

Министерство здравоохранения Республики Беларусь
УО «Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет»
Белорусское научно-практическое общественное объединение
«Ассоциация акушеров-гинекологов и неонатологов»

Охрана материнства и детства

Рецензируемый научно-практический медицинский журнал

№ 1 (41)

2023 г.

Министерство здравоохранения Республики Беларусь
УО «Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет»
Белорусское научно-практическое общественное объединение
«Ассоциация акушеров-гинекологов и неонатологов»

Охрана материнства и детства

Рецензируемый научно-практический медицинский журнал
№1 (41)

Приглашаем принять участие в работе журнала акушеров-гинекологов, педиатров, терапевтов, хирургов, генетиков, онкологов, урологов, анестезиологов, реаниматологов, эндокринологов, эндоскопистов и врачей других специальностей.

В журнале публикуются: оригинальные исследования; клинические лекции; дискуссионные материалы; литературные обзоры; изобретения и рационализаторские предложения; методические рекомендации; реферативные приложения; информация о съездах, конференциях, пленумах, симпозиумах, семинарах, монографиях, сборниках.

Приглашаем к сотрудничеству спонсоров и рекламодателей.

Девиз нашего журнала «Здоровая мать – здоровый ребенок».

Поддерживая наш журнал, вы заботитесь о здоровье ваших детей, внуков и здоровье нации.

Наш расчетный счет:

3625004060011, филиал 200 ОАО Беларусбанк, МФО 635, УНН 300002704

УО «Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет»

Журнал «Охрана материнства и детства». Редакция журнала «Охрана материнства и детства».

Адрес редакции:

210602, г. Витебск, пр-т Фрунзе, 27

УО «Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет»

Тел./факс: +375 (212) 26-10-57, 55-49-73, e-mail: akusherstvo.vgmu@rambler.ru

Электронная версия журнала доступна на: www.simurg-mp.com

Рецензируемое издание.

Входит в Перечень научных изданий Республики Беларусь для опубликования результатов диссертационных исследований.

Решение коллегии ВАК от 12.06.2009 (протокол №11/6).

Отвественность за точность приведенных фактов, цитат, собственных имен и прочие сведения, а также за разглашение закрытой информации несут авторы.

Редакция может публиковать статьи в порядке обсуждения, не разделяя точки зрения автора.

Верстка, дизайн – Т.Н. Петкевич, программист – И.Д. Ксениди.

© Издательство Витебского государственного медицинского университета, 2017

Ministry of Health of the Republic of Belarus
Educational Institution "Vitebsk State Order of Peoples' Friendship Medical University"
Belarusian Scientific and Practical Public Association
"Association of Obstetricians-Gynecologists and Neonatologists"

Maternity and child welfare

Peer-reviewed scientific and practical medical journal

№ 1 (41)

We would like to invite obstetricians-gynecologists, pediatricians, therapists, surgeons, geneticists, oncologists, urologists, anesthesiologists, resuscitators, endocrinologists, endoscopists and doctors of other specialties to take part in the work of the journal.

The journal publishes: original researches; clinical lectures; discussion materials; literary reviews; inventions and rationalization proposals; guidelines; abstract applications; information about congresses, conferences, plenums, symposiums, seminars, monographs, collections.

We would like to invite sponsors and advertisers to cooperate.

The motto of our journal is "Healthy mother – healthy child".

By supporting our journal you care about the health of your children, grandchildren and the health of the nation.

Our settlement account:

3625004060011, branch 200 of OAO Belarusbank, MFO 635, UNN 300002704

Educational Institution "Vitebsk State Order of Peoples' Friendship Medical University"

Journal "Maternity and child welfare". Editorial board of the journal "Maternity and child welfare".

Editorial office address:

210602, Vitebsk, Frunze ave., 27

Educational Institution "Vitebsk State Order of Peoples' Friendship Medical University"

Tel./fax: +375 (212) 26-10-57, 55-49-73, e-mail: akusherstvo.vgmu@rambler.ru

The electronic version of the journal is available at: www.simurg-mp.com

Reviewed edition.

It is included into the List of scientific publications of the Republic of Belarus for publishing the results of thesis research.

The decision of the Board of the Higher Attestation Commission dated 12.06.2009 (protocol №11/6).

The authors are responsible for the accuracy of the facts, quotations, proper names and other information, as well as for the disclosure of classified information.

The editors can publish articles in the order of discussion, without sharing the author's point of view.

Layout, design – T. N. Petkevich, programmer – I. D. Ksenidi.

© Publishing house of Vitebsk State Medical University, 2017

ГЛАВНЫЕ РЕДАКТОРЫ:

Занько Сергей Николаевич, Заслуженный деятель науки Республики Беларусь, доктор медицинских наук, профессор, председатель правления Белорусского медицинского общественного объединения «Репродуктивное здоровье», Витебск, Республика Беларусь (акушерство и гинекология).

Радзинский Виктор Евсеевич, Заслуженный деятель науки Российской Федерации, член-корреспондент РАН, доктор медицинских наук, профессор, ФГАОУ «Российский университет дружбы народов», вице-президент Российского общества акушеров-гинекологов, президент Междисциплинарной ассоциации специалистов репродуктивной медицины (МАРС), Москва, Российская Федерация (акушерство и гинекология).

Локшин Вячеслав Натанович, Академик НАН Республики Казахстан, доктор медицинских наук, профессор, президент Казахстанской Ассоциации репродуктивной медицины, президент Международной академии репродуктологии. Алматы, Казахстан (акушерство и гинекология, репродуктология).

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ:

Арестова Ирина Михайловна, доктор медицинских наук, профессор, Витебск, Республика Беларусь (акушерство и гинекология).

Артымук Наталья Владимировна, доктор медицинских наук, профессор, Кемерово Российская Федерация (акушерство и гинекология).

Богдан Елена Леонидовна, председатель комитета по здравоохранению Мингорисполкома, Минск, Республика Беларусь (педиатрия).

Гутикова Людмила Витольдовна, доктор медицинских наук, профессор, Гродно, Республика Беларусь (акушерство и гинекология).

Доронина Ольга Константиновна, доктор медицинских наук, профессор, Москва, Российская Федерация (акушерство и гинекология).

Жаркин Николай Александрович, доктор медицинских наук, профессор, Волгоград Российская Федерация (акушерство и гинекология).

Жукова Наталия Петровна, доктор медицинских наук, профессор, Витебск, Республика Беларусь (акушерство и гинекология).

Киселева Наталья Ивановна, доктор медицинских наук, профессор, Витебск, Республика Беларусь (акушерство и гинекология).

Кира Евгений Федорович, доктор медицинских наук, профессор, академик РАЕН, Москва, Российская Федерация (акушерство и гинекология).

Лысенко Ольга Викторовна, доктор медицинских наук, профессор, Витебск, Республика Беларусь (акушерство и гинекология).

Можейко Людмила Федоровна, доктор медицинских наук, профессор, Минск, Республика Беларусь (акушерство и гинекология).

Михалевич Станислава Иосифовна, доктор медицинских наук, профессор, Минск, Республика Беларусь (акушерство и гинекология).

Новикова Валентина Ивановна, доктор медицинских наук, профессор, Витебск, Республика Беларусь (педиатрия).

Серов Владимир Николаевич, доктор медицинских наук, профессор, академик РАМН, Москва Российская Федерация (акушерство и гинекология).

Синчихин Сергей Петрович, доктор медицинских наук, профессор, Астрахань, Российская Федерация (акушерство и гинекология).

Соловьева Алина Викторовна, доктор медицинских наук, доцент, Москва, Российская Федерация (акушерство и гинекология).

Фаткуллин Ильдар Фаридович, доктор медицинских наук, профессор, Казань, Российская Федерация (акушерство и гинекология).

Шышко Георгий Александрович, доктор медицинских наук, профессор, Минск, Республика Беларусь (педиатрия).

ЭКСПЕРТНАЯ ГРУППА:

Лысенко О.В., профессор,

доктор медицинских наук

Занько Ю.В., доцент,

кандидат медицинских наук

Прусакова О.И., доцент,

кандидат медицинских наук

Журавлев А.Ю., кандидат

медицинских наук

EDITORS-IN-CHIEF:

Sergey Nikolayevich Zanko, Honored Scientist of the Republic of Belarus, holder of Habilitation degree in Medicine, professor, chairman of Belarusian medical public association "Reproductive Health", Vitebsk, the Republic of Belarus (obstetrics and gynecology).

Victor Evseyevich Radzinsky, Honored Scientist of the Russian Federation, corresponding member of the Russian Academy of Sciences, holder of Habilitation degree in Medicine, professor, Federal State Autonomous Educational Institution "Peoples' Friendship University of Russia", vice-president of Russian Society of Obstetricians and Gynecologists, president of Interdisciplinary Association of Reproductive Medicine Specialists (MARS), Moscow, the Russian Federation (obstetrics and gynecology).

Vyacheslav Natanovich Lokshin, Academician of the National Academy of Sciences of the Republic of Kazakhstan, holder of Habilitation degree in Medicine, professor, president of Kazakhstan Association of Reproductive Medicine, President of International Academy of Reproductology, Almaty, Kazakhstan (obstetrics and gynecology, reproductology).

EDITORIAL BOARD:

Irina Mikhailovna Arestova, holder of Habilitation degree in Medicine, professor, Vitebsk, the Republic of Belarus (obstetrics and gynecology).

Natalya Vladimirovna Artymuk, holder of Habilitation degree in Medicine, professor, Kemerovo, the Russian Federation (obstetrics and gynecology).

Elena Leonidovna Bogdan, chairman of the Health Committee of the Minsk City Executive Committee, Minsk, the Republic of Belarus (pediatrics).

Lyudmila Vitoldovna Gutikova, holder of Habilitation degree in Medicine, professor, Grodno, the Republic of Belarus (obstetrics and gynecology).

Olga Konstantinovna Doronina, holder of Habilitation degree in Medicine, professor, Moscow, the Russian Federation (obstetrics and gynecology).

Nikolay Alexandrovich Zharkin, holder of Habilitation degree in Medicine, professor, Volgograd, the Russian Federation (obstetrics and gynecology).

Natalia Petrovna Zhukova, holder of Habilitation degree in Medicine, professor, Vitebsk, the Republic of Belarus (obstetrics and gynecology).

Natalya Ivanovna Kiseleva, holder of Habilitation degree in Medicine, professor, Vitebsk, the Republic of Belarus (obstetrics and gynecology).

Evgeny Fedorovich Kira, holder of Habilitation degree in Medicine, professor, academician of the Russian Academy of Natural Sciences, Moscow, the Russian Federation (obstetrics and gynecology).

Olga Viktorovna Lysenko, holder of Habilitation degree in Medicine, professor, the Republic of Belarus (obstetrics and gynecology).

Lyudmila Fedorovna Mozheyko, holder of Habilitation degree in Medicine, professor, Minsk, the

Republic of Belarus (obstetrics and gynecology).

Stanislava Iosifovna Mikhalevich, holder of Habilitation degree in Medicine, professor, Minsk, the Republic of Belarus (obstetrics and gynecology).

Valentina Ivanovna Novikova, holder of Habilitation degree in Medicine, professor, Vitebsk, the Republic of Belarus (pediatrics).

Vladimir Nikolayevich Serov, holder of Habilitation degree in Medicine, professor, academician of the Russian Academy of Medical Sciences, Moscow, the Russian Federation (obstetrics and gynecology).

Sergey Petrovich Sinchikhin, holder of Habilitation degree in Medicine, professor, Astrakhan, the Russian Federation (obstetrics and gynecology).

Alina Viktorovna Solovyeva, holder of Habilitation degree in Medicine, associate professor, Moscow, the Russian Federation (obstetrics and gynecology).

Ildar Faridovich Fatkullin, holder of Habilitation degree in Medicine, professor, Kazan, the Russian Federation (obstetrics and gynecology).

Georgy Alexandrovich Shyshko, holder of Habilitation degree in Medicine, professor, Minsk, the Republic of Belarus (pediatrics).

EXPERT GROUP:

O.V. Lysenko, professor,
holder of Habilitation degree in Medicine

Y.V. Zanko, associate professor,
holder of Doctorate degree in Medicine

O.I. Prusakova, associate professor,
holder of Doctorate degree in Medicine

A.Y. Zhuravlev, holder of Doctorate degree
in Medicine

СЕГОДНЯ В НОМЕРЕ:

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

7. **Эффективность применения ультразвукового сканирования (цервикометрии) и теста на ПАМГ-1 при преждевременных родах**
И.Ф. Фаткуллин, А.В. Соловьева, Е.Ю. Алейникова, Ф.И. Фаткуллин, А.Р. Ахметгалиев
(Российская Федерация)
12. **Роль ультразвукового исследования фетальной подкожно-жировой клетчатки в этапной диагностике избыточного роста плода**
И.В. Курлович, С.А. Виктор, Т.П. Ващилина, В.А. Прилуцкая
(Республика Беларусь)
20. **Прогностическая ценность белка клеток клара и KL-6 для развития бронхолегочной дисплазии у недоношенных новорожденных**
Л.Н. Журавлева
(Республика Беларусь)
25. **Патогенетическая роль рецепторного профиля стероидной активности и маркера пролиферации в развитии рецидива миомы матки у женщин репродуктивного возраста после миомэктомии**
Л.В. Гутикова, Ю.В. Кухарчик, А.В. Шульга
(Республика Беларусь)
30. **Маловесный доношенный плод: предикция формирования и рождения**
С.Д. Яворская, Н.С. Долгова, К.В. Дмитриенко, Н.И. Фадеева
(Российская Федерация)
35. **Дети от матерей с сахарным диабетом 1 типа: алгоритмы диагностики и профилактики**
В.А. Прилуцкая
(Республика Беларусь)
44. **Преждевременный разрыв плодных оболочек: причинные факторы, исходы беременности и родов**
Ю. Г. Цуран, Н. И. Киселева
(Республика Беларусь)
53. **Ретроспективный анализ взаимосвязи продолжительности лактации и риска опухолей женской половой системы**
М.Г. Такунова, С.И. Михалевич, Т.О. Шевченко
(Республика Беларусь)

57. **Течение беременности и родов у женщин со сколиозом**
Л. М. Небышинец, А. Н. Кручинская
(Республика Беларусь)
68. **Ультразвуковые критерии патологии эндометрия**
М.В. Смирнова, Ю.А. Лызикова
(Республика Беларусь)
73. **Прогнозирование фетальной макросомии по данным комбинированного скрининга**
С.А. Виктор
(Республика Беларусь)
79. **Влияние холевой кислоты на эндоскопические и морфологические изменения слизистой оболочки желудка у детей с дуоденогастральным рефлюксом**
Н. Н. Мазуренко
(Республика Беларусь)
85. **Влияние перинатальной гипоксии на развитие анемии у недоношенных новорожденных**
В.Е. Потапова
(Республика Беларусь)
90. **Нерешенные вопросы в родах**
М. В. Маевская, Е. Г. Лукашенко, Т. Н. Котова
(Республика Беларусь)

ЛИТЕРАТУРНЫЙ ОБЗОР

95. **Современный взгляд на женское бесплодие и невынашивание беременности**
С. И. Михалевич, С.А. Креер, Е.В. Спиридонова, Н.Н. Рубахова, О.Г. Дражина, А.Г. Полешко, С.Л. Якутовская, Д.В. Бурьяк, В.И. Дуда
(Республика Беларусь)

СЛУЧАЙ ИЗ ПРАКТИКИ

104. **Случай ишемического инсульта у ребенка первого года жизни**
Г.К. Баркун, Л.Н. Журавлева, В.Е. Потапова, Т.Ж. Бахтина, Н.А. Кузнецова, Т.В. Гуляева, Н.З. Свиридо
(Республика Беларусь)

ВНИМАНИЮ АВТОРОВ

И.Ф. Фаткуллин¹, А.В. Соловьева², Е.Ю. Алейникова², Ф.И. Фаткуллин¹, А.Р. Ахметгалиев¹

¹ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет» МЗ РФ

²ФГАОУ ВПО Российский Университет Дружбы Народов (Медицинский институт) МО и Н РФ

ЭФФЕКТИВНОСТЬ ПРИМЕНЕНИЯ УЛЬТРАЗВУКОВОГО СКАНИРОВАНИЯ (ЦЕРВИКОМЕТРИИ) И ТЕСТА НА ПАМГ-1 ПРИ ПРЕЖДЕВРЕМЕННЫХ РОДАХ

Реферат

Актуальность. Преждевременные роды являются важной проблемой современного акушерства, связанной с негативными медицинскими, социальными и демографическими последствиями, в основном из-за их неблагоприятного воздействия на здоровье новорожденных. Существует постоянная потребность в определении точных диагностических инструментов для отбора женщин с действительно высоким риском преждевременных родов.

Цель исследования – оценить эффективность применения УЗИ (цервикометрии) и теста на ПАМГ-1 в цервикально-влагалищном отделяемом у женщин, поступивших в стационар с диагнозом преждевременные роды.

Материалы и методы. Это было проспективное обсервационное исследование у женщин с симптомами угрозы преждевременных родов и интактными плодными оболочками в сроке гестации 22–36+6 недель. Всем участницам мы провели трансвагинальную ультразвуковую цервикометрию и экспресс-определение ПАМГ-1 в выделениях из шейки матки с помощью набора для тестирования. Все участники находились под наблюдением до родов, и регистрировались перинатальные исходы.

Результаты. Из 158 женщин, которые соответствовали критериям включения, 25 родили преждевременно. Средняя чувствительность теста ПАМГ-1 составила 48 %, а специфичность 91,7 % с определенной степенью вариабельности в зависимости от длины шейки матки. Чувствительность ультразвуковой цервикометрии варьировала в пределах 8–80 %, а специфичность – в пределах 25–93,2 %.

Выводы. Сочетание трансвагинальной ультразвуковой цервикометрии и экспресс-определения ПАМГ-1 в цервико-вагинальной жидкости с помощью тест-набора представляет собой ценный диагностический инструмент для выявления женщин с низким риском преждевременных родов. В отсутствие теста ПАМГ-1 ультразвуковая цервикометрия по-прежнему имеет существенное значение в прогнозировании вероятности преждевременных родов.

Ключевые слова: трансвагинальная ультразвуковая цервикометрия, ПАМГ-1, преждевременные роды, прогноз.

Введение

Преждевременные роды (ПР) являются важной медико-социальной и демографической проблемой в силу высокой частоты неблагоприятных перинатальных исходов, в том числе и перинатальной смертности [1, 2]. До сих пор во всем мире не решены основные проблемы, связанные с преждевременными родами [3]. Диагностика ПР во всем мире базируется в основном на субъективных

признаках – жалобах женщины, отмечающей боли внизу живота и в пояснице. Практически не подкрепленный никакими объективными методами диагноз становился основанием не только для госпитализации, токолитической терапии, но и для наложения циркулярных и других видов швов на шейку беременной матки, назначения препаратов прогестерона и других лечебных мероприятий [4].

Целью исследования явилась оценка эффективности применения УЗИ (цервикометрии) и теста на

Адреса для корреспонденции:

И.Ф. Фаткуллин, ORCID: 0000-0001-9673-9077, А.Р. Ахметгалиев, ORCID: 0000-0003-2786-3415

А.В. Соловьева, e-mail: av_soloveva@mail.ru, тел.: 8 (985) 44-77-928, ORCID: 0000-0001-6711-1563. 117198

Е.Ю. Алейникова, ORCID: 0000-0002-1434-0386, Ф.И. Фаткуллин, ORCID: 0000-0002-5806-9153

ПАМГ-1 в цервикально-влагалищном отделяемом у женщин, поступивших в стационар с диагнозом преждевременные роды.

Материалы и методы

Настоящая работа была проведена с 2013 по 2017 год в ГАУЗ ГKB №7 г. Казани и ПЦ ГАУЗ «Республиканская клиническая больница» МЗ РТ.

