Handbook of Medical Imaging.* — 2000. — Vol. 1. — P. 751–769.
8. Risk stratification and therapeutic decision making in acute coronary syndromes / E.M. Ohman [et al.] // *JAMA.* — 2000. — Vol. 7, № 284. — P. 876–878.

## NONINVASIVE DIAGNOSTICS METHOD OF HYPOXIC NEPHROPATHY IN NEWBORN

*Kryshchafovich A.A., Vilchuk K.U., Devyaltovskaya M.G.*

*The Republican Scientific Practical Centre "Mother and Child", Minsk, Belarus*

The study included 102 full-term newborn with moderate encephalopathy. The criteria for the diagnosis of renal dysfunction in neonates with hypoxic-ischemic and hypoxic-traumatic encephalopathy in 5–14 days were developed: microalbumin excretion in the urine  $\geq 36.7$  mg/g creatinine indicates an increased permeability of the glomerular,  $\beta_2$ -microglobulin excretion in the urine  $\geq 6.8$  mg/g creatinine — a reduced proximal tubular reabsorption. The diagnosis of "Hypoxic nephropathy" sets to newborn with hypoxic-ischemic and hypoxic-traumatic encephalopathy in identifying the above partial dysfunction.

**Keywords:** newborn encephalopathy, nephropathy.

Поступила 02.10.2014

## РОЛЬ ПАРАМЕТРОВ КИСЛОТНО-ОСНОВНОГО СОСТОЯНИЯ И ГАЗОВОГО СОСТАВА ПУПОВИННОЙ КРОВИ В ДИАГНОСТИКЕ ТРАНЗИТОРНОЙ ИШЕМИИ МИОКАРДА У ДОНОШЕННЫХ НОВОРОЖДЕННЫХ ПРИ ПЛАНОВОМ АБДОМИНАЛЬНОМ РОДРАЗРЕШЕНИИ

*Лашина Н.Б.*

*РНПЦ «Мать и дитя», Минск, Беларусь*

**Реферат.** С учетом установленных корреляционных связей между параметрами КОС и уровнем тропонина Т в пуповинной и капиллярной крови определены нормативные показатели кислотно-основного состояния (КОС) и газового состава пуповинной крови у здоровых доношенных детей, рожденных путем планового кесарева сечения (КС).

**Ключевые слова:** доношенный новорожденный, плановое абдоминальное родоразрешение, кислотно-основное состояние, газовый состав пуповинной крови, тропонин Т, транзиторная ишемия миокарда.

**Введение.** Цель работы — изучение роли параметров кислотно-основного состояния и газового состава пуповинной крови в диагностике транзиторной ишемии миокарда у доношенных новорожденных при плановом абдоминальном родоразрешении.

**Материал и методы.** Для достижения цели и решения поставленных задач проведено комплексное клиническое, лабораторное и инструментальное обследование 135 доношенных детей, рожденных с помощью планового кесарева сечения, находящихся на стационарном лечении в ГУ РНПЦ «Мать и дитя».

В настоящем исследовании применен метод случайной выборки, частота выборки рассчитывалась по формуле Лера для мощности 80% и двустороннего уровня значимости 0,05 (95%). Критериями включения в исследуемую группу: срок гестации 38–39 нед.; плановое абдоминальное родоразрешение с использованием спи-

нальной анестезии. Критерии исключения — использование при абдоминальном родоразрешении эндотрахеального наркоза.

Комплекс методов клинического обследования включал: анализ состояния здоровья, течения настоящей беременности и родов, показаний к абдоминальному родоразрешению 135 женщин; оценку состояния детей при рождении; постоянное динамическое наблюдение за новорожденным в течение раннего неонатального периода; индивидуальную оценку физического развития при рождении и оценку зрелости новорожденного.

Комплекс лабораторных исследований включал:

1. Исследование проб артериальной и венозной пуповинной крови проводились на газоанализаторе ABL 800 фирмы (Radiometer, Дания), позволяющем в пробе крови объемом 95 мкл определять одновременно кислотно-основное состояние, кислородный статус, содержание электролитов, глюкозы, гематокрит, фетальный гемоглобин и производные гемоглобина, билирубин, лактат. Забор пуповинной крови осуществлялся специальными шприцами (спейсерами).

2. Биохимическое исследование сыворотки пуповинной крови на содержание тропонина Т проводилось методом иммуноферментного анализа (ELISA) с использованием электрохемилюминесцентной технологии (тест Elecsys Troponin T STAT) на базе УЗ «Городской эндокринологический диспансер». При интерпретации полученных данных использовались нормативные показатели, полученные при применении этого теста на большом клиническом материале (более 1500 исследований) зарубежными авторами.

3. Статистическую обработку полученных данных выполняли при помощи программного обеспечения Windows, Excel и Statsoft Statistica 6.1, Primer of Biostatistics. Достоверными принимали различия при уровне  $p < 0,05$ .

**Результаты и их обсуждение.** Для диагностики гипоксически-ишемического поражения миокарда у новорожденных детей предложено определение в пуповинной крови структурного белка кардиомиоцитов тропонина Т. По уровню кардиоспецифического белка (тропонина Т) определена группа здоровых новорожденных детей (Ia группа) и группа детей с признаками гипоксического поражения миокарда (Iб группа).

Определив повышенный уровень Tn T в пуповинной крови у 26,7% доношенных детей, извлеченных путем планового кесарева сечения, и его изменения в динамике в раннем неонатальном периоде, исходя из положения, что уровень тропонина Т в пуповинной крови — надежный маркер внутриматочной гипоксии, нами проведен ретроспективный анализ его взаимоотношений с теми показателями, которые трактовались как риски в развитии внутриматочной гипоксии. Такими показателями являются показатели КОС и газового состава пуповинной крови.

Учитывая противоречивые данные о взаимосвязи уровня Tn T и показателей КОС пуповинной крови, нами проанализированы эти взаимоотношения в группе обследованных детей. У условно здоровых детей были оценены показатели КОС и газового состава пуповинной крови в зависимости от уровня тропонина Т (таблица 1).

Таблица 1 — Показатели кислотно-основного состояния и газового состава пуповинной крови у детей групп Ia и Ib, Me (Q25; Q75)

Показатель	Ia группа, n = 47		Ib группа, n = 13	
	венозная	артериальная	венозная	артериальная
pH	7,37 (7,32; 7,40)	7,33 (7,30; 7,35)	7,36 (7,32; 7,38)	7,33 (7,31; 7,34)
pCO <sub>2</sub> , мм рт. ст.	42,50 (39,70; 47,30)	47,60 (43,50; 53,05)	41,90 (38,90; 45,10)	47,00 (42,90; 48,70)
pO <sub>2</sub> , мм рт. ст.	27,90 (23,50; 32,20)	21,95 (17,85; 27,40)	30,30 (21,70; 35,60)	21,40 (19,40; 24,10)
sO <sub>2</sub> , %	52,05 (39,05; 67,15)	32,35 (23,60; 43,80)	63,90 (24,20; 68,10)	29,40 (15,80; 39,40)
FMetHb, %	1,10 (1,00; 1,30)	1,25 (1,20; 1,30)	1,20 (1,00; 1,30)	1,20 (1,10; 1,30)
cHCO <sub>3</sub> <sup>-</sup> (P, st), с, ммоль/л	22,30 (20,75; 23,60)	21,75 (19,80; 22,80)	22,20 (20,40; 23,30)	19,90 (18,10; 21,10)
АВЕ, с, ммоль/л	-1,10 (-3,10; -0,10)	-1,35 (-3,95; 0,05)	-1,95 (-3,35; -1,15)	-3,00 (-7,00; -2,30)
Анионный промежуток, ммоль/л	4,05 (-0,40; 8,70)	6,85 (1,75; 10,65)	5,15 (0,70; 9,60)	7,40 (3,90; 13,90)
Разница по pH	0,05 (0,03; 0,07)	—	0,04 (0,03; 0,05)	—
Уровень лактата, ммоль/л	1,30 (1,20; 1,80)	1,35 (1,10; 1,60)	1,40 (1,30; 1,80)	1,70 (1,30; 2,20)
Разница по лактату, ммоль/л	-0,10 (-0,30; 0,10)	—	-0,10 (-0,50; 0,10)	—
Разница по анионному промежутку, ммоль/л	-3,0 (-7,20; -0,30)	—		

Достоверных различий между показателями групп Ia (без повышения Tn T в пуповинной крови) и Ib (с повышенным уровнем Tn T) не выявлено. Не выявлено корреляционных зависимостей между показателями КОС в пуповинной крови (артериальной и венозной) и Tn T у детей Ia и Ib групп.

У детей II группы (с более высоким уровнем Tn T в пуповинной крови) по сравнению с условно здоровыми детьми выявлены более выраженные нарушения КОС и газового состава пуповинной крови. При этом установлена отрицательная корреляционная зависимость средней силы у детей II группы (с более высоким уровнем Tn T в пуповинной крови) между уровнем Tn T в пуповинной крови и величиной **pH** в пуповинной (артериальной) крови ( $r = -0,53$ ).

Отрицательная корреляционная взаимосвязь несколько меньшей выраженности выявлена у всех детей с повышенным содержанием Tn T в пуповинной крови без разделения на группы по уровню Tn T в пуповинной крови и величине **pH** в пуповинной (артериальной) крови ( $r = -0,37$ ). У этих же детей отмечена отрицательная корреляционная зависимость между уровнем Tn T в пуповинной крови и **артерио-венозной разницей по pH** ( $r = -0,31$ ).

Учитывая выявленное взаимодействие Тп Т с показателями КОС пуповинной крови, из группы условно здоровых детей были исключены новорожденные с повышенным уровнем Тп Т (в пуповинной и капиллярной крови); показатели КОС и газов в пуповинной крови у этой группы считаем возможным использовать в качестве нормативных для здоровых детей, рожденных путем планового КС (данные представлены в таблице 2).

Таблица 2 — Показатели кислотно-основного состояния, газового состава и некоторых биохимических параметров пуповинной крови у доношенных новорожденных детей, рожденных путем кесарева сечения (n = 43), M±SD

Показатель	Венозная пуповинная кровь	Артериальная пуповинная кровь
pH	7,35±0,06	7,31±0,06
pCO <sub>2</sub> , мм рт. ст.	43,45±6,28	48,52±7,79
pO <sub>2</sub> , мм рт. ст.	27,56±6,97	23,26±12,38
ctHb, г/дл	14,31±2,97	13,91±2,24
sO <sub>2</sub> , %	51,67±18,41	32,33±15,64
FO <sub>2</sub> Hb, %	50,66±17,93	31,86±15,39
FCOHb, %	0,74±0,52	0,24±0,58
FHHb, %	47,50±18,28	66,77±15,60
FMetHb, %	1,10±0,20	1,14±0,50
FHbF, %	92,18±7,21	47,60±1,97
mOsm, с, ммоль/кг	264,98±6,72	264,60±7,68
cNa <sup>+</sup> , ммоль/л	131,08±3,51	131,25±3,94
cCa <sup>2+</sup> , ммоль/л	1,03±0,27	0,80±0,37
cCl <sup>-</sup> , ммоль/л	109,69±3,17	107,19±4,28
Кислородный статус:		
ctO <sub>2</sub> , с, %	10,33±3,60	5,96±2,51
p50, с, мм рт. ст.	27,01±4,08	33,14±23,56
Кислотно-щелочной статус:		
cBase (Ecf), с, ммоль/л	-1,30±2,65	-1,52±4,21
cHCO <sub>3</sub> <sup>-</sup> (P, st), с, ммоль/л	21,99±2,40	21,15±3,00
cBase (B), с, ммоль/л	-1,85±2,77	-2,54±4,18
ABE, с, ммоль/л	-1,85±2,77	-2,53±4,12
SBE, с, ммоль/л	-1,44±2,63	-1,76±4,24
анионный промежуток, ммоль/л	4,74±6,99	7,00±7,33
разница по pH	0,05±0,03	-
Уровень лактата, ммоль/л	1,62±0,65	1,59±0,78
Разница по лактату, ммоль/л	0,05±0,07	-

Примечание — mOsm — осмолярность.

**Заключение.** Найдены корреляционные зависимости между уровнем Тн Т в пуповинной крови и величиной рН в пуповинной (артериальной) крови ( $r = -0,53$ ) во II группе (с повышенным уровнем Тн Т в пуповинной крови); величиной рН в пуповинной (артериальной) крови ( $r = -0,37$ ) и артерио-венозной разницей по рН ( $r = -0,31$ ) в группе с повышенным содержанием Тн Т в пуповинной крови.

С учетом этих связей определены нормативные показатели КОС и газового состава пуповинной крови у здоровых доношенных детей, рожденных путем планового КС.

#### **Литература**

1. Шведов, К.С. Интерпретация анализа кислотно-основного состояния крови (отделение реанимации новорожденных г. Нижневартовск) / К.С. Шведов [Электронный ресурс]. — 2005. — Режим доступа: <http://www.symona.ru>. — Дата доступа: 15.08. 2010.
2. Шведов, К.С. Кислотно-основное состояние и газовый состав крови / К.С. Шведов // Респираторный дистресс у новорожденных: сб. науч. тр. — Екатеринбург, 2011. — С. 260–282.
3. Параметры КОС крови пуповины в оценке состояния новорожденного / Е.Н. Зеленко [и др.] // ARS medica. Искусство медицины. — 2011. — № 7. — С. 23–29.
4. Clark, S.J. Understanding cardiac Troponin T in the newborn period / S.L. Clark // Am. J. Respir. Crit. Care Med. — 2006. — Vol. 173, № 7. — P. 815–817.
5. Райнхард, Р. Неонатология: практ. рекомендации / Р. Райнхард, О. Генцель-Боровичени, Г. Прокитте. — М.: Мед. лит-ра, 2011. — 574 с.

### **ROLE OF PARAMETERS ACID-BASE BALANCE AND GAS COMPOSITION OF CORD BLOOD DIAGNOSIS TRANSIENT MYOCARDIAL ISHEMIA IN TERM INFANTS WITH A PLANNED ABDOMINAL DELIVERY**

*Lashyna N.B.*

*The Republican Scientific and Practical Centre "Mother and Child", Minsk, Belarus*

Given the set of correlations between the parameters of parameters acid-base balance and troponin T levels in umbilical cord blood and capillary blood are defined performance standards of acid-base balance and the gas composition of the umbilical cord blood of healthy full-term infants born by elective caesarean section.

**Keywords:** full-term newborn, elective caesarean section, acid-base status and the gas composition of umbilical cord blood, troponin T, transient myocardial ischemia.

Поступила 22.10.2014

### **СТРУКТУРА И РАСПРОСТРАНЕННОСТЬ РЕВМАТОИДНОГО АРТРИТА У ДЕТЕЙ ГРОДНЕНСКОЙ ОБЛАСТИ**

*Михаловская М.Г.*

*Гродненский государственный медицинский университет, Гродно, Беларусь*

**Реферат.** Проведен ретроспективный анализ 74 медицинских карт стационарного пациента в период с января по декабрь 2013 г. Оценен возраст пациентов, гендерное различие, форма заболевания и распространенность по Гродненской области. Установлено, что в структуре ювенильного ревматоидного артрита преоблада-

ют суставные формы с преимущественным поражением коленного сустава у детей школьного возраста, проживающих в городской местности. Большинство детей получало терапию нестероидными противовоспалительными лекарственными средствами и метотрексатом.