Для решения поставленных задач нами были проанализированы 530 историй болезни и родов женщин, поступивших в родильное отделение с клиникой преждевременных родов на сроках от 22 до 36 недель 6 дней. Исследование было проспективное (когортное). Помимо сбора жалоб, влагалищного исследования, УЗИ измерения длины шейки матки, КТГ, взятия мазков на степень чистоты, лабораторных исследований крови, также у 158 женщин были определены биохимический маркер во влагалищно-шеечном содержимом: ПАМГ-1.

Критериями включения в исследование явились: беременность более 22 недель гестации и менее 36 недель и 6 дней; целый плодный пузырь; жалобы на тянущие или схваткообразные боли внизу живота и/или пояснице; наличие тонуса матки: по данным КТГ и жалоб пациентки; один плод; отсутствие кровянистых выделений; укорочение шейки матки при влагалищном или трансвагинальном ультразвуковом (УЗ) исследовании.

Критериями исключения служили: кровянистые выделения из половых путей различной этиологии; беременность более 36 недель 6 дней гестации; раннее излитие околоплодных вод; многоплодная беременность; срок беременности менее 22 недель гестации; отслойка плаценты; преждевременные роды, индуцированные по экстрагенитальным причинам и не связанные со спонтанной преждевременной родовой деятельностью.

Было проведено 158 исследований на выявление ПАМГ-1 – экспресс-тест для определения пла-

центарного альфамикроглобулина-1 (ПАМГ-1) во влагалищном секрете (PartoSure - QIAGEN (США)).

Материалы исследования были подвергнуты статистической обработке с использованием методов параметрического и непараметрического анализа. Накопление, корректировка, систематизация исходной информации и визуализация полученных результатов осуществлялись в электронных таблицах Microsoft Office Excel 2016. Статистический анализ проводился с использованием программы IBM SPSS Statistics v.23 (разработчик – IBM Corporation).

Результаты исследования

С целью определения вероятности наступления ПР были исследованы УЗС параметры цервикометрии – ДШМ менее 10, 10–25 и более 25 мм.

По данным УЗС цервикометрии, наибольшее количество женщин – 38 (ПЦПР – 77,55 %, ПЦОР – 22,45 %) родили преждевременно при ДШМ < 10 мм. Наименьшее количество (ПЦПР – 3,01 %, ПЦОР – 96,99 %) ПР было у женщин с ДШМ ≥ 25 мм – 8 (табл. 1).

Наше исследование продемонстрировало зависимость между ДШМ и ПР в зависимости от срока гестации. При ДШМ 10–25 мм вероятность родов по сравнению с ДШМ ≥ 25 мм была значительно выше и в течение 2-х дней составляла ОР – 34,642 (95 % ДИ – 4,752–252,558), в течение 7-ми суток она была также высокой – ОР – 6,186 (95 % ДИ – 1,370–27,934), более, чем через 14 суток снижалась, т. е. лишь ОР – 0,800 (95 % ДИ – 0,746–0,858). Вероятность отсутствия родов в течение 2-х дней при ДШМ ≥ 25 мм по сравнению с ДШМ 10–25 мм значительно выше – ОР – 1,145 (95 % ДИ – 1,087–1,207), в течение 7-ми суток также высокая – ОР – 1,041 (95 % ДИ – 1,009–1,074), в течение 2-х недель высокая – ОР – 1,034 (95 % ДИ – 1,009–1,059). У большинства женщин (79,07 %) с ДШМ 10–25 мм роды произошли через 14 суток.

Таблица 1. Показатели диагностической ценности трансвагинальной ультразвуковой цервикометрии

Статистические показатели	ДШМ ≥ 25 и < 10 мм	ДШМ ≥ 25 и 10–25 мм	ДШМ 10–25 и ≥ 25 мм	ДШМ 10–25 и < 10 мм	ДШМ < 10 и ≥ 25 мм	ДШМ < 10 и 10–25 мм
Чувствительность, %	17,39	11,76	88,24	61,22	82,61	38,78
Специфичность, %	4,09	37,53	62,47	6,63	95,91	93,37
ПЦПР, %	3,01	3,01	27,91	27,91	77,55	77,55
ПЦОР, %	22,45	72,09	96,99	22,45	96,99	72,09
Р	<0,01	<0,01	<0,01	<0,01	<0,01	<0,01
ОР (RR)	0,039	0,108	9,279	0,360	25,786	2,779
95% ДИ (CI)	0,019–0,078	0,053–0,220	4,537–18,977	0,277–0,468	12,819–51,869	2,138–3,613
р-	р<0,05	р<0,05	р<0,05	р<0,05	р<0,05	р<0,05
ОР (RR)-	4,321	1,345	0,743	3,211	0,231	0,311
95% ДИ (CI)	2,566–7,274	1,235–1,466	0,682–0,810	1,896–5,440	0,137–0,390	0,184–0,527

При ДШМ 10–25 мм вероятность родов по сравнению с ДШМ ≥ 25 мм на сроке гестации до 37 недель выше – ОР – 12,152 (95 % ДИ – 4,917–29,895), на сроке более 37 недель вероятность родов ниже – ОР – 0,743 (95 % ДИ – 0,682–0,810). Вероятность отсутствия родов при ДШМ ≥ 25 мм по сравнению с ДШМ 10–25 мм на сроке до 37-ми недель выше – ОР – 1,271 (95 % ДИ – 1,180–1,369), на сроке более 37 недель гестации ниже – ОР – 0,108 (95 % ДИ – 0,053–0,220). Большая часть женщин (72,09 %) с ДШМ 10–25 мм родили на сроках более 37 недель гестации. Однако, как было обозначено выше, эта зависимость не линейная и свидетельствует о необходимости одновременного использования и других тестов с целью прогнозирования ПР.

Большая часть женщин (98,87 %) с ДШМ ≥ 25 мм родила через 14 суток. При ДШМ ≥ 25 мм вероятность родов по сравнению с ДШМ 10–25 мм на сроке гестации до 37 недель ниже – ОР – 0,082 (95 % ДИ – 0,033–0,203), на сроке более 37 недель выше – ОР – 1,345 (95 % ДИ – 1,235–1,466). Вероятность отсутствия родов при ДШМ 10–25 мм по сравнению с ДШМ ≥ 25 мм на сроке до 37-ми недель низкая – ОР – 0,787 (95 % ДИ – 0,730–0,848), на сроке более 37 недель гестации высокая – ОР – 9,279 (95 % ДИ – 4,537–18,977). Большая часть женщин (96,99 %) с ДШМ ≥ 25 мм родила на сроках более 37 недель гестации.

Таким образом, при ДШМ менее 10 и ≥ 25 мм можно считать прогностическими критериями в наступлении или не наступлении ПР. Это подтверждается статистическими показателями методов. При ДШМ менее 10 мм высокая вероятность ПР – ОР – 25,786 (95 % ДИ – 12,819–51,869), из всех женщин, родивших преждевременно, 77,55 % составили женщины с ДШМ < 10 мм. При ДШМ ≥ 25 мм вероятность наступления срочных родов высокая – ОР – 4,321 (95 % ДИ – 2,566–7,274), из всех женщин, родивших в срок, 96,99 % составляли женщины с ДШМ ≥ 25 мм.

У части женщин дополнительно к ТВ УЗ цервикометрии был проведен экспресс-тест на ПАМГ-1 (табл. 2). Срок гестации на момент проведения диагностических тестов на ПАМГ-1 составлял Ме 29,5 недель, 85 % беременных поступили на сроке от 22 недель до 33 недель 6 дней.

При использовании экспресс-теста на ПАМГ-1 выявлено, что вероятность родов при положительном результате теста в течение 2-х дней высокая – ОР – 10,565 (95 % ДИ – 3,887–28,715), также высокая в течение 7-ми суток – ОР – 4,402 (95 % ДИ – 1,053–18,399), более, чем через 14 суток низкая – ОР – 0,529 (95 % ДИ – 0,344–0,814).

Вероятность отсутствия родов при отрицательном результате теста на ПАМГ-1 в течение 2-х дней высокая – ОР – 1,582 (95 % ДИ – 1,138–2,199), в течение 7-ми суток высокая – ОР – 1,043 (95 % ДИ – 1,015–1,072), в течение 2-х недель высокая – ОР – 1,070 (95 % ДИ – 1,042–1,099), более, чем через 14 суток низкая – ОР – 0,185 (95 % ДИ – 0,097–0,353).

При отрицательном результате теста также большая часть женщин – 90,37 % родили через 14 суток.

Вероятность родов при положительном результате теста на сроке гестации до 28 недель высокая – ОР – 12,000 (95 % ДИ – 2,380–60,509), до 37 недель также высокая – ОР – 2,800 (95 % ДИ – 1,342–5,843), на сроке более 37 недель низкая – ОР – 0,429 (95 % ДИ – 0,224–0,821). Вероятность отсутствия родов при отрицательном результате теста на сроке до 28 недель высокая – ОР – 1,282 (95 % ДИ – 1,063–1,546), до 32-х недель высокая – ОР – 1,005 (95 % ДИ – 1,000–1,011), до 37 недель гестации высокая – ОР – 1,450 (95 % ДИ – 1,088–1,932), на сроке более 37 недель низкая – ОР – 0,273 (95 % ДИ – 0,158–0,471). Вероятность наступления родов на сроке более чем, 37 недель гестации при отрицательном результате теста на ПАМГ-1 высокая – ОР – 2,333 (95 % ДИ – 1,218–4,469). Большая часть женщин 41,18 % (ПЦПР) при положительном

Таблица 2. Показатели диагностической ценности в группе женщин, которым был проведен экспресс-тест на ПАМГ-1

Статистические показатели	Роды в течение 2 дней	Роды в течение 7 дней	Роды в течение 14 дней	Роды в течение > 14 дней	Роды до 28 недель	Роды до 32 недель	Роды до 37 недель	Роды более 37 недель
Чувствительность, %	64,29	42,86	0	8,27	60	0	30,43	8,2
Специфичность, %	90,28	86,75	85,06	52	88,51	85,16	88,15	63,89
ПЦПР, %	39,13	13,04	0	47,83	26,09	0	30,43	43,48
ПЦОР, %	96,3	94,04	97,04	9,63	94,04	97,78	88,15	17,04
p+	p<0,05	p<0,05	p>0,05	p<0,05	p<0,05	p>0,05	p<0,05	p<0,05
ОР (RR) +	10,565	4,402	-	0,529	8,804	-	2,568	0,524
95% ДИ (CI)	3,887-28,715	1,053-18,399	-	0,344-0,814	2,691-28,808	-	1,189-5,548	0,327-0,840
p-	p<0,05	p<0,05	p<0,05	p<0,05	p<0,05	p<0,05	p<0,05	p<0,05
ОР (RR) -	1,582	1,043	1,070	0,185/ 1,890	1,313	1,278	1,267	0,301/1,908
95% ДИ (CI)	1,138-2,199	1,015-1,072	1,042-1,099	0,097-0,353/ 1,229-2,906	1,028-1,677	1,060-1,496	1,042-1,542	0,180-0,505/ 1,190-3,060

результате теста родили на сроке от 32-х до 37 недель, а при отрицательном результате теста 82,35 % (обратная пропорция от ПЦОР, равной 17,65 %) женщин родили на сроке более 37 недель.

При применении экспресс-теста на ПАМГ-1 при ДШМ 10–25 мм выявлено, что вероятность родов при положительном результате теста в течение 2-х дней высокая – ОР – 10,500 (95 % ДИ – 3,440–32,054), в течение 7-ми суток высокая – ОР – 6,000 (95 % ДИ – 1,318–27,316), более, чем через 14 суток низкая – ОР – 0,457 (95 % ДИ – 0,258–0,809). Вероятность отсутствия родов при отрицательном результате теста в течение 2-х дней высокая – ОР – 1,633 (95 % ДИ – 1,095–2,436), в течение 7-ми суток высокая – ОР – 1,179 (95 % ДИ – 1,007–1,380), в течение 2-х недель высокая – ОР – 1,071 (95 % ДИ – 1,048–1,094). Вероятность отсутствия родов при отрицательном результате теста более чем через 14 дней низкая – ОР – 0,167 (95 % ДИ – 0,082–0,339), вероятность наступления родов при отрицательном результате теста высокая – ОР – 2,190 (95 % ДИ – 1,237–3,880). У большей части женщин при положительном результате теста роды произошли в первые двое суток или через 14 суток после диагностики (41,18 %), а при отрицательном результате теста 90,2 % (обратная пропорция от ПЦОР, равной 9,8 %) женщин родили через 14 суток. Это свидетельствует о более точных показателях прогнозирования ПР при длине шейки матки 10–25 мм и отрицательном ответе.

Тест также можно использовать при сверххранних ПР – вероятность родов при положительном результате теста на ПАМГ-1 и ДШМ 10–25 мм на сроке гестации до 28 недель высокая – ОР – 12,000 (95 % ДИ – 2,380–60,509), до 37 недель высокая – ОР – 2,800 (95 % ДИ – 1,342–5,843), на сроке более 37 недель низкая – ОР – 0,429 (95 % ДИ – 0,224–0,821). Вероятность отсутствия родов при отрицательном результате теста на ПАМГ-1 на сроке до 28 недель высокая – ОР – 1,282 (95 % ДИ – 1,063–1,546), до 32-х недель высокая – ОР – 1,005 (95 % ДИ – 1,000–1,011), до 37 недель гестации высокая – ОР – 1,450 (95 % ДИ – 1,088–1,932), на сроке более 37 недель низкая – ОР – 0,273 (95 % ДИ – 0,158–0,471). Вероятность наступления родов на сроке более, чем 37 недель гестации при отрицательном результате теста на ПАМГ-1 высокая – ОР – 2,333 (95 % ДИ – 1,218–4,469). Большая часть женщин при положительном результате теста родили на сроке от 32-х до 37 недель (41,18 %), а при отрицательном результате теста – 82,35 % (обратная пропорция от ПЦОР, равной 17,65 %) женщин родили на сроке более 37 недель. Совместное применение цервикометрии (УЗС) и теста ПАМГ-1 показывает наилучшую прогностическую ценность.

Заключение

Величина ДШМ ≥ 25 мм показывает низкую вероятность ПР (ОР – 0,039) и низкую вероятность и количество родов в течение 2-х, 7-ми дней (ОР – 0,006, 0,123; ПЦПР – 0,38, 0,75 %).

ДШМ < 10 мм – маркер родов в ближайшие 2 суток (ОР – 179,143; ПЦПР – 67,35). Вероятность родов на сроке до 28, 32, 37 недель наибольшая при ДШМ < 10 мм (ОР – 8,143, 10,857, 36,914 соответственно), и количество женщин, родивших на данных сроках, больше при ДШМ < 10 мм (ПЦПР – 6,12, 4,08, 69,39 %).

При ДШМ 10–25 мм вероятность родов на сроках до 2-х, до 7 дней достоверно ниже, чем при ДШМ < 10 мм, но достоверно выше, чем при ДШМ ≥ 25 мм. Вероятность отсутствия родов на этих же сроках при ДШМ 10–25 мм достоверно ниже, чем при ДШМ ≥ 25 мм.

Отрицательные результаты экспресс-теста на ПАМГ-1 показали высокую вероятность отсутствия родов в течение ближайших 2-х дней (ОР – 1,582, ПЦОР – 96,3 %), в течение 7-ми суток также вероятность ПР высокая – ОР – 1,043 (95 % ДИ – 1,015–1,072), в течение 2-х недель высокая – ОР – 1,070 (95 % ДИ – 1,042–1,099). Более чем, через 14 суток низкая вероятность родов – ОР – 0,185 (95 % ДИ – 0,097–0,353).

Экспресс-тест на ПАМГ-1 имеет высокую диагностическую ценность в отношении прогнозирования родов в течение 2-х дней (ОР – 10,565, ПЦПР – 39,13 %, ПЦОР – 96,3 %) и родов до 28 недель гестации (ОР – 1,313, ПЦПР – 26,09 %, ПЦОР – 94,04 %).

С целью решения вопроса о госпитализации или амбулаторном ведении женщины с ПР и длиной шейки матки 10–25 мм отрицательные результаты теста на ПАМГ-1 отражают очень высокую вероятность не наступления родов в течение 2-х дней (ОР – 1,633, ПЦОР – 96,08 %), в течение 7-ми суток вероятность также высокая – ОР – 1,179 (95 % ДИ – 1,007–1,380) и в течение 2-х недель высокая – ОР – 1,071 (95 % ДИ – 1,048–1,094).

Наши данные совпадают с мнением Esplin M.S. с соавторами – скрининг на УЗС цервикометрию не всегда является эффективным [5]. Измерение длины шейки матки в сочетании с биохимическим тестированием повышает точность прогнозирования и, вероятно, будет наиболее оптимальным методом для прогнозирования преждевременных родов.

Большинство исследователей свидетельствует о том, что предиктивная точность ПАМГ-1 противоречива, однако его эффективность высокая [6].

Наши данные подтверждают мнение Nikolova T. с соавторами о том, что совместное применение

цервикометрии и теста на ПАМГ-1 показывает наилучшую прогностическую ценность [7]. Несомненно одно: тест на ПАМГ-1 имеет хорошую отрицательную прогностическую ценность, вероятность родов при отрицательном тесте минимальна.

Список литературы

1. Радзинский В.Е., и соавт., Преждевременные роды: есть ли перспективы? // Акушерство и гинекология. - 2015. - № 2. - С. 99-103.
2. Mathews T.J., Macdorman M.F., Thoma M.E. National Vital Statistics Reports Infant Mortality Statistics From the 2013 Period Linked Birth/Infant Death Data Set // Natl. Vital Stat. Reports. - 2015. - Vol. 64. - № 9. - P. 2000-2013.
3. Zhang C., Garrard L., Keighley J., Carlson S., Gajewski B. Subgroup identification of early preterm birth (ePTB): informing a future prospective enrichment clinical trial design // BMC Pregnancy and Childbirth. - 2017. - Vol. 17. - № 1. - P. 18.
4. Радзинский В.Е., Костин И.Н., Оленев А.С., Гагаев Ч.Г., Парыгина А.Н., Гаврилова А.А., Гагаев Д.Ч., Дамирова К.Ф., Кузнецова О.А. Преждевременные роды – нерешенная мировая проблема // Акушерство и гинекология: Новости. Мнения. Обучения. - 2018. - Приложение 3 (21). - С. 55-64.
5. Esplin M.S., Elovitz M.A., Iams J.D., Parker C.B., Wapner R.J., Grobman W.A., Hoffman M.K. et al. Predictive accuracy of serial transvaginal cervical lengths and quantitative vaginal fetal fibronectin levels for spontaneous preterm birth among nulliparous women // Jama. - 2017. - Vol. 317. - № 10. - P. 1047-1056.
6. Melchor J.C., Navas H., Marcos M., Iza A., De Diego M., Rando D., Burgos J. Predictive performance of PAMG-1 vs fFN test for risk of spontaneous preterm birth in symptomatic women attending an emergency obstetric unit: retrospective cohort study // Ultrasound in Obstetrics & Gynecology. - 2018. - Vol. 51. - № 5. - P. 644-649.
7. Nikolova T., Uotila J., Nikolova N., Bolotskikh V.M., Di Renzo G.C. Prediction of spontaneous preterm delivery in women presenting with premature labor: a comparison of placenta alpha microglobulin-1, phosphorylated insulin-like growth factor binding protein-1, and cervical length // American journal of obstetrics and gynecology. - 2018. - Vol. 219. - № 6. - P. 610.