**Ключевые слова:** дети, юношеский ревматоидный артрит, ретроспективный анализ, базисная терапия.

**Введение.** Ювенильный ревматоидный артрит остается одной из актуальных проблем современной детской ревматологии. По распространенности ювенильный ревматоидный артрит (ЮРА) занимает первое место среди воспалительных заболеваний суставов. Изучению ЮРА в течение последних десятилетий были посвящены труды многих отечественных и зарубежных ревматологов [1, 3, 5]. Заболеваемость составляет от 2 до 16 на 100 тыс. детей в возрасте до 16 лет.

Распространенность ЮРА в различных регионах земного шара различна и колеблется от 0,1 до 0,8% в популяции. Чаще болеют девочки [1]. Исключительное многообразие клинических форм, вариабельность клинических проявлений, описанных в зарубежной и отечественной литературе, отсутствие единых подходов к классификации ювенильных артритов, недостаточная чувствительность предложенных критериев в дифференциации различных клинических вариантов ЮРА создают большие трудности в оценке истинной распространенности этого заболевания у детей.

ЮРА с системными проявлениями в детском возрасте протекает значительно тяжелее, чем у взрослых и сопровождается стойкими функциональными нарушениями более чем у половины пациентов. Кроме того, системный вариант ЮРА при длительно сохраняющейся активности воспалительного процесса сопровождается накоплением амилоида (преимущественно в почках), что придает заболеванию фатальный характер [3, 5].

Проведенный анализ литературных данных о распространенности воспалительных заболеваний суставов показал, что у детей, проживающих в различных регионах, заболеваемость неодинакова и зависит от климатических условий, экологической обстановки [4]. Клиническая гетерогенность ЮРА определяется мультифакторной природой заболевания и развивается на основе генетической предрасположенности под воздействием внешних факторов среды [6].

**Цель работы** — ретроспективный анализ структуры ювенильного ревматоидного артрита у детей Гродненской области на современном этапе.

**Материал и методы.** Для определения структуры ревматоидного артрита у детей нами были проанализированы 74 медицинские карты стационарного пациента (ф № 003/у-07) в период с января по декабрь 2013 г. Оценивался возраст пациентов, гендерное различие, форма заболевания и распространенность по Гродненской области.

Статистическая обработка проводилась при помощи пакета стандартных статистических программ Statistica 6.0.

**Результаты и их обсуждение.** Всего в 2013 г. в 5-е отделение УЗ «Гродненская областная детская клиническая больница» поступило 74 пациента с жалобами на боль, припухлость, деформацию и ограничение движений в суставе, повышение температуры кожи над суставом. При клинико-лабораторном обследовании у 35 пациентов выставлен диагноз «ревматоидный артрит», у оставшихся 39 пациентов — «реактивный артрит».

Суставная форма ЮРА диагностирована у 27 пациентов (77,1%). При суставной форме олигоартрит выявлен у 7 детей (26%), моноартрит — у 20 детей (74%) с преимущественным поражением коленного сустава. Рентгенография суставов выполнена 10 пациентам (29%), из них изменения выявлены у 5 детей. Системная форма наблюдалась у 8 (22,9%) пациентов и характеризовалась лихорадкой, наличием пятнисто-папулезной сыпи, локализующейся в области суставов, на груди и животе, изменением внутренних органов. При анализе гендерных различий установлено, что несмотря на относительное преобладание девочек (57,2%), достоверных различий не выявлено ( $p>0,05$ ). По возрасту дети распределились следующим образом: преобладали дети старшего школьного возраста — 20 человек (57,2%), пациенты младшего школьного и дошкольного возраста составили 7 и 8 человек (20 и 22,8% соответственно).

Современные экологические и социально-экономические условия жизни влияют на различные заболевания, в т. ч. на воспалительные заболевания суставов. В различных регионах заболеваемость сильно различается, нередко показывая географически-зональное распределение [4]. Проанализировав частоту ЮРА среди городских и сельских жителей, выявили, что достоверно чаще этот диагноз был у городских детей по сравнению с сельскими (71,4 и 28,6, соответственно,  $p<0,05$ ).

Для лечения ЮРА базисную терапию в виде нестероидных противовоспалительных лекарственных средств (чаще диклофенак натрия или ибупрофен) и преднизолон получали 5 пациентов, что составило 14% от общего числа. Терапию нестероидными противовоспалительными лекарственными средствами и метотрексатом получало 12 детей (34,2%). У 2 пациентов в лечении заболевания использовали сульфасалазин. Препараты с хондропротекторным действием получали все дети в течение года.

**Заключение.** Заболевания суставов являются распространенной патологией, в частности, на протяжении последних лет отмечается рост заболеваемости юношеского ревматоидного артрита в общей популяции. В структуре ЮРА преобладают суставные формы с преимущественным поражением коленного сустава у детей школьного возраста, проживающих в городской местности. У большинства детей в лечении использовали нестероидные противовоспалительные лекарственные средства и метотрексат.

#### **Литература**

1. Беляева, Л.М. Сердечно-сосудистые заболевания у детей и подростков / Л.М. Беляева, Е.К. Хрусталева. — 2-е изд. — Минск: Выш. школа, 2003. — 365 с.
2. Алексеева, Е.И. Ювенильный ревматоидный артрит: этиология, патогенез, клиника, алгоритм диагностики и лечения: руководство для врачей, преподавателей / Е.И. Алексеева, П.Ф. Литвицкий; под общ. ред. А.А. Баранова. — М.: ВЕДИ, 2007. — 368 с.
3. Harris, D.E. Rheumatoid arthritis: pathophysiology and implications for therapy / D.E. Harris // *N. Engl. J. Med.* — 1990. — Vol. 322. — P. 1277–1289.
4. Лигостаева, Б.А. Особенности клинической картины заболеваний суставов у детей Ростовской области / Б.А. Лигостаева // *Вопр. современ. педиатрии.* — 2009. — Т. 8, № 6. — С. 8–12.
5. Sewell, K.L. Pathogenesis of rheumatoid arthritis / K.L. Sewell, D.E. Trentham // *Lancet.* — 1993. — Vol. 341. — P. 283–286.
6. Базоркина, Д.И. Социальная значимость ревматических заболеваний / Д.И. Базоркина, Ш. Эрдеc // *Науч.-практ. ревматология.* — 2005. — Т. 6. — С. 79–85.

## THE STRUCTURE AND PREVALENCE OF RHEUMATOID ARTHRITIS IN CHILDREN OF GRODNO REGION

*Mikhalovskya M.G.*

*Grodno State Medical University, Grodno, Belarus*

It was conducted a retrospective analysis of 35 medical records inpatient during the period from January to December 2013 and were assessed the patients' age, gender distinction, the form of the disease and the prevalence of the Grodno region, treatment. The structure of juvenile rheumatoid arthritis is dominated by joint form with a primary lesion of the knee joint in children of school age living in urban areas. Most children were received therapy with nonsteroidal anti-inflammatory drugs and methotrexate.

**Keywords:** children, juvenile rheumatoid arthritis, retrospective analysis, basic therapy.

Поступила 05.11.2014

## СРАВНИТЕЛЬНАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА БИОПТАТОВ СЛИЗИСТОЙ ОБОЛОЧКИ ЖЕЛУДКА У ДЕТЕЙ, СТРАДАЮЩИХ ХРОНИЧЕСКИМИ ГАСТРИТАМИ НА ФОНЕ НДСТ

*Парамонова Н.С., Мацюк Я.Р., Карчевский А.А.*

*Гродненский государственный медицинский университет, Гродно, Беларусь*

**Реферат.** Воспалительные заболевания желудочно-кишечного тракта одна из важнейших проблем современной педиатрии. Обследовано 60 детей в возрасте от 6 до 18 лет, находящихся на лечении в УЗ «Гродненская областная детская клиническая больница» по поводу хронического гастрита. Нарушение развития соединительной ткани оказывает заметное влияние на формирование морфофункциональных свойств желудочно-кишечного тракта. Полученные данные позволяют предположить, что патогенетической основой развития хронического гастрита у детей с недифференцированной дисплазией соединительной ткани является снижение защитных свойств слизи, истончение поверхностного эпителия.

**Ключевые слова:** хронический гастрит, дети, недифференцированная дисплазия соединительной ткани.

**Введение.** Хронический гастрит (ХГ) — хроническое воспаление слизистой оболочки желудка (СОЖ), объединяющее различные по морфологическому строению, этиологии и патогенезу воспалительные и дегенеративные поражения. Заболевание характеризуется морфологическими изменениями СОЖ: неспецифическим хроническим воспалением (очаговым и диффузным), явлениями дегенерации и структурной перестройкой с прогрессирующей атрофией слизистой оболочки. Это одна из наиболее распространенных болезней желудочно-кишечного тракта (ЖКТ). Эпидемиологические исследования свидетельствуют о чрезвычайной распространенности этого заболевания, увеличивающейся с возрастом [1]. Обилие производных мезенхимы в строении многих органов ЖКТ обуславливает закономерности их поражения при нарушениях структурно-функциональных компонентов соединительной ткани, что позволило ряду исследователей отнести нарушение развития со-

единительной ткани к возможным факторам, обуславливающим персистенцию воспалительного инфильтрата в СОЖ [2]. Недифференцированная дисплазия соединительной ткани (НДСТ) — это генетически гетерогенная группа патологических состояний, которая служит основой формирования различных хронических заболеваний [3]. Морфологические изменения в тканях и органах при данном состоянии неспецифичны и имеют разную степень выраженности.

Ритмичное выделение определенного количества соляной кислоты железами желудка является необходимым условием нормального протекания процессов пищеварения. Кислотообразование обеспечивает важнейшие функции: 1) интенсивность протеолиза в желудке за счет активации пепсиногена и денатурации белков; 2) регуляцию пищеварения за счет воздействия соляной кислоты на нейрональные, эндокринные и паракринные рецепторы. Кроме того, соляная кислота угнетает рост патогенной микрофлоры в желудке. Нарушение кислотообразования может явиться причиной различных заболеваний ЖКТ. Повышение кислотопродукции сопровождается развитием так называемых кислотозависимых заболеваний: язвенной болезни, рефлюкс-эзофагита, панкреатита и т. д. Снижение кислотопродукции находится в определенной связи с развитием новообразований желудка, нарушением микрофлоры желудочно-кишечного тракта и, как следствие, нарушением кишечного пищеварения. Многие аспекты этой проблемы до сих пор недостаточно изучены.

**Цель работы** — морфологическая характеристика биоптатов слизистой оболочки желудка у детей, страдающих хроническим гастритом в зависимости от наличия у них недифференцированной дисплазии соединительной ткани.

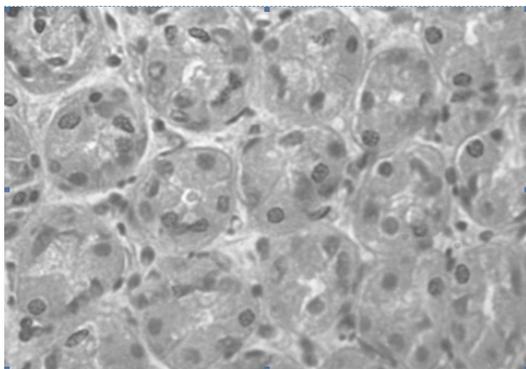
Объект исследования — 60 детей в возрасте от 6 до 18 лет, находящиеся на стационарном обследовании и лечении в 6-м отделении УЗ «Гродненская областная детская клиническая больница» по поводу гастродуоденальных заболеваний. Предмет исследования — биологические субстраты: биоптаты желудка, полученные путем прицельной биопсии при эндоскопическом исследовании.

Нами были использованы следующие методы: анамнестический, выборочный метод выкопировки, клинико-лабораторные, инструментальный. Морфологические исследования проведены на биопсийном материале, взятом с донной и пилорической областей желудка у пациентов, страдающих хроническим гастритом, в утренние часы, используя фиброгастроскоп (фирма «Olympus»). Биопсийный материал после фиксации в жидкости Карнуа заключался в парафин с монтированием в блоки по принципу «основная группа–группа сравнения». Это давало возможность более точного сравнения изменений структурных компонентов слизистой оболочек двух групп. Изготовленные одномоментно парафиновые срезы толщиной 5 мкм окрашивались гематоксилином и эозином и использовались для гистологических исследований с последующей тщательной морфометрией. Для получения иллюстрированного материала и количественной оценки размеров, формы клеток использовали микроскоп Axioscop 2 plus (KarlZeiss), оборудованный цифровой видеокамерой LeicaDFS 320, и программу компьютерного анализатора изображения ImageWarp (BitFlow, США). Полученный цифровой материал обрабатывался методом непараметрической статистики с применением программы Statistica 6.0 для Windows. В описательной статистике для каждого показателя определяли значение медианы (Me) и интерквартильные размахи (25 и 75 процентиля). Сравнение групп по одному признаку проводили с помощью U-критерия Манна–Уитни для независимых вы-

борок. Различия между показателями основной и группы сравнения считали статистически значимыми, если вероятность ошибки не превышала 5% ( $p < 0,05$ ). Тяжесть синдрома НДСТ верифицировали по критериям Т. Милковска-Димитровой и А. Каркашева.

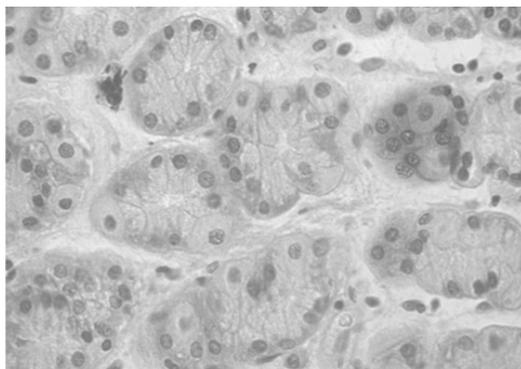
**Результаты и их обсуждение.** Изучение морфофункциональных особенностей при хронических заболеваниях ЖКТ проведено у 60 пациентов: 1-ю основную группу составили 40 детей с ХГ с НДСТ (согласно критериям Т. Милковска-Димитровой); 2-ю (группу сравнения) — 20 поступивших детей с ХГ без дисплазии СТ.

В биоптатах слизистой оболочки желудка у детей группы сравнения эпителий слегка набухший, иногда в эпителиоцитах встречаются явления микровакуолизации, снижение оксифильных свойств цитоплазмы, участки слизистой с уплощенным структурно-измененным эпителием. Мукоциты собственных желез были переполнены секретом (рисунок 1). Аналогичные явления имели место и в мукоцитах пилорических желез, что подтверждает наличие воспалительных изменений.



**Рисунок 1 — Биоптат дна желудка: хронический гастрит без нарушения развития соединительной ткани. Окраска гематоксилином и эозином. Ув. 400**

В основной группе в отличие от группы сравнения имело место исчезновение поверхностного эпителия и обнажение собственной пластинки слизистой, что приводило к развитию в ней эрозий и в меньшей степени язв. Pariетальные клетки у дна желудочных ямок отличались полиморфизмом с оксифильной, зачастую микровакуолизированной цитоплазмой. Встречаемые между ними мукоциты отличались низким содержанием секреторных гранул. Главные экзокриноциты были неодинаковыми по выраженности базофильных свойств цитоплазмы. У клеток со сниженными базофильными свойствами отсутствовала полярность. Наличие в апикальном отделе гранул низкое. Хроматин в их ядрышках становится крупноглыбчатым, а ядрышки выделялись неотчетливо (рисунок 2).



**Рисунок 2 — Биоптат дна желудка: хронический гастрит на фоне ИДСТ. Окраска гематоксилином и эозином. Ув. 400**

Показатели морфометрии биоптатов донной и пилорической областей желудка у пациентов, страдающих хроническим гастритом, представлены в таблице 1.

**Таблица 1 — Морфометрия слизистой желудка у детей с хроническими гастритами, Ме (LQ/UQ)**

Показатели	1-я основная группа	2-я группа сравнения	p
Поверхностный эпителий донного отдела, мкм	9 (8/12)	14 (10/16)	p<0,05
Ямочный эпителий донного отдела, мкм	16 (14/17)	17 (16/19)	p<0,05
Высота главных клеток донного отдела, мкм	15 (14/16)	12 (11/14)	p<0,05
Поверхностный эпителий пилорического отдела, мкм	10 (9/12)	14 (12/17)	p<0,05
Ямочный эпителий пилорического отдела, мкм	18 (15/20)	18 (17/18)	p>0,05
Высота экзокринных желез пилорического отдела, мкм	15 (13/17)	16 (14,5/18,5)	p>0,05

При анализе полученные данные выявлено достоверное уменьшение в основной группе высоты поверхностного и ямочного эпителия донного отдела, что свидетельствует об уменьшении эпителиального барьера, а также увеличение высоты главных клеток дна желудка, что косвенно говорит об увеличении синтеза пепсиногена и желудочной липазы. В пилорическом отделе наблюдалось статистически значимое снижение высоты поверхностного эпителия, однако, показатели ямочного эпителия и высота экзокринных желез не изменялись. Показатели обкладочных клеток дна желудка представлены в таблице 2.

Таблица 2 — Морфометрия обкладочных клеток дна желудка у детей с хроническими гастритами, Me (LQ/UQ)

Показатели	1-я основная группа	2-я группа сравнения	p
Площадь цитоплазмы, мкм <sup>2</sup>	146,22 (125,77/179,2)	215 (177,93/235,66)	p<0,05
Соотношение сторон	1,52 (1,31/1,85)	1,33 (1,19/1,48)	p<0,05
Главная ось соотношения сторон цитоплазмы, мкм	17,32 (15,71/19,14)	18,69 (17,37/20,71)	p<0,05
Малая ось соотношения сторон цитоплазмы, мкм	11,2 (9,98/12,81)	14,18 (12,8/15,54)	p<0,05
Округлость цитоплазмы	0,79 (0,73/0,82)	0,83 (0,78/0,85)	p<0,05
Максимальный диаметр цитоплазмы, мкм	17,67 (16,24/19,49)	19,1 (17,46/20,46)	p<0,05
Минимальный диаметр цитоплазмы, мкм	10,74 (9,41/11,95)	13,28 (12,05/14,81)	p<0,05
Средний диаметр цитоплазмы, мкм	14,2 (12,97/15,54)	16,39 (15,26/17,48)	p<0,05
Объем цитоплазмы, мкм <sup>3</sup>	1330,07 (1061,04/1804,56)	2371,49 (1785,41/2721,4)	p<0,05
Периметр цитоплазмы, мкм	49,19 (44,83/53,47)	56,49 (52,39/60,62)	p<0,05
Площадь ядра, мкм <sup>2</sup>	23,04 (19,83/28,03)	28,59 (23,07/33,41)	p<0,05
Соотношение сторон	1,31 (1,17/1,51)	1,3 (1,14/1,45)	p>0,05
Главная ось соотношение сторон ядра, мкм	6,43 (5,86/6,93)	6,7 (6,11/7,58)	p<0,05
Малая ось соотношения сторон ядра, мкм	4,84 (4,24/5,32)	5,34 (4,89/5,78)	p<0,05
Округлость ядра	0,84 (0,79/0,88)	0,83 (0,8/0,86)	p>0,05
Максимальный диаметр ядра, мкм	6,53 (6,07/7,05)	7 (6,22/7,55)	p<0,05
Минимальный диаметр ядра, мкм	4,54 (3,97/5,12)	4,99 (4,48/5,49)	p<0,05
Средний диаметр ядра, мкм	5,54 (5,12/5,98)	6,01 (5,46/6,55)	p<0,05
Периметр ядра, мкм	19,08 (17,48/20,43)	20,68 (18,56/22,33)	p<0,05
Объем ядра, мкм <sup>3</sup>	89,11 (70,48/111,84)	113,69 (85,41/147,3)	p<0,05
Ядерно-цитоплазматическое отношение	0,19 (0,14/0,14)	0,16 (0,13/0,2)	p<0,05

При анализе показателей обкладочных клеток в основной группе наблюдается достоверное снижение площади, объема, диаметра, периметра цитоплазмы клетки со склонностью их к более округлой форме. Характеристики ядра париетальной клетки также статистически значимо изменялись, наблюдалось снижение площади, диаметра, периметра и объема. Ядерно-цитоплазматическое отношение достоверно увеличивается. Данные изменения в группе детей с ХГ на фоне НДСГ свидетельствует о более низкой дифференцировке обкладочных клеток.

**Заключение.** Нарушение развития соединительной ткани оказывает заметное влияние на формирование морфофункциональных свойств желудка у детей с хроническими гастритами. Полученные данные позволяют предположить, что патогенетической основой развития ХГ у детей с НДСТ является снижение защитных свойств слизи, истончение поверхностного эпителия.

#### **Литература**

1. Бельмер, С.В. Хронический гастродуоденит у детей. Спорные вопросы / С.В. Бельмер, Т.В. Гасилина // Рос. вестн. перинатологии и педиатрии. — 2009. — № 3. — С. 80–83.
2. Дробышева, О.В. Функциональное состояние кардиального и пилорического сфинктеров, сфинктера Одди у детей с недифференцированной дисплазией соединительной ткани и при отсутствии дисплазии / О.В. Дробышева, О.К. Ботвиньев // Рос. журн. гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. — 2009. — № 5. — С. 39–43.
3. Дисплазия соединительной ткани и полиорганная патология у детей школьного возраста / К.Ю. Николаев [и др.] // Педиатрия. — 2006. — № 2. — С. 89–91.

### **CHARACTERISTIC BIOPSTATES OF STOMACH MUCUS IN CHILDREN WITH CHRONIC GASTRITIS ASSOCIATED UNDIFFERENTIATED CONNECTIVE TISSUE DYSPLASIA**

*Paramonava N.S., Matsuk Ya.R., Karcheuskii A.A.  
Grodno State Medical University, Grodno, Belarus*

Chronic gastritis is an important issue of Pediatrics. School age children with chronic gastritis were examined. These data suggest that the pathogenetic basis of chronic gastroduodenitis in children with undifferentiated connective tissue dysplasia is to reduce the protective properties of mucus, the decreasing of epithelial surface.

**Keywords:** chronic gastritis, children, undifferentiated connective tissue dysplasia.

Поступила 05.11.2014

### **ЧАСТОТА РОЖДЕНИЯ МАЛОВЕСНЫХ ДЕТЕЙ В г. МИНСКЕ**

*Прилуцкая В.А., Ткаченко А.К., Горячко А.Н.  
Белорусский государственный медицинский университет, Минск, Беларусь*

**Реферат.** В статье изложены результаты анализа динамики частоты рождения детей с замедлением роста и недостаточностью питания в г. Минске за период 2004–2013 гг. Выявлен рост в 2,2 раза частоты рождения маловесных и маленьких к сроку гестации новорожденных за анализируемый 10-летний интервал. Установлены значительные различия показателя среди доношенных и недоношенных младенцев.

**Ключевые слова:** новорожденный, задержка внутриутробного развития, частота, динамика.

**Введение.** Синдром задержки внутриутробного развития (ЗВУР) новорожденных является одной из актуальных проблем современной педиатрии и акушерства. Причиной этому является неблагоприятное течение раннего неонатального периода, высокая частота перинатальной заболеваемости и смертности у данной катего-

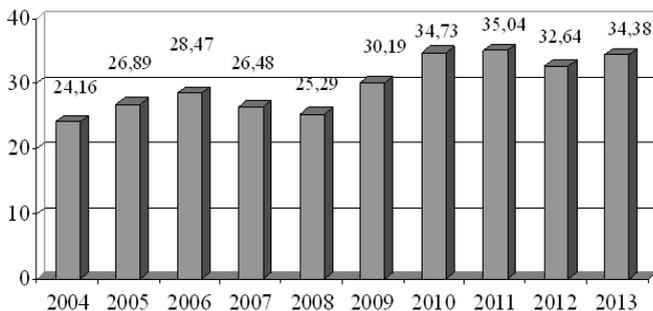
рии младенцев [1, 2]. ЗВУР — это патологическое состояние, при котором основные параметры физического развития новорожденного находятся ниже 10-й перцентили по отношению к его гестационному сроку [2]. В клинической практике диагнозы формируются согласно международной классификации болезней 10-го пересмотра (МКБ-10): P05.0 — «Маловесный для гестационного возраста плод»; P05.1 — «Малый размер плода для гестационного возраста», которые объединяются в подрубрику P05 — «Замедленный рост и недостаточность питания плода». ЗВУР затрагивает, по данным различных авторов, от 4–15% младенцев в развитых странах Европы до 30–40% в Центральной Азии [3, 4]. В ретроспективном обзоре W.M. Gilbert (2003) показана положительная корреляция между сроком гестации и частотой ЗВУР с 27 до 30 недель и отрицательная связь между сроком беременности и частотой ЗВУР с 30 до 40 недель. При этом частота замедления роста и недостаточности питания в доношенном сроке распределялась следующим образом: в 37 недель — 3,7%, 38 недель — 2,3%, 39 недель — 1,5% и в 40 недель — 1,1% [5]. В странах СНГ популяционная частота маловесных и малых к сроку гестации новорожденных оценена в немногих исследованиях, и их данные из-за отсутствия единых подходов к диагностике существенно различаются: от 2 до 35% [1, 6]. Показатель перинатальной смертности при ЗВУР в 3–10 раз выше, чем у новорожденных детей с нормальным физическим развитием, а заболеваемость на первом году жизни в 2–8 раз превышает среднестатистические показатели [5]. Последствиями ЗВУР являются нарушение адаптации в постнатальном периоде, снижение резистентности организма, приводящие к отклонению физического, соматического и нервно-психического развития [6].

**Цель работы** — анализ динамики частоты рождения маловесных новорожденных детей в г. Минске, выявление особенностей анализируемого показателя среди доношенных и недоношенных новорожденных на современном этапе.

**Материал и методы.** Материалами для исследования послужили данные, представленные в формах государственной статистической отчетности «Отчет о медицинской помощи беременным, роженицам и родильницам» (Форма № 32 период 2004–2010 гг., Форма 1-помощь беременным (Минздрав) период 2010–2013 гг.). Проанализированы сведения таблиц «Заболевания новорожденных», «Распределение родившихся живыми и мертвыми по массе тела» с составлением динамических рядов и определением показателей темпа роста, темпа прироста и показателя наглядности. Статистическая обработка материала осуществлена с помощью пакета программ «Statistica» и Microsoft Excel.

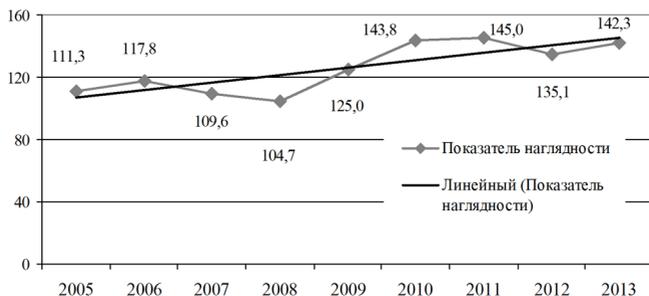
**Результаты и их обсуждение.** На протяжении анализируемого периода наблюдался рост рождаемости новорожденных в г. Минске в 1,6 раза (с 16932 новорожденных в 2004 г. до 26757 младенцев в 2013 г.). Абсолютное количество детей, рожденных с замедлением роста и недостаточностью питания плода, составило в 2004 г. 409 новорожденных, в 2013 г. данный показатель увеличился в 2,2 раза и составил 920 пациентов.

Частота регистрации замедления роста и недостаточности питания на 1000 рожденных живыми в г. Минске колебалась от минимального значения 24,16‰ в 2004 г. до максимального уровня 35,04‰ в 2011 г. Динамика данного показателя представлена на рисунке 1.



**Рисунок 1 — Частота регистрации замедления роста и недостаточности питания плода среди живорожденных в г. Минске в 2004–2013 гг., %**

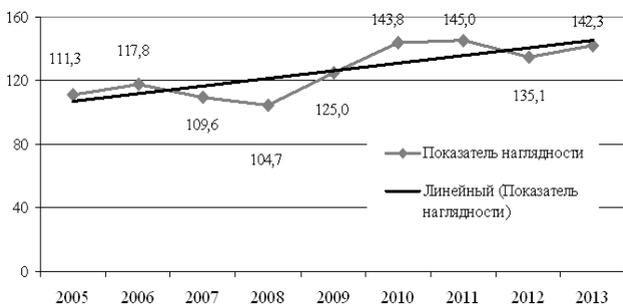
Были проанализированы темп роста и показатель наглядности частоты ЗВУР среди новорожденных детей за последние 10 лет. Максимальный темп роста данного показателя регистрировался в 2009 г. (119,4%), минимальный — в 2007 г. (93,0%) (рисунок 2).



**Рисунок 2 — Темп роста показателя частоты замедления роста и недостаточности питания плода у новорожденных детей в г. Минске в 2004–2013 гг., %**

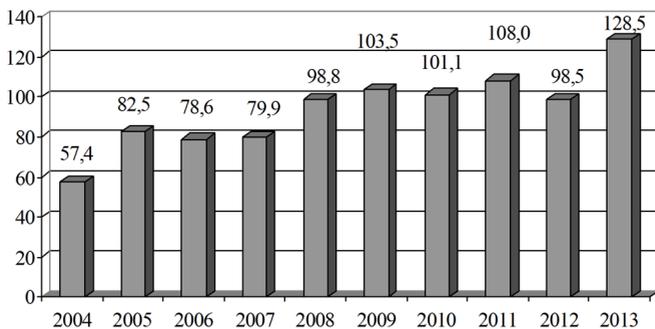
Показатель наглядности наиболее низким был в 2008 г. — 104,7%, а наиболее высоким — в 2011 г. (145,0%) (рисунок 3).

Среди общего числа маленьких и маловесных детей к сроку гестации в 4 раза чаще встречались доношенные новорожденные. Так, задержка внутриутробного развития в родовспомогательных учреждениях г. Минска зарегистрирована в 2006 г. у 520 детей (458 (83,6%) доношенных и 90 (16,4%) недоношенных). Доля детей, рожденных в срок, среди маловесных младенцев колебалась от 76,8 до 87,0%. Удельный вес недоношенных среди всех случаев регистрации замедления роста и недостаточности питания был самым низким в 2004 и 2006 гг. и составил 13,0 и 13,9% соответственно. За анализируемый временной интервал самым высоким данный показатель у недоношенных младенцев был в 2008 г. (20,4%) и в 2013 гг. (23,2%).