I.F. Falkullin¹, A.V. Solovyeva², E.Y. Aleynikova², F.I. Falkullin¹, A.R. Akhmetgalliev¹

¹Kazan State Medical University of Ministry of Health of the Russian Federation

²Medical Institute, RUDN University

PREDICTIVE VALUE OF COMBINED TRANSVAGINAL ULTRASOUND CERVICOMETRY AND RAPID CERVICOVAGINAL PAMG-1 DETECTION TO IDENTIFY A HIGH-RISK GROUP FOR PRETERM LABOR

Abstract

Background: Preterm delivery is an ongoing challenge in modern obstetrics associated with negative medical, social and demographic outcomes, largely due to its adverse impact on neonatal health. There is an ongoing need to identify accurate diagnostic tools to select women at a truly high risk of preterm labor.

The aim of this study was to assess the diagnostic efficacy of a rapid diagnostic test for PAMG-1 in the cervicovaginal fluid combined with the transvaginal ultrasound cervicometry for identifying women at a true risk of giving birth prematurely among those with symptoms of threatened preterm labor and intact fetal membranes.

Materials and methods: It was a prospective observational study in women with symptoms of threatened preterm labor and intact fetal membranes at 22–36+6 weeks of gestation. In all participants, we performed transvaginal ultrasound cervicometry and rapid PAMG-1 detection in the cervical discharge using a test kit. All participants were followed up until delivery, and the perinatal outcomes were recorded.

Results: Of 158 women who fulfilled the inclusion criteria, 25 delivered prematurely. The mean sensitivity for PAMG-1 test was 48% and specificity 91.7%, with a certain extent of variability depending on the cervical length. The sensitivity of ultrasound cervicometry varied between 8–80% and specificity between 25–93.2%.

Conclusions: The combination of transvaginal ultrasound cervicometry and rapid PAMG-1 detection in the cervico-vaginal fluid using a test kit represents a valuable diagnostic tool for identifying women at a low risk of giving birth preterm. In the absence of PAMG-1 test, ultrasound cervicometry still has a significant value in predicting the probability of preterm delivery.

Key words: transvaginal ultrasound cervicometry, PAMG-1, preterm labor, prediction.

И.В. Курлович¹, С.А. Виктор¹, Т.П. Ващилина¹, В.А. Прилуцкая²

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

² УО «Белорусский государственный медицинский университет»

РОЛЬ УЛЬТРАЗВУКОВОГО ИССЛЕДОВАНИЯ ФЕТАЛЬНОЙ ПОДКОЖНО-ЖИРОВОЙ КЛЕТЧАТКИ В ЭТАПНОЙ ДИАГНОСТИКЕ ИЗБЫТОЧНОГО РОСТА ПЛОДА

Реферат

Цель: оценить возможность использования ультразвукового измерения толщины фетальной подкожно-жировой клетчатки в диагностике избыточного роста плода.

Материал и методы: проведен анализ показателей расширенной ультразвуковой фетометрии у 76 беременных женщин с сахарным диабетом и 113 беременных женщин без нарушений углеводного обмена.

Результаты. Для плодов от матерей с сахарным диабетом характерно более значимое накопление подкожно-жировой клетчатки в верхней половине туловища, коррелирующее с массаростовым индексом новорожденного ($p < 0,001$). Рассчитанные пороговые значения фетальной подкожно-жировой клетчатки (в теменной области 4,9 мм и более (AUC 0,93 (0,86–0,99), $p < 0,001$), в области нижнего края лопатки 5,8 мм и более (AUC 0,93 (0,86–0,99), $p < 0,001$) в области живота 5,8 мм и более (AUC 0,97 (0,93–1,00), $p < 0,001$), в области средней трети плеча 4,4 мм и более (AUC 0,94 (0,87–0,99), $p < 0,001$) с высокой специфичностью (95,7, 95,7, 91,3 и 87,0 % соответственно) и чувствительностью (83,3, 73,3, 93,3 и 93,3 % соответственно) позволяют антенатально диагностировать непропорциональное развитие плода у женщин с сахарным диабетом. Измерение фетальной подкожно-жировой клетчатки в области живота позволяет повысить точность определения предполагаемой массы непропорционально развитых плодов с 50,0 до 93,3 % ($p < 0,001$).

Заключение. Исследование фетальной подкожно-жировой клетчатки является важным этапом в диагностике избыточного роста плода.

Ключевые слова: беременность, фетальная макросомия, масса-ростовой индекс, ультразвуковое исследование, подкожно-жировая клетчатка.

Введение

Фетальная макросомия является серьезной проблемой акушерства и гинекологии во всем мире из-за роста ее распространенности и неблагоприятного влияния на акушерские и перинатальные исходы [1]. Каждый 10 ребенок рождается с массой тела более 4000 г (в 2021 г. удельный вес фетальной макросомии среди живорожденных в Республике Беларусь составил 10,2 %).

Одним из наиболее значимых факторов риска избыточного роста плода является материнская гипергликемия, независимо от типа сахарного диабета (СД) у матери [2]. При этом для фетальной макросомии диабетического генеза характерно диспропорциональное распределение подкожно-жиро-

вой клетчатки (ПЖК) с преимущественной локализацией в верхней половине туловища. По данным ряда авторов у плодов от матерей с СД наблюдается утолщение ПЖК в области передней брюшной стенки, задней поверхности шеи, нижнего угла лопаток, плеча [3, 4, 5, 6], которое коррелирует с массой тела новорожденного (МН). Этим обусловлены попытки создания формул для определения предполагаемой массы плода (ПМП), основанных на ультразвуковом измерении толщины фетальной ПЖК [5].

Определение ПМП оказывает значимое влияние на выбор акушерской тактики и оценку риска развития акушерских и перинатальных осложнений при родоразрешении через естественные родовые пути [7, 8]. Поэтому поиск информативных неин-

Адреса для корреспонденции:

С. А. Виктор, моб. тел.: + 375 (29) 573-61-08; e-mail: wiktorsvetlana@mail.ru

вазивных маркеров непропорционального развития плода и разработка высокоточных методов расчета ПМП является важной задачей современного акушерства.

Цель исследования: оценить возможность использования ультразвукового измерения толщины фетальной подкожно-жировой клетчатки в диагностике избыточного роста плода.

Материалы и методы исследования

В проспективное исследование было включено 189 беременных женщин, получивших медицинскую помощь в государственном учреждении «Республиканский научно-практический центр «Мать и дитя». Были сформированы 2 группы в зависимости от наличия нарушений углеводного обмена: группа 1 – 76 беременных женщин с сахарным диабетом (СД) (прегестационным или гестационным (ГСД)) и группа 2 (группа сравнения) – 113 беременных женщин без нарушений углеводного обмена. Критериями включения в группы исследования являлись: одноплодная самостоятельно наступившая доношенная беременность, отсутствие диагностированных хромосомных аномалий и врожденных пороков развития плода, гемолитической болезни и неиммунной водянки плода, а также отсутствие у матери соматических заболеваний в стадии декомпенсации.

Характеристика беременных женщин групп исследования и их новорожденных детей представлена в таблице 1.

Беременные женщины групп исследования были сопоставимы по возрасту и росту, но имели статистически значимые различия по ИМТ до беременности, который в группе 1 был больше (25,1 (22,3–29,4) и 23,5 (21,1–27,2) кг/м² соответственно, $U=3267,5$, $p=0,005$), однако при распределении беременных по ИМТ (дефицит массы тела, норма, избыток массы тела или ожирение) статистически значимых различий выявлено не было. ГИМТ была статистически значимо больше у беременных без СД (11 (7–15) кг в группе 1 и 14 (10–17) кг в группе 2, $U=3187,0$, $p=0,003$), но при оценке данного показателя с учетом рекомендуемых норм прибавок относительно ИМТ до беременности [9] статистически значимых различий между группами выявлено не было. В группе 1 наблюдалось следующее распределение по типам СД: тип 1 – 54 (71,1 %) случая, тип 2 – 4 (5,3 %) случая и ГСД – 18 (23,7 %) случаев. Для компенсации гипергликемии в данной группе у 61 (80,3 %) женщины использовалась инсулинотерапия, у 15 (19,7 %) – диета.

Беременные с СД (группа 1) родоразрешались статистически значимо раньше по сравнению с группой 2 ($U=770,5$, $p<0,001$). Группы исследования были сопоставимы по полу и антропометрическим показателям новорожденных за исключением МРИ (масса тела (кг) ÷ длина тела (м)), характеризующего пропорциональность развития новорожденного. Центильная оценка МРИ проводилась относительно гестационного возраста и пола новорожденного с использованием онлайн калькулятора INTERGROWTH-21st [10]: в группе 1 МРИ и его центильная оценка были выше, чем в группе 2, а удельный вес непропорционально развитых новорожденных (МРИ более 90 центиля) в группе 1 был статистически значимо выше (39,5 % против 17,7 %, $\chi^2=11,07$, $p<0,001$) по сравнению с группой 2. В группе 2 все непропорционально развитые новорожденные имели массу тела 4000 г и более и составили 54,1 % (20 случаев) от всех макросомов в данной группе. В группе 1 среди макросомных новорожденных удельный вес непропорционально развитых детей был выше – 77,8 % (21 случай), а среди новорожденных с массой тела менее 4000 г составил 18,4 % (9 случаев, $\chi^2=80,02$, $p<0,001$). В соответствии с МРИ новорожденные групп исследования были разделены на подгруппы: подгруппы 1а (n=46) и 2а (n=93) – МРИ менее 90-го центиля; 1б (n=30) и 2б (n=20) – МРИ соответствует 90-му центиллю и более.

Всем беременным женщинам перед родоразрешением (не более, чем за 14 дней до родоразрешения) было выполнено ультразвуковое исследование плода с измерением показателей простой фетометрии (бипариетальный диаметр (БПД), окружность головы (ОГ), окружность живота (ОЖ), длина бедра (ДБ)) и выполнено дополнительное измерение ПЖК в теменной области головы плода (ПЖКТ), в области нижнего края лопатки (ПЖКЛ), в области живота (ПЖКЖ), в области средней трети плеча (ПЖКП), в области средней трети бедра (ПЖКБ). Расчет ПМП проводился автоматически при выполнении ультразвуковой фетометрии по формуле Hadlock.

Согласно стандартов INTERGROWTH-21st для характеристики информативности ультразвуковой фетометрии проводили сравнение ПМП с МН с расчетом абсолютной ошибки ($АО=|МН-ПМП|$, г) и абсолютной процентной ошибки ($АПО=|МН-ПМП|/МН \times 100$, %). Под точностью ультразвуковой фетометрии понимали способность определить ПМП с абсолютной процентной ошибкой до 10 % [11].

Статистическую обработку материала выполнили с использованием статистической программы «STATISTICA 10». Учитывая распределение

Таблица 1. Характеристика беременных женщин групп исследования и их новорожденных детей, Ме (Q₁–Q₃) или абс. число (%)

Показатель	Группа 1, n=76	Группа 2, n=113	Статистическая значимость различий
Возраст, лет	30 (26–35)	31 (27–34)	U=4125,0, p=0,648
Рост, см	166 (163–171)	168 (164–172)	U=3818,5, p=0,198
Масса тела до беременности, кг	70,2 (60,5–83,7)	65,0 (60,0–78,0)	U=3597,5, p=0,059
Индекс массы тела (ИМТ) до беременности, кг/м ²	25,1	23,5	U=3267,5, p=0,005
Распределение по ИМТ:			
- дефицит массы тела	(22,3–29,4)	(21,1–27,2)	$\chi^2=3,64$, p=0,303
- норма	2 (2,6)	4 (3,5)	
- избыток массы тела	35 (46,1)	66 (58,4)	
- ожирение	21 (27,6)	26 (23,0)	
Гестационная прибавка массы тела (ГПМТ), кг	18 (23,7)	17 (15,0)	U=3187,0, p=0,003
Распределение по ГПМТ относительно ИМТ до беременности:	11 (7–15)	14 (10–17)	
- менее рекомендуемых норм	18 (23,7)	27 (23,9)	$\chi^2=4,77$, p=0,092
- соответствует рекомендуемым нормам	39 (51,3)	42 (37,2)	
- более рекомендуемых норм	19 (25,0)	44 (38,9)	
Срок родоразрешения, дней	267 (265–271)	279 (274–284)	U=770,5, p<0,001
Пол новорожденного:			
- мужской	44 (57,9)	67 (59,3)	$\chi^2=0,04$, p=0,848
- женский	32 (42,1)	46 (40,7)	
Масса тела новорожденного, г	3840 (3370–4185)	3760 (3480–4100)	U=4285,0, p=0,982
Длина тела новорожденного, см	54 (52–55)	54 (53–55)	U=3677,5, p=0,095
Фетальная макросомия	27 (35,5)	37 (32,7)	$\chi^2=0,16$, p=0,692
Масса-ростовой индекс (МРИ) новорожденного, кг/м	7,1 (6,5–7,6)	7,0 (6,6–7,5)	U=4075,0, p=0,554
Центильная оценка МРИ	86,5 (57,5–96,6)	66,1 (43,9–84,8)	U=2910,5, p<0,001
Непропорционально развитый новорожденный	30 (39,5)	20 (17,7)	$\chi^2=11,07$, p<0,001

некоторых признаков в подгруппах исследования, отличное от нормального (с учетом критериев Шапиро-Уилка, Колмогорова-Смирнова), использовали непараметрические методы статистики. Количественные показатели представлены в виде медианы (Ме) и интерквартильного размаха (Q₁–Q₃). Для сравнения двух независимых выборок использовали непараметрический критерий Манна-Уитни (U). Для сравнения трех и более независимых выборок использовали непараметрический критерий Краскела-Уоллиса (H), при обнаружении статистически значимых различий проводили попарные сравнения средних рангов (z). Качественные показатели представлены в виде абсолютного значения и доли (абс. число (%)); для сравнения качественных показателей использовали критерий χ^2 Пирсона, при количестве ожидаемых наблюдений менее 10 рассчитывали критерий χ^2 с поправкой Йетса, менее 5 – точный критерий Фишера; для оценки связанных выборок применялся критерий МакНемара ($\chi^2_{\text{МакНемара}}$). Для анализа взаимосвязи двух признаков был выполнен корреляционный анализ по Спирмену с оценкой коэффициента корреляции (r_s). Для определения диагностического порога проводили ROC-анализ, данные представляли в виде AUC (площадь под кривой), ее 95 % доверительный интервал (ДИ) с расчетом чувствительности (Se), специфичности (Sp), точности диагностического теста. Статистически

значимыми принимали различия при p<0,05 [12, 13].

Результаты исследования и их обсуждение

В таблице 2 представлены данные расширенной ультразвуковой фетометрии и показатели информативности определения ПМП в группах исследования с учетом пропорциональности развития плода.

При анализе показателей простой фетометрии выявлены следующие особенности:

- в группе 1 непропорциональность развития плода была обусловлена только увеличением ОЖ ($z_{1a-16}=4,76$, p<0,001), а размеры головы плода и ДБ оказались сопоставимы в подгруппах 1 а и 1 б (p>0,05);
- в группе 2 у непропорционально развитых плодов по данным простой фетометрии кроме статистически значимого увеличения ОЖ ($z_{2a-26}=0,464$, p<0,001), наблюдалось увеличение размеров головы плода (БПД $z_{2a-26}=2,76$, p=0,034; ОГ $z_{2a-26}=2,72$, p=0,040), однако соотношение ОГ/ОЖ (ультразвуковой показатель пропорциональности плода) в подгруппе 2 б было статистически значимо ниже по сравнению с подгруппой 2 а ($z_{2a-26}=3,78$, p<0,001) и соответствовало данному соотношению в подгруппе 1 б ($z_{16-26}=0,85$, p=1,000). При этом не было

Таблица 2. Данные расширенной ультразвуковой фетометрии и показатели информативности определения ПМП в группах и подгруппах исследования

Показатель	Группа 1, n=76		Группа 2, n=113		Статистическая значимость различий
	1а, n=46	1б, n=30	2а, n=93	2б, n=20	
БПД, мм	92 (90–94)	93 (91–95)	94 (92–97)	97 (95–98)	H=35,41, p<0,001
ОГ, мм	333 (324–339)	334 (329–340)	339 (332–346)	347 (342–350)	H=28,64, p<0,001
ОЖ, мм	345 (338–360)	369 (358–380)	358 (343–367)	377 (366–387)	H=44,96, p<0,001
ДБ, мм	74 (71–76)	74 (72–75)	76 (74–78)	78 (75–80)	H=33,56, p<0,001
ОГ/ОЖ	0,96 (0,92–0,98)	0,91 (0,87–0,93)	0,96 (0,93–0,99)	0,91 (0,90–0,93)	H=41,84, p<0,001
ПЖКГ, мм	3,5 (2,6–4,1)	5,7 (5,2–6,3)	2,7 (2,3–3,1)	3,6 (3,4–4,2)	H=87,29, p<0,001
ПЖКЛ, мм	4,0 (3,2–4,9)	6,2 (5,7–6,9)	3,2 (2,8–3,7)	4,7 (4,4–5,4)	H=85,38, p<0,001
ПЖКЖ, мм	4,3 (3,2–5,0)	6,6 (6,2–7,4)	3,4 (2,7–3,7)	4,8 (4,2–5,3)	H=97,47, p<0,001
ПЖКП, мм	3,7 (3,2–4,2)	5,2 (4,9–5,4)	3,0 (2,3–3,4)	3,9 (3,1–4,7)	H=80,01, p<0,001
ПЖКБ, мм	3,4 (2,9–3,9)	4,6 (4,1–4,9)	3,5 (2,8–4,1)	4,6 (4,2–4,9)	H=48,99, p<0,001
ПМП, г	3405 (3140–3765)	3808 (3560–4130)	3745 (3492–3973)	4240 (4057–4490)	H=41,95, p<0,001
МН, г	3430 (3320–3790)	4205 (3930–4400)	3650 (3430–3880)	4410 (4180–4555)	H=87,21, p<0,001
Центильная оценка МРИ, %	64,0 (47,8–82,5)	97,5 (94,3–99,1)	57,9 (38,3–75,2)	95,6 (93,2–98,1)	H=111,29, p<0,001
АО, г	171 (52–319)	437 (210–640)	180 (82–340)	235 (144–409)	H=20,06, p<0,001
АПО, %	4,9 (1,5–9,3)	10,0 (4,7–16,0)	4,9 (2,4–8,9)	5,4 (3,1–9,0)	H=13,15, p=0,004

выявлено статистически значимого различия по ДБ в подгруппах 2а и 2б ($z_{2а-2б}=1,83$, $p=0,403$).

Для непропорционально развитых плодов (подгруппы 1б и 2б) было характерно утолщение ПЖК, максимальные показатели толщины фетальной ПЖК наблюдались при наличии у беременной СД. При этом у плодов наблюдалось диспропорциональное распределение ПЖК с преимущественным накоплением в верхней половине туловища. В подгруппе 1б наибольшая толщина ПЖК отмечалась в области живота и нижнего угла лопатки; значения ПЖК_п были выше, чем ПЖК_б. Толщина ПЖК в группах исследования коррелировала с МН и МРИ (табл. 3), при этом в группе 1 сильная (более 0,75) положи-

тельная корреляционная связь была выявлена между ПЖК_ж и МН ($r_s=0,76$, $p<0,001$), а также между МРИ и ПЖК_г ($r_s=0,77$, $p<0,001$), ПЖК_л ($r_s=0,76$, $p<0,001$), ПЖК_ж ($r_s=0,85$, $p<0,001$) и ПЖК_п ($r_s=0,77$, $p<0,001$).

Для прогнозирования непропорционального развития плода у женщин с СД были определены пороговые значения толщины ПЖК плода (табл. 4).

Высокие (более 90 %) показатели чувствительности, специфичности и точности диагностического теста для прогнозирования непропорционального развития плода отмечались для ПЖК_ж 5,8 мм и более и составили 93,3, 91,3 и 92,1 % соответственно.