**Рисунок 3 — Показатель наглядности частоты замедления роста и недостаточности питания плода у новорожденных детей в г. Минске в 2004–2013 гг., %**

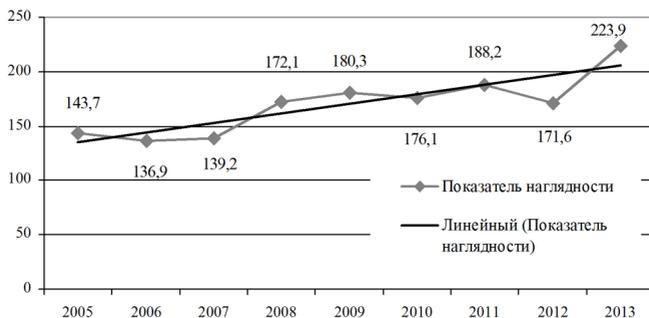
При анализе частоты регистрации маловесных к сроку гестации выявлены различия уровней данного показателя у доношенных и недоношенных младенцев. Показатель заболеваемости ЗВУР на 1000 рожденных живыми недоношенных детей колебался от 57,4‰ в 2004 г. до 128,5‰ в 2013 г. (рисунок 4). Максимальный темп роста данного показателя регистрировался в 2005 г. (143,7%), минимальный — в 2012 г. (91,2%).



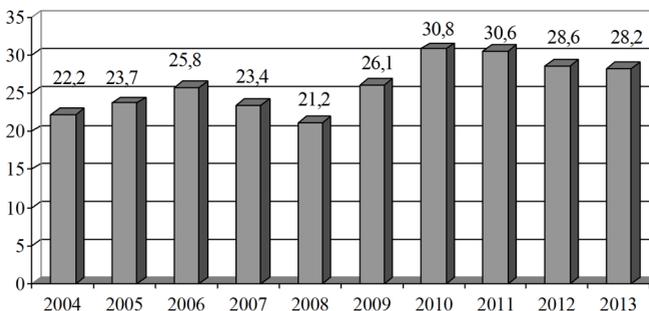
**Рисунок 4 — Частота регистрации замедления роста и недостаточности питания плода среди недоношенных живорожденных в г. Минске в 2004–2013 гг., %**

Динамика показателя наглядности частоты замедления роста и недостаточности питания плода среди недоношенных детей отражена на рисунке 5. Показатель наглядности наиболее низким был в 2006 г. и составил 136,9%, а наиболее высоким — в 2013 г. (223,9%) (рисунок 5).

Замедление роста и недостаточность питания плода у доношенных новорожденных в 2008 г. отмечалось с частотой 21,2‰, что было самым низким уровнем за период с 2004 по 2013 гг. (рисунок 6). Частота задержки внутриутробного развития у доношенных младенцев на 1000 родившихся живыми возросла в последующие годы и составила в 2009 г. 26,1‰, в 2010 г. — 30,8‰ и в 2011 г. — 30,6‰.



**Рисунок 5 — Показатель наглядности частоты замедления роста и недостаточности питания плода у недоношенных новорожденных детей в г. Минске в 2004–2013 гг., %**



**Рисунок 6 — Частота регистрации замедления роста и недостаточности питания плода среди доношенных живорожденных в г. Минске в 2004–2013 гг., %**

**Выводы:**

1. Выявлен рост (в 2,2 раза) частоты рождения маловесных и маленьких к сроку гестации детей за период 2004–2013 гг. Темп замедления роста и недостаточности питания среди новорожденных в 2013 г. составил 105,3%, показатель наглядности — 142,3%.

2. Большую часть маловесных новорожденных детей составляли младенцы, рожденные в срок (76,8–87,0%). В динамике анализируемого периода среди детей с замедлением роста и недостаточностью питания возросла доля недоношенных детей, которая составила в 2013 г. 23,2%.

3. Установлены значительные различия частоты рождения маловесных новорожденных среди доношенных и недоношенных младенцев.

**Литература**

1. Хурасева, А.Б. Современный взгляд на проблему синдрома задержки внутриутробного развития плода (обзор литературы) / А.Б. Хурасева // Гинекология. — 2007. — Т. 9, № 5. — С. 40–45.

2. Шабалов, Н.П. Неонатология: учеб. пособие: в 2-х т. / Н.П. Шабалов. — М.: МЕДпресс-информ, 2009. — Т. 1. — 736 с.
3. Alberry, M. Management of fetal growth restriction / M. Alberry, P. Soothill // Arch. Dis. Child. Fetal Neonatal. Ed. — 2007. — Vol. 92, № 1. — P. F62–F67.
4. International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems. 10th revision / E.J. Sondik, J.H. Madans // Division of Vital Statistics / WHO. — 2011. — Mode of accesses: [http://www.cdc.gov/nchs/data/misc/classification\\_diseases2011.pdf](http://www.cdc.gov/nchs/data/misc/classification_diseases2011.pdf). — Date of accesses: 28.08.14.
5. Gilbert, W.M. Pregnancy outcomes associated with intrauterine growth restriction / W.M. Gilbert, B. Danielsen // Am. J. Obstet. Gynecol. — 2003. — Vol. 188, № 6. — P. 1596–1599.
6. Cognitive function after intrauterine growth restriction and very preterm birth / E. Morsing [et al.] // Pediatrics. — 2011. — Vol. 127, № 4. — P. e874–e882.
7. Отраслевые стандарты обследования и лечения детей с патологией неонатального периода в стационарных условиях: Приказ М-ва здравоохранения Респ. Беларусь от 30 сент. 2003 № 156. — Минск, 2003. — 58 с.
8. Общая эпидемиология с основами доказательной медицины: учеб. пособие / Под ред. В.И. Покровского, Н.И. Брико. — М.: ГЭОТАР-Медиа, 2008. — 400 с.
9. Статистика здравоохранения : основные показатели деятельности службы охраны материнства и детства и методика их расчета (Основные показатели деятельности роддома) // Гл. мед. сестра. — 2008. — № 8. — С. 12–18.

## ANALYSIS OF DYNAMICS OF FREQUENCY OF BIRTH OF INTRAUTERINE GROWTH RETARDED INFANTS IN MINSK

*Prilutskaya V.A., Tkachenko A.K., Harachka A.N.  
Belarusian State Medical University, Minsk, Belarus*

This article presents the results of the analysis of the dynamics of the frequency of children born with intrauterine growth retardation in Minsk for the period 2004–2013. Revealed an increase in 2.2 times of the frequency of low birth weight infants and young children to the gestational age for the analyzed 10-year interval. Established significant differences among full term and premature infants.

**Keywords:** newborn, intrauterine growth retardation, frequency, dynamics.

Поступила 22.10.2014

## ПОКАЗАТЕЛИ КИСЛОТНО-ОСНОВНОГО СОСТОЯНИЯ КРОВИ, СОДЕРЖАНИЕ ЛАКТАТА В ПЕРВЫЕ СУТКИ ЖИЗНИ И ДЛИТЕЛЬНОСТЬ РЕСПИРАТОРНОЙ ПОМОЩИ У НЕДОНОШЕННЫХ ДЕТЕЙ

*Сапотницкий А.В.<sup>1</sup>, Шишко Г.А.<sup>2</sup>, Артюшевская М.В.<sup>2</sup>,  
Качан С.Э.<sup>3</sup>, Валентюкевич И.С.<sup>3</sup>*

<sup>1</sup>Белорусский государственный медицинский университет, Минск;

<sup>2</sup>Белорусская медицинская академия последипломного образования, Минск;

<sup>3</sup>Клинический родильный дом Минской области, Минск, Беларусь

**Реферат.** Изучены взаимосвязи между показателями кислотно-основного состояния крови, концентрацией лактата капиллярной крови в первые сутки жизни и некоторыми характеристиками респираторной помощи у недоношенных детей с экс-

тремально низкой и очень низкой массой тела при рождении. Выявлена достоверно более длительная искусственная вентиляция легких (ИВЛ) и тенденция к более длительной оксигенозависимости у детей, уровень лактата которых не нормализовался до величины 3 ммоль/л в первые 8 ч жизни. Динамика содержания лактата капиллярной крови в первые сутки жизни может стать перспективным предиктором для определения риска длительной ИВЛ и кислородозависимости у недоношенных детей с массой тела менее 1500 г.

**Ключевые слова:** недоношенные дети, кислотно-основное состояние, лактат, механическая вентиляция, оксигенотерапия

**Введение.** Выхаживание недоношенных детей остается важнейшим направлением в современной неонатологии. Наиболее уязвимой категорией недоношенных новорожденных являются дети с экстремально низкой (ЭНМТ) — до 1000 г — и очень низкой массой тела (ОНМТ) — от 1000 до 1500 г согласно Международной классификации болезней 10-го пересмотра [2]. В последние годы в Республике Беларусь достигнуты значительные успехи в выхаживании таких детей [3].

Одним из наиболее значимых заболеваний у этих детей, повышающим риск инвалидизации, является респираторный дистресс-синдром (РДС) [4, 5]. Длительная ИВЛ, а также избыточная оксигенотерапия повышают риск повреждения легких недоношенного ребенка. Поэтому изучение факторов, предрасполагающих к необходимости длительной респираторной помощи, важно для снижения риска возможных инвалидизирующих осложнений [5].

Вместе с тем изучение показателей кислотно-основного состояния (КОС) является одним из важных исследований при мониторинге дыхательной функции у недоношенных детей [4, 5]. В настоящее время особо важным для всей будущей жизни детей с ОНМТ и ЭНМТ признается период первичной стабилизации, составляющий первые 48 ч жизни, и в особенности первые 8–12 ч жизни [1].

**Цель работы** — установление взаимосвязей динамики изменения концентрации лактата капиллярной крови в первые 8 ч жизни ребенка и характеристик респираторной помощи — длительности ИВЛ и оксигенотерапии.

**Материалы и методы.** В исследование включены 40 недоношенных детей с ЭНМТ и ОНМТ, рожденных и выхаживавшихся на базе УЗ «Клинический родильный дом Минской области». Показатели КОС определены автоматическим газоанализатором ABL 900. Первый анализ проводился в течение 30 мин после осуществления всех необходимых реанимационных мероприятий в родильном зале, второй — в течение 8 ч жизни. Определены значения pH, парциального напряжения углекислого газа (pCO<sub>2</sub>) и кислорода (pO<sub>2</sub>), концентраций актуального бикарбоната (HCO<sub>3</sub><sup>-</sup>), актуального дефицита буферных оснований (ABE), лактата в капиллярной крови. Всем детям вводилось лекарственное средство экзогенного сурфактанта «Куросурф».

Статистическая значимость различий определена при помощи критерия Манна–Уитни. Результаты исследования представлены в виде медианы и интерквартильного интервала Me (P25%–P75%), где Me — медиана, P25% — 25% процентиль, P75% — 75% процентиль.

Согласно современным рекомендациям, нормативным уровнем лактата в крови для новорожденных признается уровень в 3 ммоль/л [4]. Исходя из этого, было выделено две группы исследования. В первую группу включено 25 детей, у которых значения лактата в течение первых 8 ч жизни стали менее 3 ммоль/л. Средний уро-

вень лактата составил 3,7 (2,8–4,5) ммоль/л в первые 30 мин жизни, спустя 8 ч — 2,0 (1,7–2,5) ммоль/л.

Во вторую группу вошли 15 детей, у которых спустя 8 ч жизни концентрация лактата оставалась более 3 ммоль/л. Средние концентрации лактата в первые 30 мин жизни составили 5,5 (3,0–7,1) и 4,2 (3,1–5,4) ммоль/л.

Группы исследования не имели статистически значимых различий по гестационному возрасту и массе тела при рождении. В первой группе гестационный возраст составил 29 (28–30) недель, во второй — 29 (27–30) недель. Средняя масса тела составила 1262 (965–1360) и 1160 (980–1270) г соответственно.

**Результаты и их обсуждение.** Средние величины изученных показателей КОС в первые 30 мин жизни представлены в таблице 1.

Таблица 1 — Показатели кислотно–основного состояния капиллярной крови у обследованных детей в первые 30 мин жизни в зависимости от динамики лактата Ме (P25%–P75%)

Показатели	Группа 1, n = 25	Группа 2, n = 15	p
pH	7,283 (7,23–7,338)	7,31 (7,238–7,38)	–
pCO <sub>2</sub> , мм рт.ст.	43,9 (40,3–50,7)	43,4 (34,6–49,0)	–
pO <sub>2</sub> , мм рт. ст.	52,1 (42,6–56,3)	48,0 (42,1–60,0)	–
ABE, ммоль/л	-5,3 (-6,7–3,6)	-5,2 (-7,2–3,2)	–
HCO <sub>3</sub> <sup>-</sup> , ммоль/л	20,8 (18,7–21,5)	19,35 (18,7–20,7)	–

Достоверных отличий в средних величинах pH, парциального напряжения углекислого газа и кислорода, актуального бикарбоната, актуального дефицита буферных оснований, концентрации лактата капиллярной крови между группами не выявлено.

Анализ показателей КОС в течение первых 8 ч жизни отображен в таблице 2.

Таблица 2 — Показатели кислотно–основного состояния капиллярной крови у обследованных детей в первые 8 ч жизни в зависимости от динамики лактата Ме (P25%–P75%)

Показатели	Группа 1, n = 25	Группа 2, n = 15	p
pH	7,39 (7,34–7,438)	7,37 (7,31–7,436)	–
pCO <sub>2</sub> , мм рт.ст.	36,4 (30,1–42,9)	33,2 (30,7–36,7)	–
pO <sub>2</sub> , мм рт. ст.	45,6 (37,3–50,9)	46,8 (36,3–48,9)	–
ABE, ммоль/л	-2,7 (-4,1–1,6)	-4,5 (-6,5–2,2)	–
HCO <sub>3</sub> <sup>-</sup> , ммоль/л	21,9 (20,6–22,7)	19,6 (18,8–22,0)	0,029

Не обнаружено статистически значимых отличий в средних величинах pH, парциального напряжения углекислого газа и кислорода. При этом выявлены более низкие величины концентраций актуального бикарбоната (p = 0,029) в группе 2.

Также имела тенденция к более низким значениям актуального избытка оснований в группе 2, но без статистической значимости ( $p = 0,12$ ).

Эти изменения отражают более медленную скорость метаболической адаптации в группе детей, у которых уровень лактата крови после 8 ч жизни оставался более 3 ммоль/л.

Средние показатели длительности необходимой ИВЛ и оксигенотерапии представлены в таблице 3.

Таблица 3 — Длительность респираторной помощи у обследованных детей в зависимости от динамики лактата капиллярной крови Ме (P25%–P75%)

Показатели	Группа 1, n = 25	Группа 2, n = 15	p
Длительность ИВЛ, дни	5 (2–13)	14 (6–18)	0,041
Длительность кислородозависимости, дни	9 (6–18)	14 (10–26)	–

Средняя длительность ИВЛ в первой группе составила 5 (2–13) дней, что было достоверно ниже ( $p = 0,041$ ), чем во второй — 14 (6–18) дней. Также выявлена тенденция к более длительной оксигенотерапии у детей второй группы: средние значения 14 (10–26) против 9 (6–18) дней у детей второй группы, но эти различия не были статистически значимыми ( $p = 0,111$ ).