Учитывая высокие значения АО и АПО в подгруппе 1б (437 (210–640) г и 10,0 (4,7–16,0) % соот-

Таблица 3. Данные корреляционного анализа между МН и МРИ новорожденного и толщиной ПЖК плода в группах исследования

Показатель	Группа 1, n=76				Группа 2, n=113			
	МН		МРИ		МН		МРИ	
	r_s	p	r_s	p	r_s	p	r_s	p
ПЖК _г , мм	0,63	<0,001	0,77	<0,001	0,39	<0,001	0,46	<0,001
ПЖК _л , мм	0,67	<0,001	0,76	<0,001	0,46	<0,001	0,49	<0,001
ПЖК _ж , мм	0,76	<0,001	0,85	<0,001	0,44	<0,001	0,49	<0,001
ПЖК _п , мм	0,69	<0,001	0,77	<0,001	0,39	<0,001	0,41	<0,001
ПЖК _б , мм	0,61	<0,001	0,58	<0,001	0,48	<0,001	0,47	<0,001

Таблица 4. Данные ROC-анализа для прогнозирования непропорционального развития плода по данным ультразвукового измерения ПЖК плода у женщин с СД (группа 1)

Показатель	ПЖК _г	ПЖК _л	ПЖК _ж	ПЖК _п	ПЖК _б
Диагностический порог, мм	4,9 и более	5,8 и более	5,8 и более	4,4 и более	4,1 и более
AUC (95% ДИ), p	0,93 (0,86–0,99), p<0,001	0,93 (0,86–0,99), p<0,001	0,97 (0,93–1,00), p<0,001	0,94 (0,87–0,99), p<0,001	0,84 (0,74–0,94), p<0,001
Se / Sp, %	83,3 / 95,7	73,3 / 95,7	93,3 / 91,3	93,3 / 87,0	80,0 / 80,4
Точность диагностического теста, %	90,8	86,8	92,1	89,5	80,3

ветственно), полученные при оценке ПМП в группах и подгруппах исследования (табл. 2), для обоснования важности измерения фетальной ПЖК для оценки ПМП был проведен внутригрупповой корреляционный анализ (табл. 5). В группе 1 была выявлена умеренная корреляционная связь между толщиной ПЖК плода (более значимая для ПЖК_л и ПЖК_ж) и показателями информативности ультразвуковой фетометрии. В группе 2 только между АО и ПЖК_б плода была выявлена слабая положительная корреляционная связь ($r_s=0,23$, $p=0,013$). Следовательно, расширение ультразвуковой фетометрии с включением измерения толщины фетальной ПЖК для улучшения точности определения ПМП обосновано только для беременных с СД.

На следующем этапе исследования для оценки вклада анамнестических и ультразвуковых параметров матери и плода в расчет ПМП у беременных с СД (ПМП_{сд}), выполнен ковариационный анализ, результаты которого представлены в таблице 6.

В соответствии с представленными в таблице 6 параметрами было составлено уравнение регрессии (формула) для определения ПМП_{сд} при доношенной беременности:

$$\text{ПМП}_{\text{сд}} = 1064,091 + 0,485 \times \text{ПМП} + 21,458 \times \text{Дн} + 165,564 \times \text{ПЖК}_{\text{ж}} - 74,985 \times \text{ПП}$$

где ПМП_{сд} – рассчитанная предполагаемая масса

плода для женщин с прегестационным или гестационным СД, ПМП – предполагаемая масса плода, автоматически рассчитанная при ультразвуковой фетометрии (по формуле Hadlock), Дн – количество дней от выполнения ультразвуковой фетометрии до родоразрешения (от 0 до 14), ПЖК_ж – ПЖК плода в области живота (мм), ПП – пол новорожденного: 1 – женский пол, 0 – мужской пол.

Разработанная формула определения ПМП_{сд} является статистически значимой ($F=70,03$, $p<0,001$) с высокими значениями коэффициента множественной корреляции ($R=0,89$) и коэффициента детерминации модели ($R^2=0,80$).

Для оценки информативности разработанной формулы был проведен сравнительный анализ АО, АПО и точности определения ПМП у беременных с СД по формуле Hadlock и разработанной формуле (табл. 7).

Согласно данным, представленным в таблице 7, применение новой формулы для расчета ПМП у беременных с СД статистически значимо повысило точность определения предполагаемой массы непропорционально развитых плодов с 50,0 до 93,3% ($\chi^2_{\text{Максимара}}=11,08$, $p<0,001$) и снизило АО с 437 до 185 г ($T=46,0$, $p<0,001$), а АПО с 10,0 до 4,4% ($T=46,0$, $p<0,001$).

Учитывая данные, изложенные в данной статье и полученные в ходе наших предыдущих исследований [14], разработан алгоритм этапной диагнос-

Таблица 5. Данные корреляционного анализа между показателями информативности ультразвуковой фетометрии и величиной ПЖК плода в группах исследования

Показатель	Группа 1, n=76				Группа 2, n=113			
	АО		АПО		АО		АПО	
	r_s	p	r_s	p	r_s	p	r_s	p
ПЖКГ, мм	0,31	0,006	0,25	0,032	0,09	0,338	0,05	0,631
ПЖКЛ, мм	0,41	<0,001	0,34	0,003	0,10	0,303	0,03	0,716
ПЖКЖ, мм	0,41	<0,001	0,33	0,003	0,12	0,198	0,06	0,502
ПЖКП, мм	0,35	0,002	0,28	0,014	0,16	0,098	0,12	0,224
ПЖКБ, мм	0,32	0,004	0,27	0,019	0,23	0,013	0,18	0,051

Таблица 6. Переменные в уравнении прогностической модели расчета ПМП_{сд}

Показатель	Оценка параметров ковариационного анализа		
	Параметр	95% ДИ	p
Свободный член	1064,091	647,836–1480,346	<0,001
ПМП	0,485	0,362–0,607	<0,001
Количество дней от фетометрии до родоразрешения	21,458	6,273–36,643	0,006
ПЖК _ж	165,564	130,813–200,314	<0,001
Пол плода	-74,985	-127,658 – -22,312	0,006

– ПМП, количество дней от фетометрии до родоразрешения,
 – ПЖК_ж – количественные переменные,
 – пол плода – качественная переменная (код: 1 – женский, 0 – мужской).

Таблица 7. Сравнительный анализ информативности определения ПМП по формуле Hadlock и разработанной формуле в группе и подгруппах исследования у беременных с СД

Показатель		Группа 1, n=76		
		Все	1a, n=46	1б, n=30
АО, г	ПМП Hadlock	215 (95–507)	171 (52–319)	437 (210–640)
	ПМП _{сд}	147 (60–261)	107 (57–220)	185 (105–271)
Статистическая значимость различий		T=740,0, p<0,001	T=409,0, p=0,151	T=46,0, p<0,001
АПО, %	ПМП Hadlock	5,8 (2,8–12,4)	4,9 (1,5–9,3)	10,0 (4,7–16,0)
	ПМП _{сд}	3,8 (1,8–6,7)	3,1 (1,7–6,6)	4,4 (2,5–6,7)
Статистическая значимость различий		T=767,0, p<0,001	T=417,0, p=0,177	T=46,0, p<0,001
Точность, %	ПМП Hadlock	67,1	78,3	50,0
	ПМП _{сд}	92,1	91,3	93,3
Статистическая значимость различий		$\chi^2_{\text{МакНемара}}=12,96$, p<0,001	$\chi^2_{\text{МакНемара}}=2,08$, p=0,149	$\chi^2_{\text{МакНемара}}=11,08$, p<0,001

тики избыточного роста плода, представленный на рисунке 1.

Выводы:

1. Для плодов от матерей с сахарным диабетом характерно более значимое накопление подкожно-жировой клетчатки в верхней половине туловища, коррелирующее с масса-ростовым индексом новорожденного (в области живота $r_s=0,85$, $p<0,001$, в области нижнего угла лопатки $r_s=0,76$, $p<0,001$, в области средней трети плеча $r_s=0,77$, $p<0,001$).

2. Рассчитанные пороговые значения фетальной подкожно-жировой клетчатки (в теменной области 4,9 мм и более (AUC 0,93 (0,86–0,99), $p<0,001$), в области нижнего края лопатки 5,8 мм и более (AUC 0,93 (0,86–0,99), $p<0,001$), в области живота 5,8 мм и более (AUC 0,97 (0,93–1,00), $p<0,001$), в области средней трети плеча 4,4 мм и более (AUC 0,94 (0,87–0,99), $p<0,001$) с высокой специфичностью (95,7, 95,7, 91,3 и 87,0 % соответственно) и чувствительностью (83,3, 73,3, 93,3 и 93,3 % соответственно) позволяют антенатально диагностировать непропорциональное развитие плода у женщин с сахарным диабетом.

3. Ультразвуковое исследование фетальной подкожно-жировой клетчатки является важным этапом в диагностике избыточного роста плода, позволяет антенатально диагностировать диспропорциональность развития плода и может быть рекомендовано к использованию в перинатологии с целью минимизации рисков и неблагоприятных исходов беременности у женщин с сахарным диабетом.

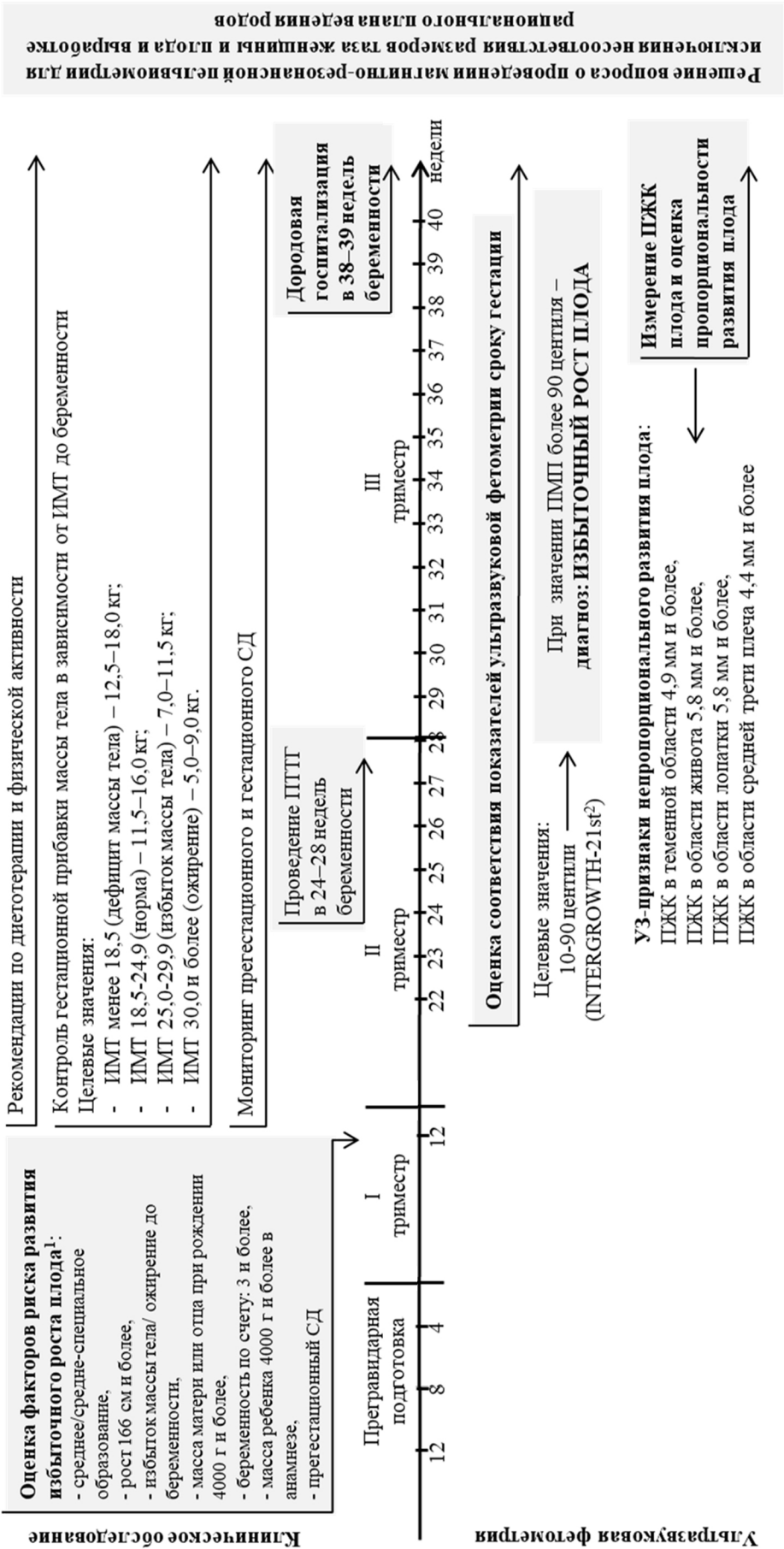
4. Включение фетальной подкожно-жировой клетчатки в области живота в формулу определения предполагаемой массы плода у беременных с сахарным диабетом позволяет повысить точность определения предполагаемой массы непропорционально развитых плодов с 50,0 до 93,3 % ($p<0,001$), снизить абсолютную ошибку с 437 до 185 г ($p<0,001$) и абсолютную процентную ошибку с 10,0 до 4,4 % ($p<0,001$).

5. Разработанный алгоритм этапной диагностики избыточного роста плода может быть рекомендован к использованию в организациях здравоохранения всех технологических уровней оказания акушерско-гинекологической и перинатальной помощи в Республике Беларусь.

Список литературы

1. Mohammadbeigi A., Farhadifar F., Soufi Zadeh N., Mohammadsalehi N., Rezaiee M., Aghaei M. Fetal macrosomia: risk factors, maternal, and perinatal outcome // Ann Med Health Sci Res – 2013. – №3. – P. 546-550.
2. Лысенко С. Н., Чечнева М. А., Петрухин В. А., Бурумкулова Ф. Ф., Ермакова Л. Б. Ультразвуковая диагностика диабетической фетопатии // Rossiiskii Vestnik Akushera-Ginekologa, – 2016. – Т. 16. – № 3.
3. Lam P., Mein B. J., Benzie R. J., Ormerod J. T., Robledo K. P., Hibbert E. J., Nanan R. K. Maternal diabetes independent of BMI is associated with altered accretion of adipose tissue in large for gestational age fetuses // PLoS One. – 2022. – 17:e0268972.
4. Florian A. R., Cruciat G., Nemeti G., Staicu A., Suciuc C., Sulaiman M. C., Goidescu I., Muresan D., Stamatian F. Umbilical Cord Biometry and Fetal Abdominal Skinfold Assessment as Potential Biomarkers for Fetal Macrosomia

ЭТАПНАЯ ДИАГНОСТИКА ИЗБЫТОЧНОГО РОСТА ПЛОДА



Примечание: СД – сахарный диабет, ИМТ – индекс массы тела, ППТГ – пероральный тест толерантности глюкозы, ОЖ – окружность живота, ПМП – предполагаемая масса плода, ПЖК – подкожно-жировая клетчатка.

¹ С использованием Калькулятора определения вероятности развития фетальной макросомии (размещен на сайте государственного учреждения «Республиканский научно-практический центр «Мать и дитя» (<https://medcenter.by/o-tsentre/deyatelnost/kalkulyator>).

² Международный консорциум по росту плода и новорожденного INTERGROWTH-21st (<http://www.intergrowth21.org.uk>)

Рисунок 1. Алгоритм этапной диагностики избыточного роста плода

- in a Gestational Diabetes Romanian Cohort//Medicina (Kaunas). – 2022. – 58.
5. Stanirowski P. J., Majewska A., Lipa M., Bomba-Opon D., Wielgos M. Ultrasound evaluation of the fetal fat tissue, heart, liver and umbilical cord measurements in pregnancies complicated by gestational and type 1 diabetes mellitus: potential application in the fetal birth-weight estimation and prediction of the fetal macrosomia//Diabetol Metab Syndr. – 2021. – P. 13-22.
 6. Лебедева М.А., Гараев Ч.Г. Толщина подкожно-жировой клетчатки плода как предиктор макросомии//Вестник рентгенологии и радиологии. – 2019. – 100 (1). – С. 27–31.
 7. Weissmann-Brenner A., Simchen M.J., Zilberberg E., Kalter A., Weisz B., Achiron R., Dulitzky M. Maternal and neonatal outcomes of large for gestational age pregnancies //Acta Obstet Gynecol Scand. – 2012. – № 91. – P. 844-849.
 8. Beta J., Khan N., Khalil A., Fiolna M., Ramadan G., Akolekar R. Maternal and neonatal complications of fetal macrosomia: systematic review and meta-analysis//Ultrasound Obstet Gynecol. – 2019. – № 54. – P. 308-318.
 9. Rasmussen K.M., Yaktine A.L. Institute of Medicine (US) and National Research Council (US) Committee to Reexamine IOM Pregnancy Weight Guidelines, eds. Weight Gain During Pregnancy: Reexamining the Guidelines. Washington (DC)//National Academies Press (US). – 2009.
 10. The International Fetal and Newborn Growth Consortium for the 21st Century [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <http://www.intergrowth21.org.uk>.
 11. Tas E.E., Kir E.A., Yilmaz G., Yavuz A.F. Accuracy of sonographic fetal weight estimation in full-term singleton pregnant women//Pak J Med Sci. – 2019. – № 35. – P.34-38.
 12. Реброва, О.Ю. Статистический анализ медицинских данных. Применение пакета прикладных программ STATISTIKA /О.Ю. Реброва. – М.: МедиаСфера, 2002. – 305 с.
 13. Петри, А. Наглядная медицинская статистика: учеб. пособие /А. Петри, К. Сэбин ; пер. с англ. под ред. В.П. Леонова. – 3-е изд., перераб. и доп. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2019. – 216 с.13.
 14. Виктор С.А., Курлович И.В., Ващилина Т.П., Прилуцкая В.А.: Трехэтапная модель прогнозирования фетальной макросомии. 2022.

I.V. Kurlovich¹, S.A. Viktor¹, T.P. Vashchilina¹, V.A. Prilutskaya²

¹State Institution “Republican Scientific and Practical Center “Mother and Child”

²Educational Institution “Belarusian State Medical University”

THE ROLE OF THE STUDY OF FETAL SUBCUTANEOUS FAT FIBER IN THE STAGED DIAGNOSTICS OF EXCESSIVE FETAL GROWTH

Abstract

The aim of the study: to evaluate the possibility of using ultrasound measurement of fetal subcutaneous fat thickness in the diagnosis of fetal overgrowth.

Methods: the analysis of extended ultrasonic fetometry parameters was carried out in 76 pregnant women with diabetes mellitus and 113 pregnant women without carbohydrate metabolism disorders.

Results: Fetuses from mothers with diabetes mellitus are characterized by a more significant accumulation of subcutaneous fat in the upper half of the body, which correlates with the weight/length ratio of the newborn ($p < 0.001$). The calculated threshold values of fetal subcutaneous fat (in the parietal region 4.9 mm or more (AUC 0.93 (0.86–0.99), $p < 0.001$), in the region of the lower edge of the scapula 5.8 mm or more (AUC 0.93 (0.86–0.99), $p < 0.001$) in the abdomen 5.8 mm or more (AUC 0.97 (0.93–1.00), $p < 0.001$), in the middle third of the arm 4.4 mm or more (AUC 0.94 (0.87–0.99), $p < 0.001$) with high specificity (95.7, 95.7 91.3 and 87.0% respectively) and sensitivity (83.3, 73.3, 93.3 and 93.3%, respectively) allow antenatal diagnosis of disproportionate fetal development in women with diabetes mellitus. Measurement of fetal subcutaneous fat in the abdomen improves accuracy determination of the estimated weight of disproportionately developed fetuses from 50.0% to 93.3% ($p < 0.001$).

Conclusion: The study of fetal subcutaneous fat is an important step in the diagnosis of fetal overgrowth.

Key words: pregnancy, fetal macrosomia, mass-height index, ultrasound, subcutaneous fat.

Л.Н. Журавлева

УО «Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет»

ПРОГНОСТИЧЕСКАЯ ЦЕННОСТЬ БЕЛКА КЛЕТОК КЛАРА И KL-6 ДЛЯ РАЗВИТИЯ БРОНХОЛЕГОЧНОЙ ДИСПЛАЗИИ У НЕДОНОШЕННЫХ НОВОРОЖДЕННЫХ

Реферат

Патология дыхательной системы является одной из основных причин высокой заболеваемости среди детей грудного возраста.

Целью нашего исследования было определение уровней БКК и KL-6 в сыворотке крови у недоношенных детей с врожденной пневмонией, у которых впоследствии была диагностирована БЛД. Данное проспективное когортное исследование проводилось в 2019–2021 г. среди недоношенных новорожденных с врожденной пневмонией, у которых впоследствии развилась бронхолегочная дисплазия. Уровни KL-6 и БКК в сыворотке крови мы определяли на 7 и 14 день жизни. Были обследованы 78 недоношенных ребенка. БЛД было выявлено у 25 из этих детей. Концентрация KL-6 в сыворотке крови была повышена у детей с БЛД как на 7, так и на 14-ый день жизни, по сравнению с детьми без БЛД, в то время как концентрация БКК в сыворотке была ниже. Как на 7 день жизни, так и на 14 день жизни прогностическая ценность уровня KL-6 превышала БКК (AUC на 7 сутки – 0,92 и 0,71, $P=0,03$; на 14 сутки 0,95 и 0,82, соответственно, $P=0,05$). Но комбинация этих маркеров еще больше повысила прогностическую чувствительность метода. Уровень KL-6 в сыворотке крови более 87,1 нг/мл на 14-ые сутки жизни у недоношенных детей прогнозирует развитие БЛД. БКК обладает меньшей прогностической ценностью, но совместное использование KL-6 и БКК обладает значительной прогностической значимостью для диагностики БЛД.

Ключевые слова: новорожденные, бронхолегочная дисплазия, врожденная пневмония, недоношенные дети, белок клеток Клара, KL-6.

Поиск биомаркеров осложненного течения заболеваний легких у новорожденных и формирования бронхолегочной дисплазии (БЛД) является актуальной областью исследований, которая будет способствовать пониманию патогенеза и молекулярных механизмов развития данной патологии [1, 2]. Также было установлено, что одним из механизмов формирования дыхательных нарушений является повреждение альвеолярно-капиллярного барьера, что ведет к ухудшению газообмена и увеличению проницаемости барьера. Целостность аэрогемодинамического барьера может быть оценена посредством измерения уровней специфических секреторных белков. Различные биомаркеры, которые отражают степень вовлечения ткани легкого в воспалительный процесс, при заболеваниях респираторного тракта могут быть использованы у новорожденных [2, 3, 4]. Однако большинство из них, такие как N-концевой пропептид коллагена 3 типа, SP-A, анти-SP-A иммунные комплексы, нитротирозин, растворимый E-селектин, молекула межклеточной адгезии-1, аллантоин и альдегиды неспецифичны для большинства заболеваний

легких или сложны для трактовки в определенной клинической ситуации.

KL-6 (Krebs von den Lundgen-6) представляет собой муциноподобный высокомолекулярный гликопротеин, который преимущественно экспрессируется на альвеолярных клетках II типа в легких человека. KL-6 является маркером специфического повреждения легких [1, 5], который, в свою очередь, стимулирует фиброзирующие процессы в легких за счет своего воздействия на хемотаксис фибробластов [5, 6]. После альвеолярного повреждения регенерирующие клетки в значительной степени экспрессируют антиген KL-6, что приводит к повышению уровня KL-6 в плазме. Сообщалось о заметном повышении уровня KL-6 в плазме у пациентов с различными интерстициальными заболеваниями легких [5, 6, 7]. Существует достаточное количество исследований, демонстрирующих повышение KL-6 в плазме у взрослых пациентов с интерстициальными пневмониями и фиброзом легких [5, 6, 7]. KL-6 также показал себя в ряде исследований в качестве маркера повышенной проницаемости альвеолярных сосудов, связанных с поражением легких. Однако,

уровни KL-6 в плазме не повышаются при неинтерстициальных заболеваниях легких, таких как бактериальная пневмония и бронхиальная астма. Также сообщалось о прогностическом значении повышенной концентрации KL-6 в сыворотке и аспирате из трахеи у новорожденных и детей грудного возраста при развитии бронхолегочной дисплазии (БЛД) у недоношенных детей [5, 6, 7].

Белок клеток Клара (БКК или CC16)), секретируется в больших количествах в просвет бронхиол клетками Клара. Клетки Клара представляют собой безреснитчатые клетки, не продуцирующие слизь, расположенные в терминальных бронхиолах [8, 9]. Белок клеток Клара (БКК) представляет собой протеин молекулярной массой 16 кДа. В легких БКК является наиболее распространенным среди остальных протеинов внеклеточной жидкости. БКК связывается с липидными компонентами легочного сурфактанта, такими как фосфатидилхолин и фосфатидилинозитол, что позволяет предположить, что он может транспортировать или защитить эти фосфолипиды от процессов разрушения [10]. Кроме того, БКК отрицательно воздействует на процесс воспаления в трахеобронхиальном дереве, ингибируя активность фосфолипазы A2, фермента, ответственного за высвобождение предшественников простагландинов и лейкотриенов [11]. Действительно, было продемонстрировано, что БКК уменьшает воспаление легких у недоношенных детей с респираторным дистресс-синдромом, а также – угнетение функции БКК у недоношенных детей, у которых развивается бронхолегочная дисплазия, что позволяет предположить, что структура и функция БКК являются критическими для процессов нормального гомеостаза бронхоальвеолярной жидкости [12, 13, 14]. В недавних исследованиях БКК был предложен в качестве эпителиального маркера для установки факта наличия острого повреждения легких.

Некоторые исследования продемонстрировали, что уровни KL-6 и БКК могут быть использованы в качестве ранних маркеров для прогнозирования развития БЛД у недоношенных детей [15, 16, 17]. Было также высказано предположение, что использование этих биомаркеров в комбинации может быть более чувствительным и специфичным методом, чем их использование по одиночке. Настоящее проспективное исследование выполнено для определения референтного диапазона значений KL-6 и БКК в плазме для прогнозирования БЛД и их совместной прогностической ценности.

Целью нашего исследования было определение уровней БКК и KL-6 в сыворотке крови у недоношен-

ных детей с врожденной пневмонией, у которых впоследствии была диагностирована БЛД.

Материалы и методы

Данная работа проводилась в 2019–2021 г. на базах Витебского областного детского клинического центра и роддомов г. Витебска. Под нашим наблюдением находилось 78 недоношенных новорожденных с врожденной пневмонией. Все дети были недоношенные с гестационным возрастом 27–35 недель, массой тела при рождении 870–1980 г и длиной от 35 до 44 см. Объектом исследования была сыворотка крови, забор осуществляли дважды на 7 и на 14 сутки.

Периферическую венозную кровь в объеме 1 мл забирали в стандартные пробирки на 7 и 14 сутки жизни (мы старались совмещать, по возможности, с плановым забором биологического материала для исследований). После центрифугирования (2000 оборотов) в течение 10 мин мы получали сыворотку крови (0,3–0,5 мл). Весь биологический материал мы хранили в пробирках без использования консерванта при температуре –20. В сыворотке крови определяли содержание БКК и KL-6 методом ИФА при помощи поликлональных антител с использованием реактивов Fine Test фирмы Wuhan Fine Biotech Co (Китай). Учет реакции проводили на фотометре универсальном Ф 300 ТП (ОАО «Витязь» Беларусь). Чувствительность, согласно информации с наборов, для KL-6 и БКК была 0,1 нг/мл и 1,0 пг/мл, соответственно.

В связи с целью исследования все дети были разделены на группы: в 1 группу вошли дети (n=25), у которых впоследствии была диагностирована БЛД, во вторую группу включены новорожденные без БЛД (n=53). Диагноз бронхолегочной дисплазии был установлен в соответствии с клиническими рекомендациями [18]. При постановке диагноза БЛД мы учитывали клинические критерии (ИВЛ в течение и/или более первой недели жизни, кислородотерапия и/или кислородозависимость в возрасте более 28 дней и старше, наличие дыхательной недостаточности или бронхообструктивного синдрома в возрасте 28 дней и старше) и рентгенологические критерии (интерстициальный отек, фиброз, участки повышенной прозрачности легочной ткани, уплотнения ленточного характера). Из исследования исключали детей с хромосомными аномалиями, врожденными заболеваниями и пороками развития легких.

Осуществлялся тщательный сбор соматического и акушерско-гинекологического анамнеза матерей, оценка факторов риска развития осложнений в ран-

нем периоде адаптации, клиническое наблюдение и лабораторное обследование (общий анализ крови, мочи, рентгенография грудной клетки, ультразвуковое исследование головного мозга и органов брюшной полости, биохимический анализ крови, рентгенографическое и/или компьютерное исследование органов грудной клетки).

Статистическую обработку материала проводили с использованием стандартного пакета Statistica 10.0. Использовали методику расчета основных характеристик выборочных распределений: параметрические методы статистического анализа, полученные результаты отображались в виде медианы $\pm 25-75$ перцентилей (25–75 IQR), проводили корреляционный анализ с определением коэффициента Спирмена. Также мы выполнили ROC - анализ.

Результаты исследования

При углубленном изучении соматического и акушерско-гинекологического анамнеза матерей новорожденных с респираторными нарушениями мы определили факторы риска. Основные клинические характеристики детей исследуемых групп указаны в таблице 1.

По сравнению с недоношенными новорожденными без БЛД, младенцы с БЛД имели значительно более низкую массу при рождении ($P < 0,0001$), дли-

тельность искусственной вентиляции легких более 1 недели ($P = 0,003$) и сепсис ($P = 0,002$), а также более длительные сроки госпитализации ($P = 0,0001$).

На 7 и 14-й день жизни уровни KL-6 у новорожденных с БЛД ($126,5 \pm 18,2$ и $105,7 \pm 15,4$ нг/мл соответственно) были значительно выше, чем у детей без БЛД ($78,9 \pm 15,1$ и $69,5 \pm 10,2$ нг/мл $P < 0,0001$). Но в тоже время хотелось отметить, что на 7-ой и 14-й день жизни концентрация БКК у недоношенных новорожденных с БЛД ($302,7 \pm 78,4$ и $282,4 \pm 72,4$ пг/мл соответственно) была значительно ниже, чем уровень у младенцев без БЛД ($402,7 \pm 92,5$ и $443,8 \pm 98,4$ пг/мл; $P < 0,0001$) (табл. 2).

Уровни KL-6 в плазме не коррелировали достоверно с гестационным возрастом (на 7-ые сутки: $r = -0,19$, $P = 0,07$; на 14-ые сутки: $r = -0,08$, $P = 0,4$), но отмечалась значительная корреляция с массой тела при рождении (7-ые сутки – $r = -0,46$, $P < 0,001$; 14-ые сутки – $r = -0,42$, $P < 0,001$), наличием у ребенка инфекции специфичной для перинатального периода (ИСПП) (7-ые сутки $P = 0,01$; 14-ые сутки $P = 0,04$), длительностью ИВЛ более 1 недели (7-ые сутки: $P < 0,0001$; 14-ые сутки: $P < 0,0001$).

Касательно уровней БКК в сыворотке крови: концентрация БКК не коррелировала с гестационным возрастом (7-ые сутки: $r = 0,12$, $P = 0,34$; 14-ые сутки: $r = 0,08$, $P = 0,61$), ИСПП (7-ые сутки: $P = 0,07$; 14-ые сутки: $P = 0,61$), ИВЛ ≥ 1 неделя (7-ые сутки: $P = 0,34$; 14-ые сутки: $P = 0,95$), но также, как и уровень KL-6,

Таблица 1. Клиническая характеристика недоношенных новорожденных с БЛД и без

Параметры	Дети с БЛД (n=25)	Дети без БЛД (n=53)	p
Масса при рождении	$1267,6 \pm 276,8$	$1576,7 \pm 161,3$	$<0,0001$
Гестационный возраст	$29,9 \pm 1,8$	$32,6 \pm 1,9$	0.06
Мужской пол	15 (60 %)	26 (49.1 %)	0.16
Оценка по шкале Апгар на 1 мин	5.5 [3–6]	6 [5–7]	0.14
Кесарево сечение	18 (72 %)	45 (84.9 %)	0.4
Пренатальное назначение стероидов	23 (92 %)	47 (88.7 %)	0.74
Артериальная гипертензия во время беременности	8 (32 %)	20 (37.7 %)	0.62
Сахарный диабет у матери	2 (8.3 %)	1 (2.0 %)	0.24
Инфекционные заболевания во время беременности	2 (8 %)	5 (9.4 %)	0.92
ИСПП	17 (68 %)	16 (30.2 %)	0.0025
ОАП	6 (24 %)	5 (9.4 %)	0.06
ИВЛ более 1 нед	12 (48 %)	5 (9.4 %)	0.002
Длительность госпитализации, дни	$61,2 \pm 12,3$	$45,2 \pm 5,3$	0.0001

Таблица 2. Уровни БКК и KL-6 в плазме у недоношенных новорожденных на 7 и 14 сутки жизни

	Дети с БЛД (n=25)	Дети без БЛД (n=25)
БКК (7 сутки), пг/мл	$302,7 \pm 78,4$	$302,7 \pm 78,4$
KL-6 (7 сутки), нг/мл	$126,5 \pm 18,2$	$126,5 \pm 18,2$
БКК (14 сутки), пг/мл	$282,4 \pm 72,4$	$282,4 \pm 72,4$
KL-6 (14 сутки), нг/мл	$105,7 \pm 15,4$	$105,7 \pm 15,4$

отмечалась значительная корреляция с массой тела при рождении (7-ые сутки: $r=0,19$, $P=0,01$; 14-ые сутки: $r=0,23$, $P=0,03$). При проведении многофакторного логистического регрессионного анализа была выявлена корреляция между уровнем KL-6 на 7-ые сутки жизни (отношение шансов [ОШ]: 1,1, 95 % ДИ: 1,05–1,29; $P<0,001$), уровнем KL-6 на 14-ые сутки жизни (ОШ: 1,6, 95 % ДИ: 1,2–2,7; $P<0,05$) и уровнем БКК на 14-ые сутки жизни (ОШ: 0,8, 95 % ДИ: 0,7–0,9; $P<0,001$).

Для установки диагноза и степени тяжести БЛД требуется определенное время (не менее 1 месяца) [17, 18]. Поэтому для раннего прогнозирования БЛД является актуальным поиск современных биомаркеров.

Ранее мы проводили исследование по содержанию БКК в сыворотке крови и трахеальном аспирате у новорожденных с БЛД [17] и выявили, что у детей с БЛД на 1-2 и 10-12 сутки жизни в трахеальном аспирате и сыворотке крови наблюдалась статистически более низкая концентрация БКК ($p<0,01$) по сравнению с группой детей без БЛД. Концентрация БКК в трахеальном аспирате на десятые-двенадцатые сутки жизни недоношенного ребенка менее 1432,6 пг/мл является прогностическим и диагностическим критерием БЛД с чувствительностью 85,6 % и специфичностью 79,0 %. В данном исследовании мы не производили забор трахеального аспирата, а использовали в качестве биологического материала лишь сыворотку крови.

В данном исследовании мы также провели ROC-анализ с целью прогнозирования развития бронхолегочной дисплазии. Уровни KL-6 на 7 и 14-й день жизни обладали лучшей прогностической способностью по сравнению с концентрацией БКК в сыворотке крови. Самой наилучшей прогностической способностью обладал уровень KL-6 на 14-й день жизни (если анализировать БКК и KL-6 по одиночке) ($AUC=0,95$; $P<0,001$). Но самой наилучшей прогностической способностью для диагностики БЛД обладает комбинация показателей KL-6 и БКК на 14-й день жизни ($AUC=0,97$; $P<0,001$ (табл. 3).

В заключение хотелось отметить, что в настоящем исследовании мы обнаружили, что уровень KL-6 в сыворотке крови на 14-й день после родов у недоношенных детей может прогнозировать последующее развитие БЛД, а комбинация уровней KL-6 и БКК обладает еще большей прогностической ценностью. Прогностические способности этих маркеров, по-видимому, целесообразно использовать в клинической практике, что позволит проводить ранее терапевтическое вмешательство в группах риска. Однако клиническая значимость использования KL-6 и БКК для прогнозирования развития БЛД у недоношенных новорожденных должна быть подтверждена в более крупных исследованиях.

Список литературы

1. Hooven, T.A. Pneumonia / T.A. Hooven, R.A. Polin // Seminars in Fetal and Neo-natal Medicine. – 2017. – Vol. 22. – № 4. – P. 206–213.
2. Edwards M.O. Respiratory Distress of the Term Newborn Infant / M.O. Edwards, S.J. Kotecha, S. Kotecha // Paediatr. Respiratory Reviews. – 2013. – V. 14. – №1. – P. 29–37.
3. Phua, J. Acute respiratory distress syndrome and the Art of War / J. Phua, J.R. Badia, N. D. Ferguson // Crit Care Med. – 2009. – V. 37. – P. 1798–1799.
4. Nissen, M.D. Congenital and neonatal pneumonia / M.D. Nissen // Paediatr. Respir. Rev. – 2007. – V. 8. – №3. – P. 195–203.
5. Ogihara, T. KL-6, a mucinous glycoprotein, as an indicator of chronic lung disease of the newborn / T. Ogihara, K. Hirano, T. Morinobu // Journal of Pediatrics. – 2000. – Vol. 137. – no. 2. – P. 280–282.
6. Ogihara, T. Plasma KL-6 predicts the development and outcome of bronchopulmonary dysplasia / T. Ogihara, K. Hirano, T. Morinobu // Pediatric Research. – 2006. – Vol. 60. – no. 5. – P. 613–618.
7. Krebs von den Lungen-6 and surfactant protein-A in interstitial pneumonia with autoimmune features / Xue, M.; Cai, C.; Zeng, Y.; Xu, Y.; [et al] // Medicine (Baltimore). – 2021. – Vol. 100. – no. 5. – P. e24260.
8. Clara cell protein expression in human neonates during respiratory distress syn-drome / J. Arias-

Таблица 3. Прогнозирование развитие БЛД у недоношенных новорожденных

Параметры	Возраст	Уровень отсечения	Чув-ность,%	Спец-ность,%	PV, полож,%	PV, отриц,%	AUC
KL-6	7 сутки	$\geq 98,7$	79,3	88,1	81,2	92,3	0,92
	14 сутки	$\geq 87,1$	92,1	88,3	82,4	95,3	0,95
БКК	7 сутки	$\leq 326,5$	71,2	63,4	52,4	79,2	0,71
	14 сутки	$\leq 378,3$	73,4	88,1	67,3	90,6	0,82
KL-6 + БКК	7 сутки		100	95,7	100	100	0,92
	14 сутки		100	96,2	100	100	0,97

- Martinez, M. Palacios-Sanchez, D. Delgado-Franco, [et al.] // Cellular Physiology and Biochemistry. – 2012. – V. 29. – № 5-6. – P. 753–760.
9. Singh, G. Clara cells and Clara cell 10 kD protein (CC10) / G. Singh, S.L. Katyal // Am J Respir Cell Mol Biol. – 2007. – V. 17. – P. 141–143.
10. Broeckaert, F. Clara cell secretory protein (CC16): characteristics and perspectives as lung peripheral biomarker / F. Broeckaert, A. Bernard // Clinical and Experimental Allergy. – 2000. – V. 30. – № 4. – P. 469–475.
11. Clara cell secretory protein (CC16): features as a peripheral lung biomarker / F. Broeckaert, A. Clippe, B. Knoop, [et al.] // Annals of the New York Academy of Sciences. – 2000. – V. 923. – P. 68–77.
12. The safety, pharmacokinetics, and antiinflammatory effects of intratracheal re-combinant human Clara cell protein in premature infants with respiratory distress syndrome / C. R. Levine, I.H. Gewolb, K. Allen, [et al.] // Pediatr Res. – 2005. – V. 58. – P. 15–21.
13. Clara cell secretory protein oxidation and expression in premature infants who develop bronchopulmonary dysplasia / P.L. Ramsay, F.J. DeMayo, S.E. Hegemier, [et al.] // Am J Respir Crit Care Med. – 2001. – V. 164. – P. 155–161.
14. Clara cell protein (CC16), a marker of lung epithelial injury, is decreased in plasma and pulmonary edema fluid from patients with acute lung injury / J.A. Kropski, R.D. Fremont, C.S. Calfee, [et al.] // Chest. – 2009. – V. 135. – P. 1440–1447.
15. Lindahl, M. Demonstration of different forms of the anti-inflammatory proteins lipocortin-1 and Clara cell protein-16 in human nasal and bronchoalveolar lavage fluids / M. Lindahl, J. Svartz, C. Tagesson // Electrophoresis. – 1999. – V. 20. – P. 881–890.
16. Bronchoalveolar lavage in children / J. de Blic, F. Midulla, A. Barbato, [et al.] // Eur Respir J. – 2000. – V. 15. – P. 217–231.
17. Журавлева, Л.Н. Прогностическое и диагностическое значение уровня белка клеток клара при бронхолегочной дисплазии у недоношенных новорожденных / Л.Н. Журавлева, В.И. Новикова // Журнал Гродненского медицинского университета. – 2020. – Т. 18. – № 3. – С. 304–308.
18. Неонатология – национальное руководство / под ред. академика РАМН проф. Н.Н. Володина. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2008. – 749 с.