**Заключение.** Выявлена достоверно более высокая длительность ИВЛ и тенденция к более длительной оксигенозависимости у детей, уровень лактата которых не нормализовался до величины 3 ммоль/л в первые 8 ч жизни.

Динамика лактата капиллярной крови в первые сутки жизни может стать перспективным предиктором для определения риска длительной ИВЛ и кислородозависимости у недоношенных детей с массой тела менее 1500 г.

### Литература

1. Интенсивная терапия и принципы выхаживания детей с экстремально низкой и очень низкой массой тела при рождении: метод. письмо М-ва здравоохран. и соц. развития Рос. Федерации № 15-0/10/2-11336 от 16.11.2011.
2. Международная статистическая классификация болезней и проблем, связанных со здоровьем: МКБ-10: в 3-х т. — Минск: ИнтерДайджест, 2000. — Т. 1, Ч. 2.
3. Неверо Е.Г. Итоги деятельности детского здравоохранения Республики Беларусь в 2011 году и задача на 2012 год / Е.Г. Неверо // Охрана материнства и детства. — 2012. — № 1. — С. 17–22
4. Устинович, Ю.А. Приоритеты в интенсивном выхаживании недоношенных новорожденных / Ю.А. Устинович. — Минск: Альвенто, 2012. — 144 с.
5. Avery's Diseases of the Newborn. — 9th ed. / Ed. by C.A. Gleason, S.U. Devaskar. — Philadelphia: Elsevier/Saunders, 2012. — 1498 p.

## THE ACID-BASE BALANCE OF BLOOD AND THE LACTATE CONTENT IN THE FIRST DAY AND THE RESPIRATORY CARE DURATION IN PRETERM INFANTS

*Sapotnitski A.V.<sup>1</sup>, Shishko G.A.<sup>2</sup>, Artjushevskaya M.V.<sup>2</sup>, Kachan S.E.<sup>3</sup>, Valentsiukevich I.S.<sup>3</sup>*

*<sup>1</sup>Belorussian State Medical University, Minsk;*

*<sup>2</sup>Belorussian Medical Academy for Postgraduate Education, Minsk;*

*<sup>3</sup>Clinical Maternity Hospital of Minsk region, Minsk, Belarus*

The relationship between blood acid-base balance, lactate concentration and some characteristics of respiratory care in premature infants with extremely low and very low birth weight is submitted. Significantly higher duration of mechanical ventilation and oxygen therapy required in preterm infants at higher lactate during 8 hours life were shown.

The results are important in terms of determining the risk of prolonged mechanical ventilation and oxygen therapy in preterm infants. Lactate dynamics in the first days of life may be a promising predictor for the risk of prolonged mechanical ventilation in preterm infants weighing less than 1500 g.

**Keywords:** premature infants, acid-base status, lactate, mechanical ventilation, oxygen therapy.

Поступила 22.10.2014

## ТЯЖЕЛАЯ ХРОНИЧЕСКАЯ НЕЙТРОПЕНИЯ У ДЕТЕЙ

*Углова Т.А., Новикова М.А., Лукойко Е.С.*

*РНПЦ детской онкологии, гематологии и иммунологии, Минск, Беларусь*

**Реферат.** Обследовано 34 пациента с тяжелой хронической нейтропенией. Не выявлено корреляционной зависимости между частотой инфекционных эпизодов и длительностью приема антибиотиков пациентами с идиопатической нейтропенией детского возраста с одной стороны и показателями клеточного и гуморального иммунитета, уровнем нейтрофилов в периферической крови, пролиферативной активностью предшественников гранулоцитопоза с другой. Длительность нейтропении у них не связана ни с одним из следующих факторов: возраст презентации нейтропении ( $p = 0,42$ ), инициальное абсолютное число нейтрофилов в периферической крови ( $p = 0,6$ ), уровень гранулоцитов в пунктате костного мозга ( $p = 0,09$ ), количество инфекционных эпизодов в год ( $p = 0,12$ ), инициальный уровень субпопуляции лимфоцитов в периферической крови и уровни иммуноглобулинов ( $p = 0,09$  и  $p = 0,07$ ). Дети с врожденной тяжелой нейтропенией нуждаются в постоянной терапии рекомбинантным гранулоцитарным колониестимулирующим фактором. Предложен алгоритм диагностики при хронической нейтропении у детей.

**Ключевые слова:** хроническая нейтропения, дети, пролиферативная активность предшественников гранулоцитопоза, иммунный статус, алгоритм диагностики.

**Введение.** Хроническая тяжелая нейтропения (ХТН) — гетерогенная группа врожденных и приобретенных нарушений гемопоэза, которые характеризуются

снижением абсолютного числа нейтрофилов в периферической крови  $\leq 1,0 \times 10^9/\text{л}$  в течение 3–6 мес. и являются значимым предрасполагающим фактором развития тяжелых бактериальных инфекций [1, 2]. Тяжелая хроническая нейтропения диагностируется при уровне нейтрофилов в периферической крови  $\leq 0,5 \times 10^9/\text{л}$ . Пациенты с данной патологией и одним и тем же уровнем циркулирующих нейтрофилов могут проявлять различную восприимчивость к бактериальным инфекциям, поэтому крайне важно не только констатировать уровень тяжести нейтропении у ребенка, но и прогнозировать ее клинический курс и потребность в патогенетической терапии.

Хроническая доброкачественная нейтропения у детей раннего возраста впервые была описана Hotz и Fanconi в 1941 г. Впоследствии Zuelzer и Bajoghli определили ее как «хроническое состояние истощения зрелого нейтрофила с компенсационным увеличением предшественников гранулоцитов в костном мозге, аналогичном гиперплазии эритроидного ростка при гемолитической анемии» [1]. Фактически она объединяет две группы нарушений, а именно аутоиммунную нейтропению и хроническую идиопатическую нейтропению детского возраста. В настоящее время не существует единой согласованной классификации хронической нейтропении у детей. Аутоиммунная нейтропения диагностируется при наличии антинейтрофильных антител. Частота встречаемости — приблизительно 1 на 100 тыс. детей. Хроническая идиопатическая нейтропения диагностируется по критериями, аналогичным как при аутоиммунной нейтропении, при отсутствии антинейтрофильных антител. Дифференциальная диагностика аутоиммунной и идиопатической хронических нейтропений затруднена, т. к. тесты идентификации антинейтрофильных антител обладают малой чувствительностью и специфичностью и не доступны в практическом здравоохранении из-за их большой стоимости, поэтому их объединяют в одну группу — идиопатическая нейтропения детского возраста. До настоящего времени в Республике Беларусь не разработан единый алгоритм диагностики и терапии при хронической нейтропении у детей.

**Цель работы** — на основании анализа особенностей клинико-иммунологических данных пациентов и исследования колониеобразующей способности их гемопоэтических стволовых клеток разработать алгоритм диагностики при хронических нейтропениях у детей.

**Материал и методы.** В исследование включено 34 пациента. Анализу были подвергнуты клинико-лабораторные показатели, включая семейный анамнез и анамнез заболевания, инициальный уровень нейтрофилов, морфологическое исследование костного мозга, результаты серологического обследования на наличие или отсутствие активной фазы герпес-вирусных инфекций (ВПГ, ЦМВ), анализ инфекционных эпизодов, результаты иммунологического обследования и пролиферативной активности предшественников гранулоцитопоэза.

Серологическое обследование включало определение анти-CMV-IgM/IgG, анти-VPG (1+2)-IgM/IgG, анти-VEB-IgM/IgG методом иммуноферментного анализа.

Иммунологическое обследование заключалось в определении концентрации IgG, IgA, IgM и фракций комплемента (C3c, C4) в сыворотке крови турбодиметрическим методом (на аппарате «Behring Turbitimer» фирмы «Behring», Германия) с помощью наборов фирмы «Roche», а также различных субпопуляций лимфоцитов (CD3<sup>+</sup>, CD19<sup>+</sup>, CD4<sup>+</sup>, CD8<sup>+</sup>, CD16<sup>+</sup>, CD56<sup>+</sup>, CD3<sup>+</sup> HLA-DR<sup>+</sup>) методом проточной цитофлуориметрии (на аппарате «FACScan» фирмы «Becton Dickinson», США).

Определение пролиферативной активности предшественников гранулоцитопоэза осуществляли культивированием в течение 14 сут в метилцеллюлозе (готовая среда «MethoCult 4431, StemCellTehnologies, Canada» с добавлением G-CSF) с подсчетом количества КОЕ-ГМ, БОЕ-Э.

Определение антинейтрофильных антител осуществляли методом проточной цитофлуориметрии.

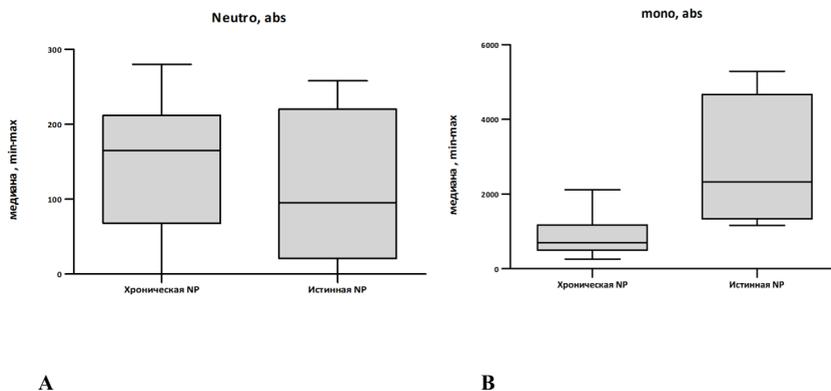
Статистическую обработку данных осуществляли с помощью программы «Statistica» 6.0 для Windows модуль Basic Statistic.

**Результаты и их обсуждение.** Из 34 пациентов детского возраста с тяжелой хронической нейтропенией у 30 пациентов диагностирована хроническая идиопатическая нейтропения (1-я группа), у 4 — врожденная нейтропения (2-я группа). У 3-х из 4 пациентов 2-й группы обнаружена мутация в гене *ELA2* (таблица). Ни у одного пациента не обнаружено антинейтрофильных антител.

Таблица — Генетические мутации у пациентов 2-й группы

Пациент	Генетические изменения	Белок
Г.Т.	C.167G>A	p.Ala74Thr
К.П.	c.254G>A	p.Gly85Gly
Л.А.	c.169_171delGCC	p.Ala57del

Возраст постановки диагноза у 1-й группы пациентов составил 11,8 мес. ( $6\pm 36$  мес.), медиана возраста документального выявления нейтропении — 6 мес. ( $1\pm 13$  мес.). Возраст постановки диагноза у пациентов 2-й группы — 2,5 года ( $6\pm 7$  лет), несмотря на раннюю презентацию заболевания ( $0,5\pm 6$  мес.). Абсолютное число нейтрофилов в периферической крови у пациентов 1-й группы колебалось от единичных до  $0,5\times 10^9/\text{л}$  ( $Me = 0,19\times 10^9/\text{л}$ ). Уровень нейтрофилов в периферической крови у пациентов 2-й группы был достоверно ниже, а моноцитов выше, чем у пациентов 1-й группы (рисунок 1).



**Рисунок 1 — Абсолютное число нейтрофилов (А) и моноцитов (В) у пациентов с тяжелой хронической нейтропенией: хроническая NP — 1-я группа детей с идиопатической хронической нейтропенией; истинная NP — 2-я группа детей с врожденной нейтропенией**

Выявлены также достоверные отличия содержания клеток предшественников в пунктате костного мозга у пациентов двух групп. Уровень сегментоядерных нейтрофилов в миелограмме у пациентов 1-й группы составил 7,63% (Me;  $4 \pm 17\%$ ), у пациентов 2-й группы — 0,125% ( $0 \pm 1$ ) ( $p = 0,0020$ ), палочкоядерных нейтрофилов — 14,9 и 0,5% соответственно ( $9 \pm 32,25$  и  $0 \pm 0,6\%$ ,  $p = 0,0020$ ), юных 8,65 и 0,5% соответственно ( $3 \pm 13$  и  $0 \pm 6,25\%$ ,  $p = 0,0069$ ), миелоцитов 12 и 3,54% соответственно ( $7 \pm 26,5$  и  $1,2 \pm 5,44\%$ ,  $p = 0,0032$ ), промиелоцитов 0,5 и 1,63% соответственно ( $0 \pm 4,25$  и  $0,63 \pm 2,42\%$ ,  $p = 0,5874$ ). У пациентов 1-й группы отмечалось достоверное снижение количества юных ( $p = 0,00094$ ) и сегментоядерных нейтрофилов ( $p = 0,0109$ ) по сравнению с нормальными значениями.

Анализ пролиферативной активности клеток лейкоцитарной фракции костного мозга пациентов 1-й группы показал, что количество гранулоцитарно-макрофагальных колониеобразующих единиц до и после стимуляции G-КСФ значительно превышает показатели нормы ( $p = 0,032$  до стимуляции и  $p = 0,011$  после нее), у пациентов 2-й группы количество гранулоцитарно-макрофагальных колониеобразующих единиц до и после стимуляции G-КСФ не превышало нормальные показатели. Количество эритроцитарных бурс-образующих единиц у всех пациентов было в пределах нормы.

При анализе субпопуляций лимфоцитов в периферической крови установлено достоверное увеличение CD4-CD8<sup>+</sup> лимфоцитов у пациентов 2-й группы по сравнению со здоровыми детьми и пациентами 1-й группы (Me = 25,5; 19,2 и 17.7% соответственно;  $p = 0,0372$ ), а также снижение CD19<sup>+</sup> лимфоцитов (21,1 и 26,8%,  $p = 0,0313$ ) и увеличение естественных киллеров (8,6 и 6,05%,  $p = 0,0152$ ) у пациентов с врожденной нейтропенией с высоким обрывом созревания по сравнению с пациентами с идиопатической хронической нейтропенией.