L. N. Zhuravleva

Educational Institution "Vitebsk State Order of Peoples' Friendship Medical University"

PROGNOSTIC VALUE OF CLARA CELL PROTEIN (CC16) AND KL-6 FOR THE DEVELOPMENT OF BRONCHOPULMONARY DYSPLASIA IN PREMATURE INFANTS

Abstract

Pathology of the respiratory system is one of the main causes of high morbidity among infants. The aim of our study was to determine serum levels of CC16 and KL-6 in preterm infants with congenital pneumonia who were subsequently diagnosed with BPD. This prospective cohort study was conducted in 2019–2021 among preterm infants with congenital pneumonia who subsequently developed bronchopulmonary dysplasia. We determined the levels of KL-6 and CC16 in the blood serum on the 7th and 14th day of life. 78 premature babies were examined. BPD was detected in 25 of these children. Serum KL-6 concentration was elevated in children with BPD both at day 7 and day 14 of life compared to children without BPD, while serum CC16 concentration was lower. Both on the 7th day of life and on the 14th day of life, the predictive value of the KL-6 level exceeded the CC16 (AUC at day 7 0.92 compare with 0.71, $P=0.03$; at day 14 - 0.95 and 0.82, respectively, $P=0.05$). But the combination of these markers further increased the predictive sensitivity of the method. The level of KL-6 in the blood serum of more than 87.1 ng/ml on the 14th day of life in preterm infants predicts the development of BPD. CC16 has less predictive value, but the combined use of KL-6 and CC16 has even greater predictive value for the diagnosis of BPD.

Key words: newborns, bronchopulmonary dysplasia, congenital pneumonia, premature babies, Clara cell protein, CC16, KL-6.

Л.В. Гутикова, Ю.В. Кухарчик, А.В. Шульга

УО «Гродненский государственный медицинский университет»

ПАТОГЕНЕТИЧЕСКАЯ РОЛЬ РЕЦЕПТОРНОГО ПРОФИЛЯ СТЕРОИДНОЙ АКТИВНОСТИ И МАРКЕРА ПРОЛИФЕРАЦИИ В РАЗВИТИИ РЕЦИДИВА МИОМЫ МАТКИ У ЖЕНЩИН РЕПРОДУКТИВНОГО ВОЗРАСТА ПОСЛЕ МИОМЭКТОМИИ

Реферат

Введение. В Республике Беларусь миома матки (ММ) встречается приблизительно у трети женщин репродуктивного возраста и является одной из причин бесплодия. Патогенез развития рецидива этой патологии после органосохраняющего лечения до сих пор является предметом дискуссий, что существенным образом затрудняет подходы к лечению. В настоящее время активно обсуждается роль пролиферативной и стероидной активности миоматозных узлов в развитии повторных эпизодов заболевания.

Цель исследования: изучить характер экспрессии маркера пролиферации и рецепторный профиль стероидной активности в зависимости от гистологических типов рецидивирующей ММ у женщин репродуктивного возраста.

Материалы и методы. Обследовано 27 женщин репродуктивного возраста с ММ, которым была выполнена консервативная миомэктомия: основная группа (n=9) с рецидивом ММ, группа сравнения (n=18), у которых миомэктомия проведена впервые. Иммуногистохимическое (ИГХ) исследование проводили по стандартной методике с помощью двойных антител с предварительной депарафинизацией и демаскировкой антигенов. Использовали моноклональные антитела к рецепторам эстрогена- α , прогестерона, ядерному антигену пролиферирующих клеток Ki-67 (LabVision, США).

Заключение. При гистологическом исследовании миоматозных узлов в группе сравнения наиболее часто (в 72,2 % случаев) обнаружен типичный вариант лейомиомы с хорошо выраженной, иногда гиалинизированной стромой. В основной группе пациенток превалировал клеточный вариант строения опухоли (75 %). Для типичного варианта строения опухоли более характерным оказалось бессимптомное или малосимптомное течение в большинстве случаев, небольшие размеры на фоне преобладания солитарных узлов и медленная скорость роста. Клеточная лейомиома имела более выраженную симптоматику и характеризовалась нарушениями менструального цикла и маточными кровотечениями, приводящими к анемизации женщин (более половины всех наблюдений), чаще отмечался быстрый рост более крупного из множественных узлов. При рецидивирующей ММ солитарный тип роста миоматозного узла наблюдался реже, чем в группе сравнения – 44,4 % случаев против 55,6 %. Показатель экспрессии маркера пролиферации при рецидиве ММ превышал соответствующие значения в группе сравнения при солитарном типе роста узла в 4,3 раз, при множественных узлах – в 6,3 раз. В группе с рецидивом ММ отмечалось достоверное снижение экспрессии рецепторов эстрогена- α при солитарном и при множественном типе роста узла. При этом уровень экспрессии прогестероновых рецепторов оставался сохраненным или даже повышенным. Таким образом, показатели экспрессии маркеров пролиферации в сопоставлении с гистологическими характеристиками лейомиомы позволяют прогнозировать рецидив миоматозного роста после органосохраняющих вмешательств.

Ключевые слова: миома матки, рецидив миоматозного роста, иммуногистохимия, эстрогеновые рецепторы, прогестероновые рецепторы, маркер пролиферации.

Адреса для корреспонденции:

Л. В. Гутикова, моб. тел.: +375 (29) 36-21-888, e-mail: klam4@mail.ru

Ю. В. Кухарчик, моб. тел.: +375 (29) 78-86-617, e-mail: juliakukharchik@mail.ru

Введение

Наиболее распространенным доброкачественным опухолевым процессом у женщин репродуктивного возраста является миома матки (ММ) [1-3]. Она занимает второе место в структуре гинекологических заболеваний. Частота этой патологии составляет от 20 до 40 % в популяции, однако данный показатель продолжает неуклонно расти, что свидетельствует о снижении возрастного порога женщин с этим заболеванием. Так, эпидемиологические данные последних лет свидетельствуют о том, что распространенность ММ среди женщин фертильного возраста достигает 70 % [4].

У каждой третьей пациентки репродуктивного возраста, прооперированной по поводу ММ, наблюдается рецидив заболевания, что влечет за собой повторные оперативные вмешательства, зачастую органосохраняющие с выполнением гистерэктомии, и невозможность реализации репродуктивного потенциала [5, 6].

В связи с высокой распространенностью ММ у женщин репродуктивного возраста и негативным влиянием на репродуктивное здоровье одной из приоритетных задач специалистов является сохранение матки и поиск объективных критериев ее рецидивирования [6].

Ввиду того, что причины манифестации ММ разнообразны, данный вопрос по-прежнему остается дискуссионным. По мнению большинства исследователей, возникновение рецидива ММ имеет многофакторную природу и представляет собой сочетание факторов средовых и генетически опосредованных [7, 8]. К таким факторам, которые способствуют развитию и рецидивированию ММ, относят: генетические полиморфизмы, инвазивные вмешательства на матке, хронические воспалительные заболевания женской репродуктивной системы, эндокринопатии, эндометриоз, ожирение, дефицит витаминов, минералов и микроэлементов [2-4].

В настоящее время активно обсуждается роль пролиферативной и стероидной активности миоматозных узлов в развитии повторных эпизодов заболевания [9, 10]. Известно, что ММ разнообразна по морфологической структуре и молекулярно-биологическим особенностям [11, 12].

Доказано, что именно молекулярно-биологические характеристики опухоли определяют пролиферативный потенциал растущего узла ММ [13-15]. Поэтому поиск предикторов рецидива ММ после органосохраняющего лечения в реальной клинической практике должен быть сосредоточен на изучении патогистологических результатов с использовани-

ем дополнительных иммуногистохимических или молекулярно-биологических методов исследований [9, 11, 14].

Цель исследования: изучить характер экспрессии маркера пролиферации и рецепторный профиль стероидной активности в зависимости от гистологических типов рецидивирующей миомы матки у женщин репродуктивного возраста.

Материал и методы

Проведено обследование 27 женщин репродуктивного возраста с ММ, которым на базе УЗ «Гродненский областной клинический перинатальный центр» была выполнена консервативная миомэктомия в 2015–2018 годах. Первую (основную) группу составили 9 пациенток, имевших в анамнезе миомэктомию, вторую (группу сравнения) – 18 женщин, у которых миомэктомия проведена впервые.

Критерии включения пациенток в исследование: наличие ММ субсерозной, интерстициальной и субсерозно-интерстициальной локализации, впервые выявленной или рецидивирующей после органосохраняющих оперативных вмешательств.

Критерии невключения пациенток в исследование: хронические экстрагенитальные заболевания в стадии декомпенсации, острые или хронические инфекционные и воспалительные заболевания в стадии обострения, эндометриоз.

Все обследованные женщины были сопоставимы по возрасту ($p > 0,05$). Средний возраст пациенток в основной группе составил $36,2 \pm 3,7$ лет, в группе сравнения – $35,1 \pm 2,9$ лет.

Период наблюдения по поводу впервые выявленной ММ находился в пределах от 2 до 12 лет и в среднем составил – 5,1 лет. Срок, в течение которого наблюдали рецидив ММ, колебался в среднем от 3 до 10 лет и составил в среднем 4,7 лет.

Всем обследованным пациенткам проведено комплексное клинико-лабораторное обследование, включающее ультразвуковое исследование с доплерографией. Всем женщинам выполнена гистероскопия с гистологическим изучением соскоба слизистой оболочки матки для исключения злокачественного процесса эндометрия. Пациенткам обеих групп выполнена консервативная миомэктомия лапаротомным доступом.

Кусочки операционного материала фиксировали в 10 % растворе забуференного формалина, после проводки срезы окрашивали гематоксилином и эозином, пикрофуксином по Ван-Гизону. Иммуногистохимическое (ИГХ) исследование про-

водили по стандартной методике с помощью двойных антител с предварительной депарафинизацией и демаскировкой антигенов 0,01 М-цитратным буфером с pH 6,0 в течение 15 мин при 97° С. Использовали моноклональные антитела к рецепторам эстрогена- α , прогестерона, ядерному антигену пролиферирующих клеток Ki-67 (LabVision, США). Для визуализации антигена использовали мультимерную безбиотиную систему детекции REVEAL с 3,3'-диаминобензидином (DAB) в качестве хромогена. Ядра клеток докрашивали гематоксилином Майера в течение 1 мин.

Пролиферативную активность опухоли оценивали путем подсчета количества DAB-окрашенных ядер с экспрессией Ki-67 по общепринятой формуле (в процентах). Проводили подсчет не менее 5 000 клеток в каждом случае. Результаты иммуногистохимических реакций оценивали в баллах (от 1 до 6) полуколичественным методом по проценту окрашенных клеток: 0 баллов – отсутствие окрашенных клеток, 1 балл – 5-10 %, 2 балла – 10-20 %, 4 балла – 20-40 %, 6 баллов – более 40 % положительных клеток.

Для статистического анализа данных использовали непараметрический U-критерий Манна-Уитни (Mann-Whitney U-test) для независимых групп и критерий Wilcoxon для зависимых групп.

Результаты и обсуждение

По нашим данным, в группе сравнения, то есть у женщин, которые впервые поступили на оперативное лечение, количество удаленных миоматозных узлов варьировало в пределах от 1 до 8, причем диаметр наибольшего узла составил 11 см. Размер матки, оцененный во время операции, в среднем составил $7,9 \pm 2,1$ см. Одиночный тип роста опухоли наблюдался у 10 (55,6 %) пациенток, размер узла составил в среднем $9,1 \pm 3,6$ см при величине матки 7-13 недель. Множественный рост опухоли обнаружен в 8 (44,4 %) случаях.

При гистологическом исследовании миоматозных узлов в группе сравнения наиболее часто (в 72,2 % случаев) обнаружен типичный вариант лейомиомы с хорошо выраженной, иногда гиалинизированной стромой. При этом клеточный тип лейомиомы верифицирован у 3 женщин (16,6 %), эпителиоидная опухоль и митотически активная миома выявлена – по одному наблюдению (11,1 %).

В основной группе пациенток (после проведенного вмешательства по поводу ММ в анамнезе) превалировал клеточный вариант строения опухоли (75 %), в остальных случаях констатировали типичную лейомиому.

При рецидивирующей ММ солитарный тип роста миоматозного узла наблюдался реже, чем в группе сравнения – в 44,4 % случаев против 55,6 %. При этом диаметр узла составил в среднем – $6,7 \pm 1,4$ см. В основной группе диаметр наиболее крупного узла составил $7,5 \pm 2,2$ см при вариабельности размера от 3 до 9 см. Следует отметить, что количество множественных узлов к моменту повторной миомэктомии не превышало трех.

Наши исследования показали варьирование особенностей клинического течения различных типов ММ, а именно: для типичного варианта строения опухоли более характерным оказалось бессимптомное или малосимптомное течение в большинстве случаев, небольшие размеры на фоне преобладания солитарных узлов и медленная скорость роста. В свою очередь, клеточная лейомиома имела более выраженную симптоматику и характеризовалась нарушениями менструального цикла и маточными кровотечениями, приводящими к анемизации женщин (более половины всех наблюдений), чаще отмечался быстрый рост более крупного из множественных узлов.

На основании проведенного иммуногистохимического исследования обнаружено, что пролиферативная активность ММ выражена в большей степени при рецидиве после оперативного вмешательства. При этом показатель экспрессии маркера пролиферации в данной группе женщин превышал соответствующие значения в группе сравнения при солитарном типе роста узла в 4,3 раз, при множественных узлах – в 6,3 раз (табл. 1).

По нашим данным, экспрессия половых гормонов в сравниваемых группах не показала существенных различий в зависимости от критерия множественного роста опухоли. Мы выявили, что во всех наблюдениях интенсивность реакции носила умеренный или выраженный характер с большой долей DAB-позитивно окрашенных ядер. Тем не менее, в группе с рецидивом ММ отмечалось достоверное снижение экспрессии рецепторов эстрогена- α при солитарном и при множественном типе роста узла. При этом уровень экспрессии прогестероновых рецепторов оставался сохраненным или даже повышенным.

Полученные нами результаты согласуются с данными литературы, свидетельствующими о том, что в инициации каскада молекулярно-генетических нарушений, способствующих развитию ММ, ведущую роль играет прогестерон [8, 10]. В свою очередь, эстрогенному гормону, который ранее воспринимали в качестве центрального звена патогенеза темпов роста миоматозных узлов, на современном этапе отводят только роль кофактора, выступающего аго-

Таблица 1. Экспрессия маркера пролиферации и рецепторов половых стероидных гормонов при различных типах роста миоматозного узла

Показатель	Рецидивирующая ММ (1 группа, n=9)		Впервые выявленная ММ (2 группа, n=18)	
	Солитарный рост (n=10)	Множественный рост (n=8)	Солитарный рост (n=4)	Множественный рост (n=5)
Уровень экспрессии Ki-67, %	0,004±0,0006	0,003±0,0009	0,017±0,003*	0,019±0,002*
Уровень экспрессии эстрогена-α, TS, баллы	7,22±0,3	7,63±0,5	6,13±0,2*	5,96±0,3*
Уровень экспрессии прогестерона, TS, баллы	7,01±0,3	7,12±0,2	7,21±0,5	7,32±0,4

* p≤0,05 по сравнению с соответствующим типом роста узла в 1 группе

нистом и способного усиливать прогестероновую активность [1, 2].

Мы полагаем, что сниженная экспрессия эстрогенов у женщин с рецидивирующей ММ может быть следствием ранее проводимой гормональной терапии, например, блокаторами гонадотропинов.

Вместе с этим, невысокий уровень пролиферативной активности миоматозной ткани можно объяснить доброкачественным характером опухолей. Тем не менее, достаточно логичным представляется возрастание экспрессии половых стероидов при быстром росте ММ, а также клеточном и митотически активном ее типе – преимущественная концентрация в зонах роста, определяемых вокруг сосудов.

По нашим данным, не только количественно, но и качественно варьировало изменение стромы лейомиомы с возрастанием гипертрофии миоцитов и пролиферации элементов. Так, при гистологическом типе простой ММ наименее выраженная пролиферация лейомиоцитов имела место при простом типе опухоли, рост которой преимущественно происходил за счет клеточной гипертрофии.

Также прогнозируемой оказалась выраженность экспрессии маркера пролиферации Ki-67 в зависимости от гистологического типа ММ: наиболее низкая была обнаружена нами при простой опухоли и возрастала до средних значений при клеточном типе. Кроме того, в образцах простой лейомиомы зрелые коллагеновые волокна со вторичными изменениями в фибробластах демонстрировали сокращение количества, а также нарушение соотношения коллагена I и III типов, и при избыточном строомообразовании характеризовали клеточный тип ММ.

Мы выявили, что прогрессивный рост размеров митотически активной лейомиомы характеризовался повышенной экспрессией рецепторов эстрогенов и прогестерона и высоким индексом пролиферации Ki-67, сопровождаясь гипертрофией миоцитов, которая была максимальной в периваскулярных зонах роста на фоне избыточного строомообразования.

Выводы

Таким образом, гистологические типы миомы матки реализуются за счет разной стероидной и пролиферативной активности и проявляются в морфогенетически неоднородных стромально-паренхиматозных взаимоотношениях. Иммуногистохимические исследования показали, что экспрессия маркеров пролиферации и рецепторов стероидных гормонов коррелирует с гистологическими характеристиками лейомиомы, что позволяет прогнозировать рецидив роста миоматозного узла после миомэктомии.

Список литературы

1. Буянова, С. Н. Современные аспекты роста миомы матки / С. Н. Буянова, Н. В. Юдина, С. А. Гукасян // Российский вестник акушера-гинеколога. – 2012. – № 12 (4). – С. 42-48.
2. Ищенко, А. И. Миома матки: этиология, патогенез, диагностика, лечение / А. И. Ищенко, М. А. Ботвин, В. И. Ланчинский. – М., 2010. – 244 с.
3. Киселев, В. И. Гиперпластические процессы органов женской репродуктивной системы: теория и практика / В. И. Киселев, И. С. Сидорова, А. Л. Унанян. – М., 2011. – 467 с.
4. Сидорова, И. С. Современное состояние вопроса о патогенезе, клинике, диагностике и лечении миомы матки у женщин репродуктивного возраста / И. С. Сидорова, А. Л. Унанян, М. Б. Агеев [и др.] // Акушерство. Гинекология. Репродукция. – 2012. – Т. 6, № 4. – С. 18-21.
5. Штох, Е. А. Миома матки. Современное представление о патогенезе и факторах риска / Е. А. Штох, В. Б. Цхай // Сибирское медицинское обозрение. – 2015. – № 1. – С. 22-27.
6. Тихомиров, А. Л. Миома, патогенетическое обоснование органосохраняющего лечения / А. Л. Tihomirov. – М., 2013. – 319 с.
7. Chabbert-Buffet, N. Fibroid growth and medical options

- for treatment / N. Chabbert-Buffet N., Esber, P. Bouchard // *Fertil. Steril.* – 2014. – Vol. 102, № 3. – P. 630-639.
8. Commandeur, A.E. Epidemiological and genetic clues for molecular mechanisms involved in uterine leiomyoma development and growth / A.E. Commandeur, A.K. Styer, J.M. Teixeira // *Hum. Reprod. Update.* – 2015. – Vol. 21, № 5 – P. 593-615.
 9. Azimpouran, M. Immunohistochemical profile of uterine leiomyomas; a comparison between different subtypes / M. Azimpouran, S. Vazifekhab, F. Moslemi [et al.] // *Niger. Med. J.* – 2016 – Vol. 57, № 1. – P. 4-8.
 10. Kim, J.J. The role of progesterone signaling in the pathogenesis of uterine leiomyoma / J.J. Kim, E.C. Sefton // *Mol. Cell. Endocrinol.* – 2012. – Vol. 25, № 358 (2). – P. 223-231.
 11. Петров, С.В. Руководство по иммуногистохимической диагностике опухолей человека / С.В. Петров, Н.Т. Райхлин. – Казань, 2004. – 452 с.
 12. Plewka, A. Processes of apoptosis and cell proliferation in uterine myomas originating from reproductive and perimenopausal women / A. Plewka, D. Plewka, P. Madej [et al.] // *Folia Histochem. Cytobiol.* – 2011. – Vol. 49, № 3. – P. 398-404.
 13. Taylor, D.K. Recent scientific advances in leiomyoma (uterine fibroids) research facilitates better understanding and management / D.K. Taylor, K. Holthouser, J.H. Segars, P. C. Leppert // *F1000Res.* – 2015. – Vol. 6, № 4. – P. 183.
 14. Khan, A.T. Uterine fibroids: current perspectives / A.T. Khan, M. Shehmar, J. K. Gupta. // *Int J Womens Health.* – 2014. – Vol. 6. – P. 95-114.
 15. Радзинский, В.Е. Миома матки: проблемы и перспективы начала века / В.Е. Радзинский, М.П. Архипова // *Медицинский совет.* – 2014. – № 9. – С. 30-33.

L.V. Gutikova, Yu.V. Kukharchyk, A.V. Shulga

Educational Institution "Grodno State Medical University"

PATHOGENETIC ROLE OF THE STEROID ACTIVITY RECEPTOR PROFILE AND PROLIFERATION MARKER IN THE DEVELOPMENT OF RECURRENT UTERINE FIBROIDS IN WOMEN OF REPRODUCTIVE AGE AFTER MYOMECTOMY

Abstract

Introduction: In the Republic of Belarus, uterine fibroids (MM) occur in about a third of women of reproductive age and are one of the causes of infertility. The pathogenesis of the recurrence of this pathology after organ-preserving treatment is still the subject of discussion, which significantly complicates treatment approaches. Currently, the role of proliferative and steroid activity of myomatous nodes in the development of repeated episodes of the disease is being actively discussed. The aim of the study was to study the nature of the expression of the proliferation marker and the receptor profile of steroid activity depending on the histological types of recurrent MM in women of reproductive age.

Materials and methods. 27 women of reproductive age with MM who underwent conservative myomectomy were examined: the main group (n=9) with MM recurrence, the comparison group (n=18) in whom myomectomy was performed for the first time. The immunohistochemical (IHC) study was carried out according to the standard method using double antibodies with preliminary dewaxing and unmasking of antigens. Monoclonal antibodies to estrogen- α , progesterone receptors, nuclear antigen of proliferating cells Ki-67 (LabVision, USA) were used.

Conclusion: Histological examination of myomatous nodes in the comparison group most often (in 72.2% of cases) revealed a typical variant of leiomyoma with a well-expressed, sometimes hyalinized stroma. In the main group of patients, the cellular variant of the tumor structure prevailed (75%). For a typical variant of the tumor structure, asymptomatic or low-symptomatic course in most cases, small size against the background of the predominance of solitary nodes and slow growth rate turned out to be more characteristic. Cellular leiomyoma had more pronounced symptoms and was characterized by menstrual irregularities and uterine bleeding, leading to anemia in women (more than half of all observations), rapid growth of the larger of the multiple nodes was more often noted. With recurrent MM, the solitary type of myomatous node growth was observed less frequently than in the comparison group – in 44.4% of cases versus 55.6%. The expression index of the proliferation marker with MM recurrence exceeded the corresponding values in the comparison group with a solitary type of node growth by 4.3 times, with multiple nodes – by 6.3 times. In the group with MM recurrence, there was a significant decrease in the expression of estrogen- α receptors in solitary and multiple node growth types. At the same time, the expression level of progesterone receptors remained preserved or even elevated. Thus, the expression of proliferation markers in comparison with the histological characteristics of leiomyoma allows predicting the recurrence of myomatous growth after organ-preserving interventions.

Key words: *uterine fibroids, recurrence of myomatous growth, immunohistochemistry, estrogen receptors, progesterone receptors, proliferation marker.*

С.Д. Яворская, Н.С. Долгова, К.В. Дмитриенко, Н.И. Фадеева
ФГБОУ ВО «Алтайский государственный медицинский университет»

МАЛОВЕСНЫЙ ДОНОШЕННЫЙ ПЛОД: ПРЕДИКЦИЯ ФОРМИРОВАНИЯ И РОЖДЕНИЯ

Реферат

Проведен ретроспективный сравнительный анализ данных 380 обменно-уведомительных карт беременных и родильниц, историй родов и карт новорожденных (основная группа 280 беременных, родивших маловесных доношенных плодов, группа сравнения – 100 матерей, родивших нормовесных новорожденных). Установлены наиболее значимые материнские факторы риска и гравидарные предикторы формирования и рождения маловесного плода. Создана математическая модель прогнозирования, применение которой позволяет с чувствительностью 90 % и специфичностью 71 % в сроки 30–34 недели и/или перед родами предсказать рождение маловесного плода.

Ключевые слова: маловесный плод, факторы риска, предикторы, математическая модель.

Актуальность

Рождаемость является одним из важных показателей благополучия любой страны. В России в последние годы наметилась тенденция к снижению данного показателя [1]. В акушерской практике, кроме показателя числа рождения новорожденных, важным являются и показатели перинатальной и младенческой смертности и заболеваемости, т. е. качество рожденных детей [2].

Общеизвестно, что масса тела при рождении является одной из основных антропометрических характеристик новорожденных. Рядом исследований установлено, что низкая масса тела при рождении имеет прямую корреляционную связь с последующими перинатальными осложнениями, включая неонатальную заболеваемость и смертность с момента рождения и на протяжении всей жизни человека [3].

В экономически развитых странах доля маловесных к сроку гестации новорожденных составляет 3–10 % от всех родов, в странах с низким и средним уровнем дохода – до 25 % и не имеет тенденции к снижению [4].

Маловесный плод – это гетерогенная группа новорожденных, которую условно можно разделить на новорожденных с задержкой роста плода (ЗРП)

и малыми для гестационного возраста (МГВ) [5]. В ряде случаев малый вес при рождении обусловлен генетикой (40 %) и рассматривается как вариант нормы, и эти новорожденные менее подвержены риску перинатальной заболеваемости и смертности, не требуют особого постнатального ухода [6]. Однако у большинства (60 %) малых для гестационного возраста плодов маловесность – это результат неблагоприятного влияния различных эпигенетических факторов, и такие новорожденные составляют группу повышенного риска по перинатальной заболеваемости и смертности, неблагоприятным долгосрочным исходам в виде раннего развития сердечно-сосудистых заболеваний и/или задержке когнитивного развития [7].

Ведение беременных в большинстве стран мира тщательно контролируется, но, несмотря на это, предикция и антенатальная диагностика формирования и рождения маловесных плодов остается на достаточно низком уровне [8]. В свою очередь, недооценка внутриутробного состояния таких плодов приводит к неадекватной акушерской и неонатологической тактике, способствует постнатальному прогрессированию церебральной дисфункции гипоксически-ишемического генеза и ухудшению психосоматического здоровья маловесных новорожденных в последующие годы жизни [9].

Адреса для корреспонденции:

С.Д. Яворская, тел.: +7 (962) 79-27-942, e-mail: L2001@bk.ru, ORCID: 0000-0001-6362-5700.

Н.С. Долгова, тел.: +7 (913) 25-51-432, e-mail: dolgovans@yandex.ru, ORCID 000-0002-3646-6596

К.В. Дмитриенко, тел.: +7 (962) 81-01-752, e-mail: tishovakseni@mail.ru, ORCID 0000-0003-0886-4471

Н.И. Фадеева, e-mail: nat2fad@hatmail.com, ORCID 0000-0002-9930-2062

Цель исследования

Определить наиболее значимые материнские факторы риска и ультразвуковые предикторы формирования и рождения маловесного плода при доношенном сроке беременности.

Материалы и методы

Проведен ретроспективный сравнительный анализ данных 380 обменно-уведомительных карт беременных и родильниц, историй родов и карт новорожденных. Первую (основную) группу составили 280 матерей, родивших доношенных новорожденных, с массой тела при рождении в интервале 3–10 перцентиль, длиной тела больше 10 перцентилей и отсутствием нарушения кровообращения в плодово-плацентарном комплексе в 3 триместре (шифр МКБ - P05.0); вторую группу (сравнения) – 100 матерей, родивших доношенных новорожденных, антропометрические данные которых соответствовали их гестационному сроку (масса/длина в интервале 10–90 перцентиль). Предварительно была разработана карта, состоящая из 260 прогностических факторов, которая была условно разделена на 4 блока: социально-биологический, соматический, гинекологический и акушерский анамнез.

Критерии включения: родители европеоидной расы, срочные роды одним плодом, информированное согласие матерей.

Критерии исключения: снижение ОЖ/ПМП у плода <3 перцентилей, тяжелая ЭГП и/или преэклампсия у матери, наличие пороков развития плода, многоплодие, нарушения плодово-плацентарного кровотока при 3-м скрининге УЗИ и/или накануне родов, срок беременности меньше 37 недель, доношенные новорожденные с травматическим, инфекционным и метаболическим поражением ЦНС; дети с генетической патологией, отсутствие информированного согласия матерей.

Все полученные данные были разделены на качественные и количественные показатели. Качественные показатели были представлены в абсолютных значениях и в долях (процентах) и оценивались с помощью критерия хи-квадрат (Chi-square). Количественные показатели, при ненормальном распределении рассчитывались с помощью критерия Манна-Уитни (Mann-Whitney U-test); при нормальном распределении с помощью критерия Стьюдента (t-test). С целью оценки риска формирования и рождения маловесного плода при доношенном сроке беременности использовали признак отношения шансов (Odds ratio, ОШ). Для опре-

деления силы связи между признаками вычисляли 95 % доверительный интервал (95 % ДИ) для ОШ. Наиболее значимые факторы и предикторы были определены методом многомерного регрессионного анализа. Вклад отдельных факторов и предикторов отражался величиной статистики Вальда (Wald chi-square), а также величиной стандартизованного коэффициента регрессии (Estimate).

Уровень значимости для всех статистических данных принимался как $p < 0,05$. Статистическая обработка и анализ данных проведены на персональном компьютере с помощью программы SigmaPlot 12.5 (Systat Software, 2011).

Результаты исследования и их обсуждение

Все пациентки, включенные в исследование, имели оптимальный для деторождения возраст, однако средний возраст матерей, родивших доношенных маловесных новорожденных, был значительно меньше, чем у матерей, родивших новорожденных с нормальными антропометрическими параметрами ($27,4 \pm 0,62$ и $29,5 \pm 1,12$ лет; $p < 0,001$). При оценке данных социально-экономического статуса установлено, что при равных долях учащихся (5,4 и 5,0 %; $p = 0,902$), домохозяйек (26,0 и 19,0 %; $p = 0,15$) и лиц рабочей профессии (14,6 и 7,0 %; $p = 0,072$), доля служащих была несколько выше в группе пациенток, родивших новорожденных с нормальными антропометрическими показателями (53,9 и 69,0 %; $p = 0,012$).

После проведения сравнительного анализа из 260 изучаемых параметров был выделен ряд наиболее значимых факторов риска (табл. 1) и антенатальных предикторов ($\text{ОШ} \geq 2$) (табл. 2) формирования и рождения малого для гестационного возраста доношенного новорожденного.

Многие факторы являются общеизвестными, отражены в литературе и действующих протоколах [5], но 5 факторов: внебрачная рождаемость, узкий таз, преждевременные роды в анамнезе, анемия со второго триместра беременности, вульвовагиниты в период гестации являются новыми, впервые нами установленными. Выделение женщин, имеющих вышеуказанные факторы риска, в группу риска делает возможным проведение активной прегравидарной подготовки, в ходе которой возможно нивелировать управляемые факторы риска: интергестационный интервал менее 3 лет ($\text{ОШ} 3,74$), дефицит веса ($\text{ОШ} 11,97$), наличие эндокринной патологии ($\text{ОШ} 5,8$), табакокурение ($\text{ОШ} 9,39$), а затем составить персонализированную программу антенаталь-

Таблица 1. Прегравидарные и гравидарные факторы риска формирования и рождения маловесного плода при доношенном сроке беременности

Факторы риска	ОШ	ДИ	P
Прегравидарные			
Неуправляемые			
Первобеременные	2,0	1,24-3,24	0,006
Первые роды	2,75	1,69-4,33	<0,001
Преждевременные роды в анамнезе	10,4	2,48-43,59	<0,001
Внебрачное рождение	2,58	1,53-4,35	<0,001
Узкий таз	21,7	5,2-90,1	<0,001
Управляемые			
Интергестационный интервал менее 3-х лет	3,7	2,26-6,2	<0,001
Дефицит веса	11,97	2,86-50,087	<0,001
Наличие эндокринной патологии	5,8	2,71-12,47	<0,001
Табакокурение	9,39	2,87-30,63	<0,001
Гравидарные			
Железодефицитная анемия во 2-м триместре	7,6	1,0-57,5	0,04
Вульвовагиниты в период гестации	2,2	1,35-3,6	0,002

Таблица 2. Гравидарные предикторы формирования и рождения маловесного плода при доношенном сроке беременности

Предикторы	ОШ	ДИ	P
1 триместр			
Различия между менструальным сроком и КТР на 5 и более дней	14,61	1,975-108,0	<0,001
Низкая концентрация РАРР-А	2,82	1,34-5,9	0,007
2 триместр			
н/к в маточных артериях	2,73	1,493-4,99	<0,001
Краевая плацентация	9,7	1,298-72,6	0,014
3 триместр			
Недостаточный прирост ВДМ по гравидограмме	20,4	2,7-150,5	<0,001
Маловодие по УЗИ	9,63	2,29-40,46	<0,001
Кальциноз плаценты по УЗИ в 32-34 недели	3,129	1,78-5,49	<0,001

ного ухода, нацеленную на выявление предикторов формирования и рождения маловесного плода, раннее выявление и коррекцию гравидарных факторов риска (анемии (ОШ 7,615) вульвовагинитов (ОШ 2,2), что возможно позволит снизить частоту рождения маловесных плодов, улучшить перинатальные исходы в данной группе пациенток.

В ходе оценки лабораторных и ультразвуковых данных, полученных при проведении пренатальных скринингов, нами был установлен ряд гравидарных маркеров (предикторов) формирования маловесного плода: различия между менструальным сроком гестации и данными КТР на 5 и более дней (12,6 и 1,0 %; $p=0,001$), сниженные показатели РАРР-А ($2,076 \pm 0,2$ и $3,04 \pm 0,43$ мМЕД/мл; $p < 0,001$) – при первом пренатальном скрининге; краевая плацентация (8,9 и 1,0 %; $p=0,014$), нарушения кровообращения в маточных артериях (32,5 и 15,0 %; $p < 0,001$) – при втором пренатальном скрининге; в третьем триместре беременности и накануне родов – маловодие (18,6 и 2,0 %; $p < 0,001$) / (12,0 и 1,0 %; $p=0,002$), выраженный кальциноз плаценты (40,7 и 18 %; $p < 0,001$) / (24,3 и 1,0 %; $p=0,001$). Кроме

низкой концентрации РАРР-А, другие предикторы в научной литературе ранее не указаны.

Аntenатальная предикция рождения маловесного к сроку гестации плода на сегодняшний день во всем мире остается на достаточно низком уровне [10]. На наш взгляд, самым интересным, новым предиктором формирования маловесного плода, имеющим большую прогностическую значимость (ОШ 14,61), явилось определение различий между менструальным сроком гестации и данными КТР (12,6 и 1,0 %; $p=0,001$). Принято считать, что показатель КТР в сроке 11–13,6 недель определяет срок гестации. Однако наши данные сопоставимы с данными, полученными индийскими учеными, которые показали, что КТР в ранние сроки гестации является самым ранним и значимым предиктором потенциала роста формирующегося плода и, следовательно, веса новорожденных при рождении [11].

Необходимо отметить, что используемые в настоящее время методы диагностики роста плода (ВДМ, УЗИ) нацелены на диагностику ЗРП, их прогностическая значимость для предикции рождения маловесного плода крайне низка, и диагноз чаще всего

выставляется постнатально [12, 13]. По нашим данным предсказательная способность гравидограммы составила 17,1 %, ультразвуковой фетометрии перед родами 3,6 %. Следует отметить, что чувствительность метода ультразвуковой фетометрии для категории маловесных плодов при проведении УЗИ в 30–34 недели беременности, которое сегодня по нормативным документам проводится только пациенткам групп риска [2], была практически в 8 раз выше (27,9 %), чем перед родами (3,6 %), что согласуется с данными других ученых [14].

Известно, что регуляция роста и развития плода – это механизм слаженного взаимодействия между материнским организмом, плацентой и плодом [15]. При анализе ультразвукового исследования в 30–34 недели гестации установлено повышенное количество кальцинов (40,7 и 18,0 %; $p < 0,001$) у беременных, родивших маловесных детей, что было также подтверждено и при гистологическом исследовании последа.

Известно, что любой фактор, предиктор сам по себе имеет малую прогностическую ценность, как правило, для реализации любого события необходимо взаимодействие факторов и предикторов, и чем сильнее их связь, тем выше прогностическая значимость реализации события [16]. В ходе проведения многомерного регрессионного анализа наибольшую значимость показали только 10 факторов и предикторов, сочетание (коморбидность) которых с высокой вероятностью позволяет прогнозировать рождение маловесного новорожденного при доношенном сроке беременности: возраст матери, узкий таз, дефицит веса, табакокурение, вульвовагиниты в период гестации, уровень РАРР и КТР при первом пренатальном скрининге, наличие нарушений в маточных артериях при втором пренатальном скрининге, маловодие, кальциноз плаценты в 3 триместре и/или перед родами. С учетом этих показателей была составлена математическая модель прогнозирования риска рождения доношенного маловесного новорожденного, которая прошла клиническую апробацию, в ходе которой установлено, что данная модель имеет специфичность 71 % и чувствительность 90 % (Рис. 1).