Количество инфекционных эпизодов у пациентов 1-й группы колебалось от 1 до 12 в год (Me = 6 в год). Из них 81% зафиксирован на первом году после диагностики заболевания. С поражением верхнего респираторного тракта (бронхиты, ларингиты, синуситы, фарингиты) было связано 76% инфекционных эпизодов, с инфекцией мочевых путей — 12%, 1 пациент имел гастроэнтерит неустановленной этиологии. Длительность приема антибиотиков составила 40 дней в год (от 5 до 240 дней в год). Ни при одном эпизоде инфекций не потребовался повторный курс назначения антибактериальной терапии. Учитывая тот факт, что нормальный здоровый ребенок может иметь до 6–8 эпизодов поражения верхних дыхательных путей, эти цифры отражают лишь «фоновые» инфекции, имеющие место даже в здоровой педиатрической популяции. Как правило, поражения верхних дыхательных путей у детей раннего возраста имеют вирусную этиологию, и их возникновение не связано с нейтропенией, которая предрасполагает к бактериальным инфекциям. Нами не выявлено корреляционной зависимости между уровнем нейтрофилов в периферической крови, пролиферативной активностью предшественников гранулоцитопоэза, показателями клеточного и гуморального иммунитета с одной стороны и частотой инфекционных эпизодов и длительностью приема антибиотиков с другой стороны у пациентов 1-й группы. Выявлена значимая корреляционная зависимость между частотой инфекционных эпизодов и абсолютным содержанием предшественников гранулоцитопоэза в миелограмме ( $p < 0,01$ ). У 19 пациентов с хронической идиопатической нейтропенией уровень нейтрофилов восстановился в течение 12–36 мес. (Me = 24

месяца), у 8 детей абсолютное число нейтрофилов сохранялось менее  $0,5 \times 10^9/\text{л}$  в течение более 24 мес., у 1 ребенка — более 30 мес. Многофакторный анализ показал, что длительность нейтропении не связана ни с одним из следующих факторов: возраст презентации нейтропении ( $p = 0,42$ ), инициальное абсолютное число нейтрофилов в периферической крови ( $p = 0,6$ ), уровень гранулоцитов и уровень сегментоядерных нейтрофилов в пунктате костного мозга ( $p = 0,09$ ), количество инфекционных эпизодов в год ( $p = 0,12$ ), инициальный уровень субпопуляций лимфоцитов в периферической крови и уровень иммуноглобулинов ( $p = 0,09$  и  $p = 0,07$ ). Никому из пациентов с идиопатической нейтропенией тяжелой степени не потребовалось назначение лекарственных средств рекомбинантного гранулоцитарного колониестимулирующего фактора. Все пациенты 2-й группы (врожденная нейтропения с высоким обрывом созревания) получали лечение рекомбинантным гранулоцитным колониестимулирующим фактором:

- пациент 1: 10–80 мкг/кг/сут. Без существенной динамики абсолютного числа нейтрофилов. Количество тяжелых инфекционных эпизодов, требующих госпитализации, — 4 в год. Трансформация в МДС (миелодиспластический синдром). Трансплантация гемопоэтической стволовой клетки от неродственного донора. Восстановление гематологических показателей;

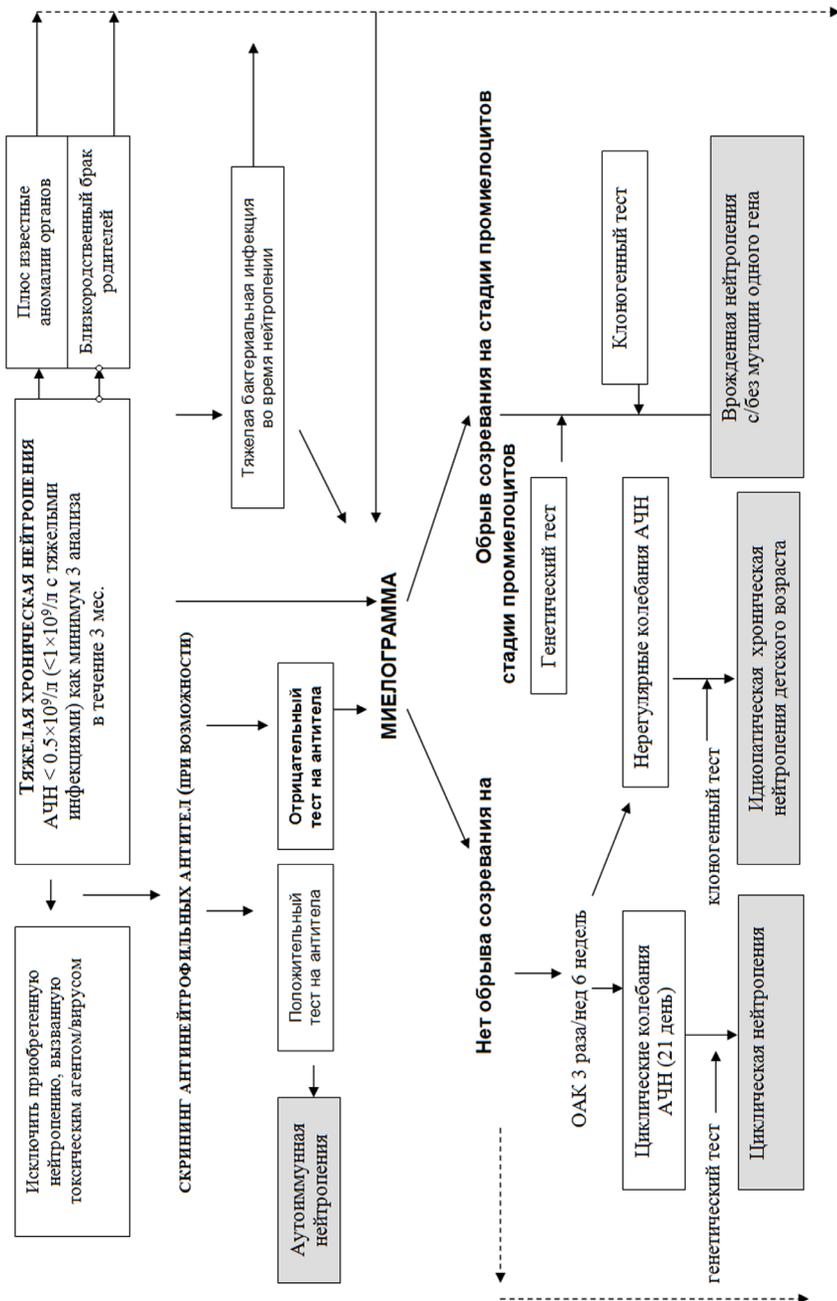
- пациент 2: 5–2 мкг/кг/сут. Стабильная нормализация абсолютного числа нейтрофилов;

- пациент 3: 5 мкг/кг/сут. Нестабильная нормализация абсолютного числа нейтрофилов. Инфекционные эпизоды, требующие госпитализации, — 2–3 раза в год;

- пациент 4: 5 мкг/кг/сут. Нестабильная нормализация абсолютного числа нейтрофилов. Отсутствие инфекционных осложнений, требующих госпитализации. Трансплантация гемопоэтической стволовой клетки от сиблинга. Восстановление гематологических показателей.

Таким образом, своевременная диагностика различных форм тяжелой нейтропении у детей позволит определить лечебную тактику и тем самым улучшить качество жизни пациента и его семьи. Выбор лабораторных тестов определяется продолжительностью, тяжестью нейтропении и результатами физикального обследования.

Предлагаемый нами алгоритм диагностики при тяжелой нейтропении у детей представлен на рисунке 2.



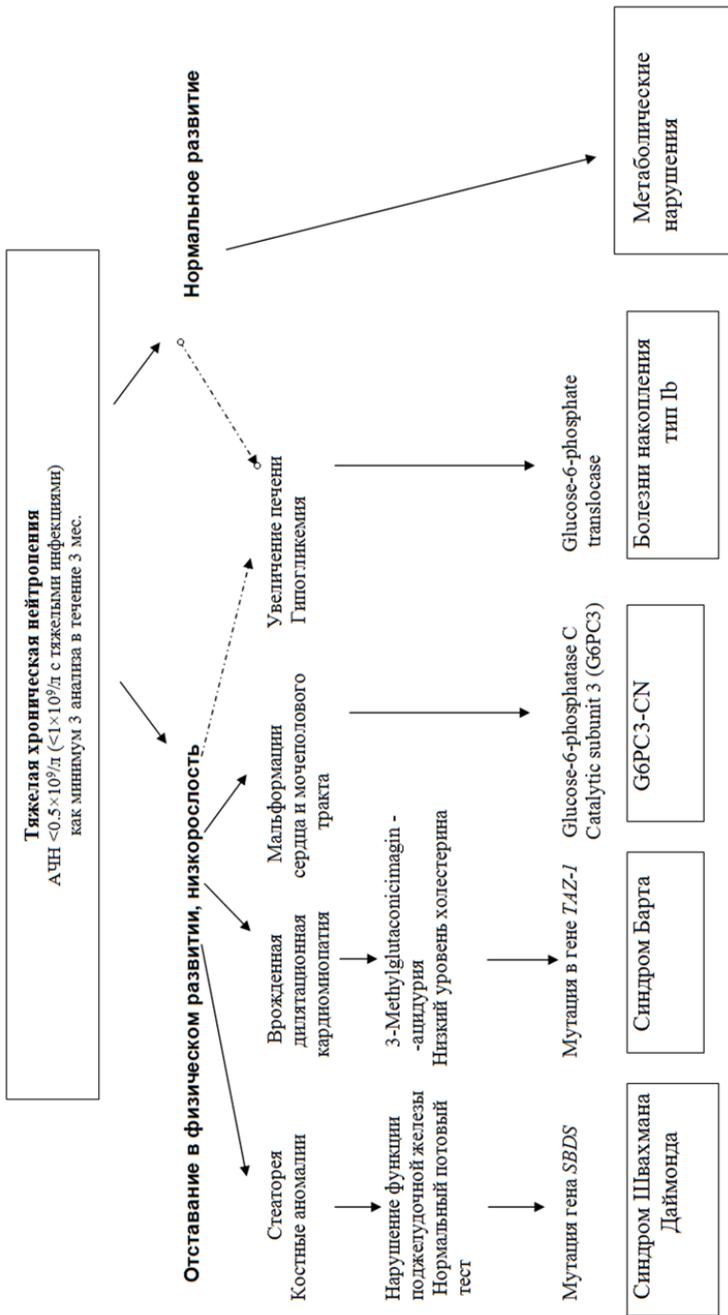


Рисунок 2 — Алгоритм диагностики при хронической нейтропении у детей

### Литература

1. Boxer, L. Neutropenia: causes and consequences / L. Boxer, D.C. Dale // Semin. Hematol. — 2002. — Vol. 39. — P. 75–81.
2. Boxer, L. How to approach neutropenia / L. Boxer // Hematology. — 2012. — Vol. 32. — P. 174–182.

## SEVERE CHRONIC NEUTROPENIA IN CHILDREN

*Uglova T.A., Novicova M.A., Lukoiko E.A.*

*Belarusian Research Center for Pediatric Oncology, Hematology & Immunology, Minsk, Belarus*

34 patients with severe chronic neutropenia were involved in the study. No correlation was found between frequency of infectious episodes and duration of antibiotic treatment of patients with childhood idiopathic neutropenia on the one hand and indicators of cellular and humoral immunity, level of neutrophils in the peripheral blood, progenitor granulocytopoiesis proliferative activity on the other. Duration of neutropenia in them is not associated with any of the following factors: age of presentation of neutropenia ( $p = 0.42$ ), initial absolute neutrophil count in peripheral blood ( $p = 0.6$ ), level of granulocytes in bone marrow ( $p = 0.09$ ), number of infectious episodes per year ( $p = 0.12$ ), initial levels of subpopulations of lymphocyte in peripheral blood and immunoglobulin levels ( $p = 0.09$  and  $p = 0.07$ ). Children with congenital severe neutropenia require constant treatment with recombinant granulocyte colony-stimulating factor. We proposed diagnostic algorithm for chronic neutropenia in children.

**Keywords:** chronic neutropenia, children, proliferative activity of progenitor granulocytopoiesis, immune status, diagnostic algorithm.

Поступила 29.09.2014

## ЭПИДЕМИОЛОГИЯ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЫ И АЛЛЕРГИЧЕСКОГО РИНИТА СРЕДИ ДЕТЕЙ ГРОДНЕНСКОЙ ОБЛАСТИ

*Хоха Р.Н.*

*Гродненский государственный медицинский университет, Гродно, Беларусь*

**Реферат.** По результатам эпидемиологического исследования, проведенного с использованием опросника ISAAC, распространенность БА составила 3,3% (ДИ: 2,2–4,8%), АР — 6,3% (ДИ: 4,8–8,2%) у школьников 6–7 лет; БА — 4,4% (ДИ: 3,2–5,9%), АР — 4,9% (ДИ: 3,7–6,5%) у школьников 13–14 лет.

**Ключевые слова:** бронхиальная астма, аллергический ринит, дети, ISAAC, распространенность.

**Введение.** В настоящее время аллергические заболевания представляют глобальную проблему общественного здоровья. Эпидемиологические исследования последних лет подтверждают их высокую распространенность [1, 2]. Распространенность бронхиальной астмы (БА) в разных странах мира колеблется от 1 до 18% [3]. В детской популяции распространенность этого заболевания составляет от 5 до 10% [4]. Аллергическим ринитом (АР) в США страдает 12–30% населения, в Западной Европе — 23–30% [5], в РФ — 18–38% [6]. Среди детского населения распространенность АР достигает 40%. На частоту аллергических болезней влияет ряд

факторов: генетические, климат, микроокружение, уровень развития общества, материальная обеспеченность и др. В связи с этим одним из положений Декларации WAO [7] диктуется необходимость проведения эпидемиологических исследований по распространенности АЗ в каждой стране. Для эпидемиологических исследований необходимым условием является использование единых критериев и подходов в оценке распространенности заболевания в различных странах и группах населения [3]. Такой подход позволяет получить результаты, сопоставимые с другими популяциями. В детской популяции наиболее полно эта методология отражена в программе ISAAC (International Study of Asthma and Allergy in Childhood). Результаты анкетирования в двух возрастных группах позволяют сопоставить их с результатами, полученными в различных регионах вне зависимости от уровня здравоохранения и экономического статуса страны. На территории Республики Беларусь до настоящего времени исследования по программе ISAAC не проводились, что и определило актуальность данного исследования.

**Цель работы** — изучение распространенности БА и АР среди школьников Гродненской области.

**Материал и методы.** Исследование проведено с использованием русифицированной версии программы ISAAC [8]. Настоящее исследование проводилось в 2 этапа. Первый этап состоял из анкетного скрининга учащихся 25 школ 6 территориально-административных районов Гродненской области. Проанкетировано 1985 школьников 1-х (6–7 лет) и 8-х классов (13–14 лет). Для анализа было отобрано 1787 правильно заполненных анкет (>90% от общего числа), из них анкет детей 6–7 лет — 836, 13–14 лет — 951. На 2-м этапе (клинико-аллергологическое обследование) были отобраны дети (161 школьник), положительно ответившие на вопросы анкеты о симптомах БА, АР за последние 12 мес., предшествовавших анкетированию. Клинико-аллергологическое обследование включало сбор анамнеза, клинический осмотр, оценку функции внешнего дыхания (пикфлоуметрия, спирометрия), рентгенографию органов грудной клетки и придаточных пазух носа, цитологическое исследование назального секрета, постановку кожных тестов со стандартными наборами аллергенов. БА, АР диагностировали на основании современных критериев, используемых для диагностики заболеваний [4, 6]. У 251 школьника диагноз БА, АР был клинически верифицирован до проведения анкетного скрининга.

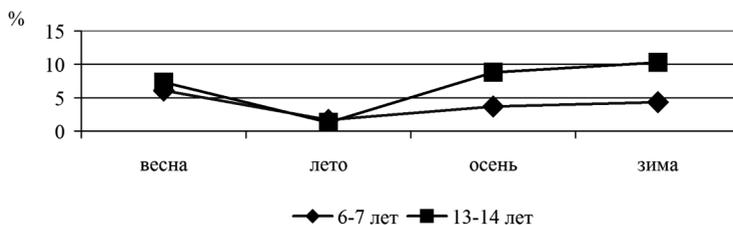
Статистическая обработка полученных данных выполнена с использованием пакета программ Statistica 6.0. Для полученных значений относительных частот рассчитывали границы 95% доверительных интервалов (ДИ). Статистическую значимость различия частот определяли сравнением их ДИ: если ДИ не пересекались, то различия частот считались статистически значимыми.

**Результаты и их обсуждение.** *Симптомы БА.* Затрудненное шумное хрипящее дыхание, свисты в грудной клетке когда-нибудь с одинаковой частотой зарегистрированы одинаково часто у школьников 6–7 и 13–14 лет. Положительно на этот вопрос ответили родители 178 детей (21,3%, ДИ: 18,6–24%) 1-х классов и 168 детей (17,7%, ДИ: 15–20%) 8-х классов. Затрудненное шумное хрипящее дыхание на протяжении 12 мес., предшествовавших анкетированию, также с одинаковой частотой отмечалось в обеих возрастных группах: 6–7 лет — 78 детей (9,3%, ДИ: 7,5–11,5%), 13–14 лет — 87 детей (9,1%, ДИ: 7,5–11%). Анализ ответов родителей и школьников относительно частоты затрудненного шумного хрипящего дыхания

показал следующее: у 53 детей (6,3%, ДИ: 5–8,5%) 6–7 лет и у 64 детей (6,7%, ДИ: 4,9–8%) 13–14 лет их количество не превышало 3 эпизодов; у 17 детей (2,0%, ДИ: 1,3–3%) 6–7 лет и у 11 детей (1,2%, ДИ: 0,65–2,1%) 13–14 лет их частота составила от 4 до 12; у 1 школьника (0,1%, ДИ: 0,02–0,7%) 6–7 лет и 4 школьников (0,4%, ДИ: 0,2–1,1%) 13–14 лет — более 12 в год. Нарушения ночного сна из-за затрудненного шумного хрипящего дыхания менее чем 1 ночь в неделю зафиксированы у 25 детей (3%, ДИ: 2–4%) 1-х классов и у 14 детей (1,5%, ДИ: 0,9–2,5%) 8-х классов; одну и более ночей в неделю — у 10 детей (1,2%, ДИ: 1–2,7%) 1-х классов и 16 детей (1,7%, ДИ: 0,65–2,2%) 8-х классов. Частота затрудненного шумного хрипящего дыхания, достаточно тяжелого, чтобы ограничить речь ребенка до 1–2 слов между вдохами, была ниже у детей младшего возраста — 4 ребенка (0,5%, ДИ: 0,2–1%) по сравнению с детьми старшего возраста — 18 детей (1,9%, ДИ: 1–2,97%). На появление сухого кашля по ночам, который не был связан с простудой или инфекцией дыхательных путей, указали родители 69 детей (8,2%, ДИ: 6,6–10%) 1-х классов и 139 (14,6%, ДИ: 12,5–17%) восьмиклассников. Хрипы в грудной клетке во время или после физических упражнений, занятий физкультурой значительно чаще отмечали школьники 8-х классов — 122 ребенка (12,8%, ДИ: 10,85–15%), чем родители первоклассников — 14 детей (1,7%, ДИ: 1–2,79%). До проведения анкетного скрининга диагноз БА был верифицирован в учреждениях практического здравоохранения ранее у 24 детей (2,9%, ДИ: 1,9–4%) 6–7 лет и 39 детей (4,1%, ДИ: 3–5,6%) 13–14 лет.

*Симптомы АР, риноконъюнктивита.* Чихание, насморк или заложенный нос когда-либо в прошлом без простуды или гриппа отметили 697 опрошенных (39,0%, ДИ: 36,8–41%): 248 родителей детей (29,7%, ДИ: 26,7–32,85%) 1-х классов и 449 детей (47,2%, ДИ: 44–50%) 8-х классов. Данные симптомы в течение последних 12 мес., предшествовавших анкетированию, наблюдались у 195 детей (23,3%, ДИ: 20,6–26%) 6–7 лет и 363 детей (38,2%, ДИ: 35–41%) 13–14 лет. Симптомы ринита оказывали влияние на ежедневную активность 138 детей (16,5%, ДИ: 14–19%) 1-х классов и 223 восьмиклассников (23,4%, ДИ: 21–26%) в различной степени: немного — у 96 первоклассников (11,5%, ДИ: 9,5–13,8) и 174 восьмиклассников (18,3%, ДИ: 15,97–20,9%), умеренно — у 38 первоклассников (4,5%, ДИ: 3,4–6,3) и у 121 восьмиклассника (12,7%, ДИ: 10,75–14,99%), сильно — у 6 первоклассников (0,7%, ДИ: 0,3–1,6%) и 6 (0,6%, ДИ: 0,3–1,4%) восьмиклассников.

Риноконъюнктивальный синдром на протяжении последних 12 мес. наблюдался у 110 школьников (6,2%, ДИ: 5–7%), чаще у детей 8-х классов — 76 детей (8,0%, ДИ: 6–10%) по сравнению с первоклассниками — 34 ребенка (4,1%, ДИ: 3–6%). Анализ сезонности симптомов ринита показал (рисунок), что у 136 школьников (7,6%, ДИ: 6–9%) симптомы ринита возникали весной: первоклассники — 51 (6,1%, ДИ: 4,7–7,9%), восьмиклассники — 85 (8,9%, ДИ: 7,3–10,9%); у 30 школьников (1,7%, ДИ: 1,2–2,4%) летом: первоклассники — 11 (1,3%, ДИ: 0,7–2,35%), восьмиклассники — 19 (2,0%, ДИ: 1,28–3%); у 135 школьников (7,5%, ДИ: 6–8,9%) зимой: первоклассники — 36 (4,3%, ДИ: 3–5,9%); восьмиклассники — 99 (10,3%, ДИ: 8,6–12,5%); у 115 школьников (6,4%, ДИ: 5–7,7%) осенью: первоклассники — 1 (3,7%, ДИ: 2,6–5%), восьмиклассники — 84 (8,8%, ДИ: 7–10,8%).



**Рисунок — Частота симптомов АР среди школьников в зависимости от периода года по данным опросника «ISAAC»**

Увеличение частоты симптомов ринита в осенне-зимний период года объясняется более высокой частотой синуситов и искривления носовой перегородки у учащихся старших классов. У 11 школьников (0,6%, ДИ: 0,35–1%) 1 и 8-х классов симптомы ринита зарегистрированы в течение всего года.

В результате клинико-аллергологического обследования 161 школьника диагноз БА установлен у 7 (4,3%, ДИ: 2–8,7%) обследованных и у 70 (3,9%, ДИ: 3–4,9%) от всех анкетированных, из них 28 (3,3%, ДИ: 2–4,8%) — дети 6–7 лет и 42 (4,4%, ДИ: 3,3–5,9%) — дети 13–14 лет. Диагноз АР был выставлен у 18 (11,2%, ДИ: 7,2–16,98%) обследованных и у 100 (5,6%, ДИ: 4,6–6,8%) от всех анкетированных, из них 53 (6,3%, ДИ: 4,9–8%) — дети 6–7 лет и 47 (4,9%, ДИ: 3,7–6,5%) — дети 13–14 лет.

По результатам кожного тестирования преобладала поливалентная сенсибилизация — 25 школьников (80,3%, ДИ: 66–92,7%). Сенсибилизация к пыльцевым аллергенам установлена у 28 школьников (93%, ДИ: 78,7–98%), бытовым — у 15 школьников (53,3%, ДИ: 33–69%), эпидермальным — у 8 школьников (26,7%, ДИ: 14–44%), пищевым — у 13 школьников (43,3%, ДИ: 27–60,8%). Исследование функции внешнего дыхания не выявило нарушений, что было связано с легким течением заболевания у обследованных детей.

Сравнительный анализ данных эпидемиологического исследования по программе ISAAC показал распространенность БА, АР у детей Гродненской области, сопоставимую с результатами исследований, полученными при аналогичных исследованиях в России и других регионах [4, 9, 10].

**Заключение.** По результатам эпидемиологического исследования, проведенного с использованием опросника ISAAC, распространенность БА составила 3,3% (ДИ: 2,2–4,8%), АР — 6,3% (ДИ: 4,8–8,2%) у школьников 6–7 лет; БА — 4,4% (ДИ: 3,2–5,9%), АР — 4,9% (ДИ: 3,7–6,5%) у школьников 13–14 лет.

#### Литература

1. Nekam, K. Эпидемиология аллергических заболеваний в Центральной и Восточной Европе / К. Некам // Астма. — 2009. — Т. 10, № 1. — С. 43–44.
2. Горячкина, Л.А. Поллинозы: учеб. пособие / Л.А. Горячкина, Е.В. Передкова, Н.Н. Храмова. — М., 2004. — 24 с.
3. The global burden of asthma: executive summary of the GINA Dissemination Committee report / M. Masoli [et al.] // Allergy. — 2004. — Vol. 59, № 5. — P. 469–478.

4. Национальная программа «Бронхиальная астма у детей. Стратегия лечения и профилактики». — 3-е изд., испр. и доп. — М.: Изд. дом «Атмосфера», 2008. — 108 с.
5. The prevalence of nasal symptoms attributed to allergies in the United States: findings from the burden of rhinitis in an America survey / R.A. Nathan [et al.] // *Allergy Asthma Proc.* — 2008. — Vol. 29. — P. 600–608.
6. Баранов, А.А. Аллергология и иммунология / Под общ. ред. А.А. Баранова, Р.М. Хаитова. — М.: Союз педиатров России, 2008. — 248 с.
7. Белая книга WAO по аллергии 2011–2012 / Под ред. Р.И. Сепиашвили, Т.А. Славянской. — М: Медицина-Здоровье, 2011. — 12 с.
8. Стандартизированные эпидемиологические исследования аллергических заболеваний у детей (Адаптация программы «Международное исследование астмы и аллергии «ISAAC» в России): пособие для врачей; сост. С.М. Гавалов [и др.]. — М., 1998. — 30 с.
9. Распространенность аллергических заболеваний у детей по данным литературы и ISAAC / Д.Ш. Мачарадзе [и др.] // *Астма.* — 2005. — Т. 6, № 1–2. — С. 1–17.
10. Ахметгалеева, И.Р. Распространенность и взаимосвязь симптомов аллергических заболеваний школьников по данным эпидемиологических исследований / И.Р. Ахметгалеева, И.Н. Гаймоленко // *Бюл. ВСНЦ СО РАМН.* — 2004. — № 2. — С. 25–30.

## PREVALENCE OF BRONCHIAL ASTHMA AND ALLERGIC RHINITIS AMONG CHILDREN OF THE GRODNO REGION

*Khokha R.N.*

*Grodno State Medical University, Grodno, Belarus*

According to the results of epidemiological studies conducted using the questionnaire «ISAAC», the prevalence of asthma was 3,3% (CI: 2.2–4.8%), AR — 6.3% (CI: 4.8–8.2%) among schoolchildren aged 6–7; BA — 4.4% (CI: 3.2–5.9%), AR — 4.9% (CI: 3.7–6.5%) students 13–14 years.

**Keywords:** bronchial asthma, allergic rhinitis, children, ISAAC, prevalence.

Поступила 05.11.2014

## ОРГАНИЗАЦИЯ ЛЕЧЕБНОГО УХОДА ЗА НОВОРОЖДЕННЫМИ С НАРУШЕНИЯМИ ОРОГОВЕНИЯ КОЖИ

*Януцук Е.И., Давыдова Е.А., Лебедева И.В., Гнедько Т.В.*

*РНПЦ «Мать и дитя», Минск, Беларусь*

**Реферат.** Объектом исследования явились 4 пациента раннего неонатального возраста с врожденными нарушениями ороговения кожи. Определены оптимальные условия ухода и тактика лечения, которые способствовали стабилизации состояния и клиническому улучшению.

**Ключевые слова:** новорожденный, врожденные поражения кожи.

**Введение.** Врожденные нарушения процессов ороговения кожи являются основным признаком раннего проявления этиологически и клинически гетерогенной группы наследственных дерматозов [1–4]. Проявление заболевания в первые сутки жизни свидетельствует о том, что патологический процесс формируется еще у плода. Чаще всего ранний дебют характерен для врожденного ихтиоза, патогенез которого обусловлен различными генными мутациями. У таких пациентов от-

мечаются нарушения белкового обмена, в частности, аминокислотного, проявляющиеся избыточным накоплением в крови и моче ряда аминокислот (тирозина, фенилаланина, триптофана и др.), жирового обмена с гиперхолестеринемией, снижением основного обмена, а также нарушениями терморегуляции и кожного дыхания с увеличением активности окислительных ферментов. Кроме того, обнаружены снижение функциональной активности щитовидной железы, надпочечников и половых желез, недостаточность гуморального и клеточного иммунитета. Определенную роль в развитии дерматоза отводят нарушению метаболизма витамина А, подавлению функции потовых желез. В основе патологического процесса в коже лежат нарушения ороговения, проявляющиеся избыточной продукцией кератина обычно с изменением его структуры или замедлением процесса отторжения ороговевших клеток с поверхности кожи из-за цементирующего воздействия накоплений гликозаминогликанов в эпидермисе [5–8].

В клинической практике при рождении детей с тяжелыми формами нарушений ороговения кожи особое значение имеет организация раннего бережного и эффективного ухода за слизистыми и кожными покровами для профилактики тяжелых осложнений, а также оперативная верификация заболевания, учитывая сложности ее проведения.

**Цель** работы — разработка эффективной модели организации лечебно-гигиенического ухода за новорожденными с нарушениями ороговения кожи в неонатальном отделении.

**Материал и методы.** Проведен анализ клинических и лабораторно-инструментальных данных обследования и лечения 4 пациентов раннего неонатального возраста с врожденными нарушениями ороговения кожи, находившихся в инфекционном отделении новорожденных ГУ РНЦ «Мать и дитя» за период 2012–2014 гг. Оценивалось гендерное распределение, антропометрические данные при рождении и их соответствие гестационной зрелости, паритет беременности, родов и особенности их течения у матерей обследованных детей. Анализировалось состояние младенцев при рождении, клинические проявления заболеваний и особенности течения раннего неонатального периода, включая данные о сопутствующей патологии, длительности стационарного пребывания и эффективности используемых методов лечения и средств ухода за кожей и слизистыми. Лабораторные показатели оценивались при первичном исследовании в первые сутки жизни детей. Инструментальные методы (нейросонография, эхокардиография) использовались в комплексном обследовании после стабилизации состояния детей. Микробиологический мониторинг включал проведение бактериологического посева отделяемого из глаза, ран кожи и пупочной области, слизи носа, кала и крови при поступлении и в динамике стационарного лечения.

Результаты обследования обработаны при помощи программного обеспечения Windows, Excel. Статистическую обработку материала выполнили с использованием статистической программы «Statistika» 6.0 («StatSoft» США).

**Результаты и их обсуждение.** Основным показанием для поступления в специализированное отделение было наличие ихтиозоподобного поражения кожных покровов и фенотипических особенностей у всех детей. Из них большинство (3 из 4) были доношенными с физическим развитием соответственно гестационному возрасту. Масса тела при рождении составила  $M_e = 3225,0$  (2947,5; 3352,5) г, длина —

51,5 (49,0; 52,25) см. Оценка по шкале Апгар при рождении у доношенных детей соответствовала сумме 8 баллов на 1-й мин и 8 баллов — на 5-й мин. У одного недоношенного младенца суммарная оценка отмечалась 6/7 баллов. Среди новорожденных данной группы было 2 мальчика и 2 девочки. Средняя длительность пребывания на стационарном лечении составила  $Me = 17,0$  (15,0; 19,75) койко-дней. Все новорожденные были выписаны домой.

У обследованных детей клинические проявления были однотипными. Среди проявлений со стороны кожных покровов отмечался их желтушный оттенок, тип «пергамента» или прозрачной пленки с трансформацией в пластинчатое шелушение, образованием чешуек серо-грязно-коричневой окраски, а также глубоких трещин. При клиническом осмотре у большинства детей было маскообразное лицо, эктропия век, сухость конъюнктивы глаз, прилегание деформированных ушных раковин к голове, гиперкератоз губ, а также наличие анулярных трещин, раневых повреждений в складках, на пальцах с формированием привычного положения конечностей, напоминающего мышечную контрактуру. Также отмечалось недостаточное потоотделение и повышенная сухость слизистых оболочек. Образование множества трещин глубиной до 1 см было основанием для определения этих детей в группу высокого риска по развитию гнойно-септических осложнений. Риск генерализации процесса возрастал при формировании иммунодефицитного состояния.

Основной клинический диагноз у троих младенцев был сформулирован как врожденный ихтиоз, а у недоношенного ребенка — как врожденная ихтиозоформная эритродермия. У двоих зрелых младенцев имелось сочетание с конъюнктивитом.

Первичное исследование показателей периферической крови на 1-е сут жизни установило снижение уровня гемоглобина до 170,0 (159,0; 178,25) г/л и числа эритроцитов до  $4,44$  (4,15; 4,81)  $\times 10^{12}/л$  по сравнению с возрастной нормой. Количество лейкоцитов определялось на уровне  $Me = 16,15$  (13,53; 19,8)  $\times 10^9/л$ . При поступлении посев крови на стерильность у всех детей был отрицательный. В единичном случае был выделен *S. aureus* с кожных покровов и зева.

При эхокардиографическом обследовании у всех младенцев группы наблюдения были визуализированы малые аномалии развития сердца, а у одного — дефект межпредсердной перегородки с нарушением гемодинамики. Ультразвуковое исследование тазобедренных суставов установило наличие признаков незрелости у двоих детей.

На раннем этапе стационарного наблюдения большое значение имеет консультация генетика с последующим обследованием для дифференциальной диагностики и верификации диагноза.

Лечение, которое проводилось в условиях инфекционного отделения новорожденных, было комплексным и направлено на профилактику гнойно-септических осложнений, оптимизацию режимов «температура – влажность», уменьшение процессов ороговения.

При организации ухода за такими пациентами преимущество отдавалось обеспечению оптимального температурного режима от 34 до 36°C и влажности не менее 60–70% в инкубаторе. При затруднении процесса сосания и глотания кормление осуществлялось через гастральный зонд в объеме, необходимом для конкретного возраста. Обязательно создание асептических условий с использованием стерильных пеленок и первязочного материала.

Система ухода за кожей включала несколько этапов: ежедневные гигиенические ванны, бережное высушивание и обработка кожи дерматологическими средствами. Особое место в лечении занимали гигиенические ванны, начиная с 3–4-х сут. Ванны могут содержать в себе современные средства, предназначенные для купания пациентов с таким недугом. К ним относятся эмульсия, восстанавливающая липидную мантию кожи для принятия дерматологической ванны, гель для мытья кожи и др. Эти средства показали хорошие терапевтические результаты. Кроме них можно использовать отвары трав, включая ромашку и череду. Клинический эффект наблюдался у пациентов после ванны с морской солью и механического отшелушивания.

Большое значение имеет бережное просушивание кожных покровов по окончании гигиенических водных процедур. Осуществляется промоканием, без трений кожи.

После процедуры гигиенической ванны использовали средства, увлажняющие чрезмерно сухую кожу и восстанавливающие естественную барьерно-защитную функцию. С этой целью можно использовать лекарственные средства на основе вазелина, кремы, содержащие гликолевую или молочную кислоты (уменьшают толщину кожи), кремы на основе мочевины 2% (уменьшают шелушение), пропиленгликоль. Лечение проводили перед сном. Водный 44–60%-й раствор пропиленгликоля наносили на кожу после принятия ванны и формировали «пижаму» из полиэтиленовой пленки. После улучшения состояния этот метод лечения применяли 1 раз в неделю или еще реже.

Кремы, содержащие салициловую кислоту вместе с пропиленгликолем, способствовали уменьшению темных чешуек. Использование средства с салициловой кислотой на больших участках кожи должно проводиться с осторожностью, т. к. возможна интоксикация организма. Из современных средств, которые определяли хороший клинический эффект, необходимо отметить липокрема для сухой и очень сухой кожи, интенсивный бальзам, восстанавливающий липидную мантию кожи, детский крем для сухой и чувствительной кожи, склонной к атопии, лечебный крем с мочевиной и др.

В комплексное лечение заболеваний с нарушением ороговения кожи необходимо включать лекарственные средства с витамином А. Их назначали по схеме: витамин А внутрь по 30–50 тыс. ед. в сутв течение 2-х мес. Через 1 мес. назначался повторный курс в увеличенных вдвое дозах.

С целью лечения сочетанных заболеваний и учитывая высокий риск развития гнойно-септических осложнений, обследованным детям назначали антибактериальные лекарственные средства широкого спектра действия. При установлении признаков дегидратации, гипопротейнемии, гипоальбуминемии проводилась инфузионная терапия глюкозо-солевыми растворами с включением электролитов, белковых препаратов, а также препаратов крови.

При возникновении глубоких ран в единичном случае использовали светолечение источниками излучения с длиной волны  $l = (0,405 \pm 0,02)$  и  $(0,650 \pm 0,02)$  мкм.

Большое значение в адаптации этих пациентов к окружающей среде, социуму имеет информированность родителей о заболевании и методах его коррекции с соблюдением правил асептики.

**Заключение.** При организации неонатального ухода за новорожденными с нарушениями ороговения кожи необходимо назначать индивидуальные схемы сим-

птоматической терапии в зависимости от ведущих патологических симптомов, включая оценку клинической эффективности применяемых комплексов на различных этапах, а также обучать практическим навыкам и повышать информированность родителей.

### Литература

1. Лазарь, Е.А. Клинические аспекты врожденного ихтиоза у детей / Е.А. Лазарь // Проблемы и перспективы развития современной медицины: сб. науч. ст. II респ. науч.-практ. конф. с междунар. участием студентов и молодых ученых (Гомель, 29–30 апр. 2010 г.): в 2-х т. — Гомель, 2010. — Т. 1, вып. 2. — С. 219–220.
2. Жидко, Л.Б. Структура сопутствующей патологии при врожденном ихтиозе у детей / Л.Б. Жидко, Е.А. Лазарь // БГМУ: 90 лет в авангарде медицинской науки и практики: сб. науч. тр. — Минск, 2011. — Т. 1. — С. 123–124.
3. Особенности клинического течения ихтиоза у детей / Н.Н. Мурашкин [и др.] // Казан. мед. журн. — 2011. — Т. 92, № 2. — С. 290–292.
4. Сукало, А.В. Врожденный ихтиоз у детей. Часть 1 / А.В. Сукало, Л.Б. Жидко, Е.А. Лазарь // Мед. журн. — 2011. — № 1. — С. 16–19.
5. Сукало, А.В. Врожденный ихтиоз у детей. Часть 2 / А.В. Сукало, Л.Б. Жидко, Е.А. Лазарь // Мед. журн. — 2011. — № 2. — С. 100–103.
6. Жидко, Л.Б. Частота встречаемости и диагностика врожденного ихтиоза у детей / Л.Б. Жидко // Мед. панорама. — 2012. — № 8. — С. 29–31.
7. Сукало, А.В. Врожденный ихтиоз у детей / А.В. Сукало, Л.Б. Жидко, Е.А. Лазарь. — Минск, 2013. — 70 с.
8. Жерносек, В.Ф. Наследственный ихтиоз: классификация, клинические проявления, диагностика, лечение: учеб.-метод. пособие / В.Ф. Жерносек, Е.В. Ламеко, А.С. Почкайло. — Минск: БелМАПО, 2014. — 52 с.

## THE ORGANIZATION OF MEDICAL CARE OF NEWBORNS WITH OROGOVENIYA'S VIOLATIONS SKIN

*Yanushchik E.I., Davydova E.A., Lebedeva I.V., Hnedzko T.V.*

*The Republican Scientific and Practical Center "Mother and Child", Minsk, Belarus*

Object of research were 4 patients of early neonatal age with congenital violations of a keratinization of skin. Optimum conditions of leaving and tactics of treatment which promoted stabilization of a state and clinical improvement are defined.

**Keywords:** newborn, congenital damages of skin.

Поступила 29.10.2014

## ПРАВИЛА ДЛЯ АВТОРОВ

1. Статьи должны быть написаны на высоком научном и методическом уровне, соответствовать тематике сборника и содержать новую научную информацию, рекомендации практического характера.

2. Статья должна быть напечатана на одной стороне листа с одинарным межстрочным интервалом в 1-м экземпляре. Для всего текста публикации использовать шрифт Times New Roman размером 12 пунктов, абзацный отступ (красная строка) 1 см, с выравниванием по ширине, межстрочный интервал одинарный, без установки автоматического переноса, все поля по 25 мм.

3. Объем статьи, включая рисунки, таблицы, библиографический список литературы до 5 страниц формата А4.

4. Статья должна быть изложена на русском языке или английском языке.

5. Заглавие статьи печатается с выравниванием по центру без точек в конце и включает:

1) **НАЗВАНИЕ СТАТЬИ — ПЕЧАТАЕТСЯ ПРОПИСНЫМИ БУКВАМИ БЕЗ СОКРАЩЕНИЙ ЖИРНЫМ ШРИФТОМ;**

2) **фамилии и инициалы авторов — указываются ниже строчными буквами жирным шрифтом;**

3) название учреждения, город, страна — указываются на следующей строке курсивом нежирным шрифтом.

6. После заглавия приводится резюме на русском языке. Текст резюме должен содержать краткую информацию (до 10 строк) о результатах публикуемой работы, отражать, что нового несет в себе работа в сравнении с другими известными по тематике публикациями. После резюме печатаются ключевые слова (не более 5).

7. Текст статьи печатается с обязательным выделением следующих разделов: введение, содержащее краткий обзор литературы по данной проблеме, с указанием нерешенных ранее вопросов, сформулированную и обоснованную цель работы; основная часть: материалы и методы исследования, результаты исследования и обсуждение, заключение или выводы; библиографический список (литература). В разделе «материал и методы исследований» обязательно сообщать о соблюдении правил работ с использованием экспериментальных животных (для экспериментальных исследований), а также указать использованные методы статистической обработки данных.

8. Сокращение слов не допускается, кроме общепринятых сокращений химических и математических величин, мер, терминов. В статьях должна быть использована система единиц СИ.

9. Таблицы, графики и диаграммы располагаются после их первого упоминания. Их содержание должно соответствовать цифрам, приведенным в тексте. Все таблицы, графики и диаграммы должны иметь названия. Оформление таблиц, графиков и диаграмм должно соответствовать требованиям ВАК Республики Беларусь. Каждая таблица должна иметь краткий 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.

10. Иллюстрации (фотографии, графики, рисунки, схемы) должны быть высокого качества и выполнены в цветах, хорошо различимых при черно-белой печати. Количество графического материала должно быть минимальным и пронумеровано последовательно арабскими цифрами. В подписях к микрофотографиям указываются увеличение (окуляр, объектив) и метод окраски материала. Графики и диаграммы, выполненные в табличном редакторе Excel, долж-

ны 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. 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.

11. В конце каждой оригинальной статьи должен быть приложен библиографический список литературы (не более 10), оформленный в соответствии с ГОСТ 7.1.-2003 «Библиографическое описание документа», для обзорной статьи (не более 25), ссылки нумеруются согласно порядку цитирования в тексте и приводятся в квадратных скобках (например: [1] или [1, 2]).

12. После «библиографического списка» печатается название статьи, фамилии авторов, название учреждения с указанием города и страны, резюме (100-150 слов) и ключевые слова на английском языке. Буквального соответствия русского и английского рефератов не требуется.

13. Статья должна быть тщательно отредактирована и выверена авторами. В конце статьи должны быть подписи всех авторов.

14. К статье прилагаются сведения об авторах (Ф.И.О., звание, ученая степень, должность, учреждение, город, адрес электронной почты и контактный телефон).

15. Обязательно предоставление материалов в электронном виде с соблюдением вышеуказанных правил. Файл должен иметь формат MS Word (\*.DOC). Название файла должно содержать фамилию и инициалы первого автора и первые два слова названия статьи на русском языке (например, Сидров ИИ\_Способ получения.doc). Иллюстрации предоставляются дополнительно на отдельных файлах: 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).

16. Поступившие в редакцию статьи направляются на рецензирование профильным специалистам. Основным критерием целесообразности публикации является новизна и информативность статьи. Если по рекомендации рецензента статья возвращается на доработку, то переработанная рукопись вновь рассматривается редакционной коллегией, при этом датой поступления считается день получения редакцией ее окончательного варианта.

17. Редакция оставляет за собой право сокращать и редактировать статьи без искажения основного содержания статьи.

18. При нарушении указанных правил статьи не рассматриваются. Рукописи не возвращаются.

Научное издание

СОВРЕМЕННЫЕ ПЕРИНАТАЛЬНЫЕ МЕДИЦИНСКИЕ  
ТЕХНОЛОГИИ В РЕШЕНИИ ПРОБЛЕМ  
ДЕМОГРАФИЧЕСКОЙ БЕЗОПАСНОСТИ

Сборник научных трудов

выпуск 7

Ответственный редактор Горбач Л.А.

*Ответственный за выпуск О.С. Капранова*

*Редактор О.С. Капранова*

*Верстка О.С. Капранова*

*Обработка иллюстраций Д.В. Сивуров*

Подписано в печать 03.12.2014. Формат 60×84/16.

Бумага офсетная. Печать ризографическая. Гарнитура Times New Roman.

Усл. печ. л. 19,29. Уч.-изд. л. 19,92.

Тираж 115 экз. Заказ № 16.

Выпущено по заказу Министерства здравоохранения Республики Беларусь

Государственное учреждение «Республиканская научная медицинская библиотека»

Зарегистрировано в Государственном реестре издателей, изготовителей

и распространителей печатных изданий Республики Беларусь

в качестве издателя печатных изданий 02.06.2014 за № 1/340

ул. Фабрициуса, 28, 220007, г. Минск

Тел./факс +375 (17) 216-23-33

E-mail: med@med.by

<http://www.med.by>

Отпечатано в отделе оперативной полиграфии

государственного учреждения

«Республиканская научная медицинская библиотека»

ЛП № 02330/279 от 08.05.2014

ул. Фабрициуса, 28, 220007, г. Минск