Заключение

Таким образом, ранее выявление общеизвестных и установленных нами дополнительных факторов риска, на наш взгляд, позволит своевременно (на прегравидарном этапе либо в ранние сроки гестации) выделить пациентку в группу риска, своевременно нивелировать управляемые факторы

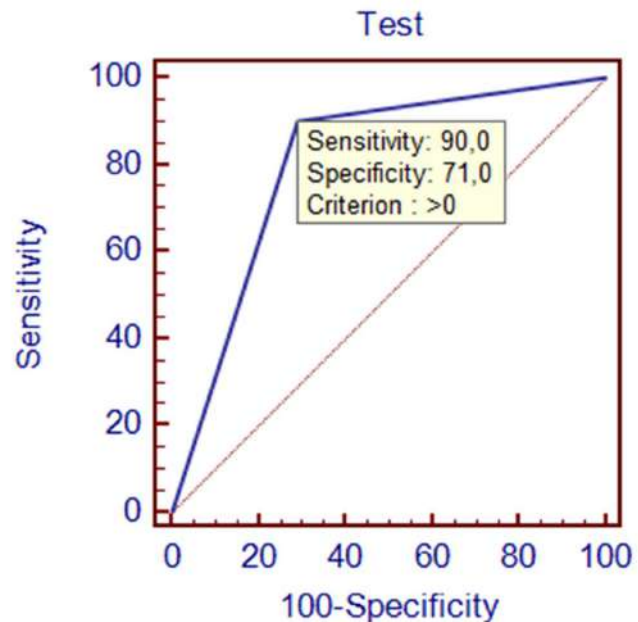


Рисунок 1. ROC-кривая для анализа качества алгоритма

риска, оптимизировать антенатальный уход и обеспечить активное выявление гравидарных предикторов формирования маловесности, включение в план антенатального наблюдения УЗИ в 30–34 недели гестации, что, возможно, позволит, снизить частоту рождения маловесных доношенных плодов или степень выраженности маловесности. Применение разработанной нами математической модели позволяет повысить процент антенатальной диагностики малого для гестационного возраста плода, вовремя направить таких пациенток в стационар 3 группы, где есть возможности более широкого диагностического и лечебного арсенала для ранней диагностики и коррекции постнатальных нарушений здоровья у маловесных новорожденных.

Список литературы

1. Оперативные данные // Официальный интернет-ресурс. – 2023. – Режим доступа <https://rosstat.gov.ru/folder/12781> (доступно на 13.04.23)
2. Приказ Минздрава России от 20.10.2020 N 1130н «Об утверждении Порядка оказания медицинской помощи по профилю акушерство и гинекология».
3. Kesavan, K. Intrauterine Growth Restriction: Postnatal Monitoring and Outcomes / K. Kesavan, S. U. Devaskar // *Pediatr. Clin. North. Am.* – 2019. – Vol. 66, N 2. – P. 403-423.
4. Джобава, Э.М. Фетальное программирование / Э.М. Джобава // *Акушерство и гинекология.* – 2018. – № 3. – С. 10-15.
5. Недостаточный рост плода, требующий предоставления медицинской помощи матери (задержка роста плода): клинические рекомендации / З.С. Ходжаева,

6. P. Г. Шмаков, Т. А. Ярыгина и др. – Москва, 2020. – 71 с.
6. Damhuis, S.E. Abnormal Fetal Growth: Small for Gestational Age, Fetal Growth Restriction, Large for Gestational Age: Definitions and Epidemiology/S.E. Damhuis, W. Ganzevoort, S. J. Gordijn // Obstet. Gynecol. Clin. North. Am. – 2021. – Vol. 48, N 2. – P. 267-279.
7. Fung, C. Short- and Long-Term Implications of Small for Gestational Age/C. Fung, E. Zinkhan//Obstet. Gynecol. Clin. North. Am. – 2021. – Vol. 48, N 2. – P. 311-323.
8. Antenatal detection of fetal growth restriction and risk of stillbirth: population-based case-control study/A. Ego, I. Monier, K. Skaare et al.//Ultra-sound Obstet. Gynecol. – 2020. – Vol. 55. – P. 613-620.
9. Low birth weight as a predictor of adverse health outcomes during adulthood in twins: a systematic review and meta-analysis/S. Hassan, S. Ja-hanfar, J. Inungu et al.//Syst. Rev. – 2021. – Vol.10. – P. 186.
10. Effect of the Growth Assessment Protocol on the Detection of Small for Gestational age fetus: process evaluation from the design cluster randomised trial/S. Relph, K. Coxon, M. C. Vieira et al.//Implement Sci. – 2022. – Vol.17, N 1. – P. 60.
11. Patel, S. A prospective Study on Correlation of First Trimester Crown-Rump Length With Birth Weight / S. Patel, A. Sarkar, K.A. Pushpalatha//Cureus. – 2022. – Vol.14, N 9. – e28781.
12. Perinatal and Neonatal Outcomes in Fetal Growth Restriction and Small for Gestational Age/C. Lubrano, E. Taricco, C. Coco et al. // J. Clin. Med. – 2022. – Vol. 11, N 10. – P. 2729.
13. Screening for small-for-gestational-age fetuses/D.N. Hansen, H.S. Odgaard, N. Ulbjerg et al.//Acta Obstet Gynecol. Scand. – 2020. – Vol. 99, N 4. – P. 503-509.
14. A prenatal standard for fetal weight improves the prenatal diagnosis of small for gestational age fetuses in pregnancies at increased risk / S. Visentin, A.P. Londero, I. Cataneo et al. // BMC Pregnancy Childbirth. – 2022. – Vol. 26, N 22 (1). – P. 254.
15. Baschat, A.A. Planning management and delivery of the growth restricted fetus/A.A. Baschat//Best. Pract. Res. Clin. Obstet. Gynaecol. – 2018. – Vol. 49. – P.53-65.
16. Трухачева, Н.В. Медицинская статистика: учебное пособие/Н.В. Трухачева. – Ростов н/Д., 2017. – 324 с.

S.D. Yavorskaya, N.S. Dolgova, K.V. Dmitriyenko, N.I. Fadeyeva

Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education "Altay State Medical University"

SMALL-FOR-GESTATIONAL AGE FETUS: FORMATION AND BIRTH PREDICTION

Abstract

The retrospective analysis of 380 cases was made (pregnancies, labor, neonates). The main group included 280 women with analyzing pregnancy, labor and postpartum period with small-for-gestational age term fetus and 100 cases with normal weight neonates. Main risk factors for mothers and gravid predictors were determined. Mathematical predictive model was created, the use of this model can predict the small-for-gestational age fetus birth with 90 % sensitivity and 71 % specificity in 30-34 gestational weeks or before the delivery.

Key words: small-for-gestational age fetus, risk factors, predictors, mathematical model.

В.А. Прилуцкая

УО «Белорусский государственный медицинский университет»

ДЕТИ ОТ МАТЕРЕЙ С САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 1 ТИПА: АЛГОРИТМЫ ДИАГНОСТИКИ И ПРОФИЛАКТИКИ

Реферат

Цель исследования – разработка алгоритмов прогнозирования и диагностики состояния здоровья доношенных новорожденных и детей грудного возраста от матерей с сахарным диабетом (СД) 1 типа, программы профилактики нарушений физического развития и метаболического дисбаланса. Обследовано 230 новорожденных с последующим катамнестическим наблюдением 54 детей в течение первого года жизни. Основная группа (группа 1, Гр1) – 135 новорожденных от матерей с СД 1 типа. Группа сравнения (Группа 2, Гр2) – 95 нормовесных детей от матерей без нарушений углеводного и жирового обмена. На основании монофакторного и многофакторного регрессионного анализа разработаны модели вероятности формирования макросомии, гипогликемии, дыхательных нарушений у детей от матерей с СД 1, и составлен алгоритм прогнозирования осложненного течения раннего неонатального периода. Установлено, что к одному году жизни дети от матерей с СД 1 типа по-прежнему характеризуются более высокими прямыми и производными показателями антропометрического статуса. МТ годовалых детей Гр1 составила 11,2 (10,3–11,7) кг против 10,1 (9,5–10,8) кг в Гр2, $p=0,002$. Z-score ИМТ значимо превышал показатель детей группы сравнения (0,91 (0,16–1,91) и 0,34 (-0,32–0,47), $p<0,001$). Разработан алгоритм диагностики состояния здоровья и профилактики метаболических нарушений у новорожденных и детей первого года жизни, рожденных матерями с СД 1 типа.

Ключевые слова: новорожденный, синдром ребенка от матери с сахарным диабетом, макросомия, факторы риска, дети грудного возраста, диагностика.

Введение

Сахарный диабет (СД) признан медико-социальной проблемой современного общества, затрагивая все возрастные группы населения всех континентов, в том числе и женщин фертильного возраста. Успехи современной эндокринологии (внедрение аналогов инсулина, систем непрерывного мониторинга глюкозы и введения инсулина, систематизация самоконтроля), службы охраны материнства и детства позволили снизить частоту развития осложнений, обеспечить эффективную детородную функцию женщинам с СД 1 типа, пролонгирование беременностей до возможности срочных родов и возможность лактации [1]. Однако риски неблагоприятных перинатальных исходов по-прежнему существенно выше. В последнее время наметился рост количества женщин с избыточной массой тела (МТ) на фоне СД 1 типа, что усугубляет течение беременности в связи с коморбидностью процесса. Беременность на фоне избыточной МТ и ожирения часто сопровождается гестационными осложнениями.

Риск макросомии остается высоким при беременности на фоне сахарного диабета 1 типа. Описана линейная зависимость между риском крупной МТ ребенка и гликированным гемоглобином (HbA1c) женщины, однако низкий диапазон HbA1c, характерный для современного уровня оказания медицинской помощи таким беременным, не изучался [2]. В литературе анализируется вклад прегравидарных соматометрических показателей, гестационного увеличения веса, способов инсулинотерапии, особенностей метаболических маркеров женщин с СД 1 типа в формировании диабетической макросомии и крупновесности [2, 3].

Дети от матерей с СД характеризуются более высокой неонатальной заболеваемостью. Таким пациентам требуются особые условия первичной и реанимационной помощи после рождения, мониторинг витальных функций, лабораторное обследование, у них статистически значимо чаще отмечаются гипогликемия, полицитемия, гипербилирубинемия, тяжелые респираторные нарушения, проблемы роста и развития, задержки психомоторного развития, инфекционно-воспалительные заболевания [3, 4].

У детей, рожденных женщинами с СД, в более позднем возрасте с большей вероятностью будет отмечаться ранний дебют заболеваний сердечно-сосудистой и эндокринной систем [5–7]. Исследованиями последних лет у детей от матерей с диабетом 1 типа показаны более высокий показатель ИМТ и повышенный риск избыточного веса, чем у потомства матерей, не страдающих диабетом. Так, отношение шансов (ОШ) для избыточной массы тела в исследовании TEENDIAB составило 2,40 (95 % доверительный интервал (ДИ) 1,41– 4,06) [6]. Кроме того, показатели окружности талии, уровни глюкозы, инсулина и С-пептида натощак, а также резистентность к инсулину и абдоминальное ожирение были значимо повышены у потомства матерей с диабетом 1 типа, даже с поправкой на потенциальные искажающие факторы и массу тела при рождении [6].

Внедрение современных протоколов ведения беременных с СД улучшило состояние здоровья новорожденных, однако сохраняющийся высокий удельный вес патологии неонатального периода, возможность программирования метаболического здоровья в последующие возрастные периоды у детей от матерей с нарушением углеводного обмена обосновывают важность дальнейших исследований.

Цель исследования – разработка алгоритмов прогнозирования и диагностики состояния здоровья доношенных новорожденных и детей грудного возраста от матерей с СД 1 типа, программы профилактики нарушений физического развития и метаболического дисбаланса.

Материалы и методы исследования

На клинической базе Белорусского государственного медицинского университета в Республиканском научно-практическом центре «Мать и дитя» (РНПЦ «Мать и дитя») в период с 2018 по 2023 г. проведено проспективное когортное исследование с ретроспективным сбором данных 230 пациентов неонатального периода, с последующим катамнестическим наблюдением 54 детей в течение первого года жизни. Включение младенцев в группы происходило параллельно. Выполнено медицинское обследование и проанализирована медицинская документация 135 доношенных новорожденных детей, рожденных матерями с СД1 (МКБ-10: P70.1 Синдром новорожденного от матери, страдающей диабетом). В основной группе (группа 1, Гр1) дополнительно выделили 2 подгруппы: группу 1А (Гр1А) – 67 крупновесных для гестационного возраста (ГВ) новорожденных, группа 1Б (Гр1Б) – 68

детей с соответствующими ГВ антропометрическими показателями. Группа сравнения (группа 2, Гр2) – 95 детей, рожденных с антропометрическими показателями, соответствующими сроку гестации, женщинами без выявленных нарушений углеводного и липидного обмена. Затем в течение первого года жизни было осмотрено 54 младенца: 20 детей основной группы и 34 – группы сравнения. Программа исследования, карты обследования новорожденных детей и форма информированного согласия одобрены и утверждены на заседании комитета по этике при РНПЦ «Мать и дитя», протокол № 1 от 14.02.2019. Критерии включения: СД1 у женщины, письменное информированное согласие матери ребенка. Критерии исключения: гестационный возраст менее 37 недель, новорожденные от матерей с сопутствующей соматической патологией в стадии декомпенсации, онкологическими заболеваниями, наличие гемолитической болезни, выявленной хромосомной патологии, генетических заболеваний, болезней обмена у ребенка.

Основные характеристики детей исследуемых групп при рождении и их матерей представлены в таблице 1. Группы были сопоставимы по полу и ГВ. Антропометрические измерения проводили при рождении, в динамике неонатального периода, в возрасте 1, 3 и 12 месяцев жизни. Для расчета производных соматометрических показателей и оценки физического развития (ФР) детей использовали программы ВОЗ Anthro и Intergrowth-21st. При оценке антропометрического статуса дополнительно рассчитывали показатель Z-score, отражающий стандартное отклонение исследуемого показателя от параметра эталонной популяции по отношению к возрасту и полу. Индекс массы тела (ИМТ) вычисляли по формуле Кетле (отношение МТ в килограммах к длине тела в метрах, возведенной в квадрат). Гармоничность развития новорожденных оценивали с использованием коэффициента гармоничности (КГ), рассчитанного как отношение МТ в килограммах к длине тела в метрах, возведенной в куб. Проанализирована медицинская документация пациентов групп наблюдения с заполнением учетных форм.

На второй этап выхаживания было переведено 63 (94,0 %) младенца Гр1А и 59 (86,8 %) детей Гр1Б ($\chi^2=2,05$, $p>0,05$), в условиях отделения интенсивной терапии получили лечение 37 (55,2 %) и 23 (33,8 %) пациентов соответственно ($\chi^2=6,26$, $p<0,05$). Основными заболеваниями в обеих группах были умеренная асфиксия при рождении (код МКБ-10: P21.1); дыхательные расстройства (код МКБ-10: P22.0); транзиторное тахипноэ у новорожденного

Таблица 1. Характеристика новорожденных обследованных групп и их матерей, Ме (Q₁–Q₃) или абс. число (%)

Показатель	Группа 1, n=135	Группа 1А, n=67	Группа 1Б, n=68	Группа 2, n=95	Статистическая значимость различий
Новорожденные дети					
Гестационный возраст, нед.	38 (38–39)	38 (37–38)	38 (38–39)	39 (38–40)	U ₁₋₂ =1541,5, p<0,001; U _{1А-1Б} =1863,0, p=0,068
Пол: женский мужской	55 (40,7) 80 (59,3)	29 (43,3) 38 (56,7)	26 (38,2) 42 (61,8)	46 (48,4) 49 (51,6)	$\chi^2_{1-2}=1,34$, p=0,248; $\chi^2_{1А-1Б}=0,36$, p=0,551
МТ, грамм	3790 (3420–4160)	4160 (3990–4510)	3425 (3195–3595)	3380 (3160–3660)	U ₁₋₂ =3471,0, p<0,001; U _{1А-1Б} =26,5, p<0,001
Z-score МТ	1,74 (0,89–2,55)	2,55 (2,08–3,10)	0,89 (0,23–1,30)	0,35 (-0,07–0,90)	U ₁₋₂ =2269,5, p<0,001; U _{1А-1Б} =59,5, p<0,001
Матери					
Перцентили МТ	96,0 (81,3–99,5)	99,5 (98,1–99,9)	81,3 (59,0–88,6)	63,7 (47,3–81,7)	U ₁₋₂ =2269,5, p<0,001 U _{1А-1Б} =59,5, p<0,001
Длина тела (ДТ), см	53 (52–55)	55 (54–56)	52 (50–53)	53 (51–54)	U ₁₋₂ =5782,5, p=0,205; U _{1А-1Б} =496,5, p<0,001
Z-score ДТ	2,78 (1,88–3,34)	2,87 (2,46–3,56)	2,42 (1,62–3,16)	2,18 (1,26–2,78)	U ₁₋₂ =4571,5, p<0,001; U _{1А-1Б} =1746,5, p=0,026
ИМТ, кг/м ²	13,2 (12,4–14,3)	14,1 (13,2–14,8)	12,5 (12,0–13,3)	12,2 (11,7–12,6)	U ₁₋₂ =2798,0, p<0,001; U _{1А-1Б} =699,0, p<0,001
КГ, кг/м ³	25,1 (23,3–26,7)	26,1 (24,0–26,9)	24,2 (22,9–26,0)	23,0 (22,0–24,1)	U ₁₋₂ =3136,0, p<0,001; U _{1А-1Б} =1601,5, p=0,003
Окружность головы, см	35 (34–36)	36 (35–37)	35 (34–35)	35 (34–35)	U ₁₋₂ =4490,0, p<0,001; U _{1А-1Б} =1055,5, p<0,001
Окружность груди, см	35 (34–36)	36 (35–37)	34 (33–34)	34 (33–34)	U ₁₋₂ =3535,5, p<0,001; U _{1А-1Б} =374,5, p<0,001
Возраст матери, лет	27 (25–30)	27 (25–30)	30 (26–33)	30 (27–34)	U ₁₋₂ =4959,5, p<0,001; U _{1А-1Б} =1706,0, p=0,012
Прегравидарная МТ, кг	68,0 (60,0–77,0)	68,0 (60,0–77,0)	66,0 (59,5–70,5)	58,0 (53,0–64,0)	U ₁₋₂ =3121,0, p<0,001; U _{1А-1Б} =1948,5, p=0,148
Рост, м	1,66 (1,62–1,70)	1,66 (1,62–1,70)	1,65 (1,60–1,70)	1,67 (1,64–1,70)	U ₁₋₂ =5475,5, p=0,059; U _{1А-1Б} =2136,5, p=0,535
Прегравидарный ИМТ, кг/м ²	24,3 (22,6–27,7)	24,3 (22,6–27,7)	23,9 (22,4–26,1)	21,1 (19,2–22,7)	U ₁₋₂ =2371,5, p<0,001; U _{1А-1Б} =2053,0, p=0,324
Прибавка МТ за беременность, кг	14,0 (10,0–16,5)	14,0 (10,0–16,5)	11,0 (8,0–15,0)	14,0 (12,0–16,0)	U ₁₋₂ =5349,5, p=0,032; U _{1А-1Б} =1672,5, p=0,007

(код МКБ-10: P22.1); врожденная пневмония (код МКБ-10: P23); инфекционные болезни, специфичные для перинатального периода (код МКБ-10: P37, P39); гипоксическая ишемическая энцефалопатия новорожденного (код МКБ-10: P91.6); неонатальная желтуха (код МКБ-10: P59); кефалогематома при родовой травме (код МКБ-10: P12.0). Обследование и лечение пациентов проводили в соответствии

с «Клиническими протоколами диагностики, реанимации и интенсивной терапии в неонатологии», с 2022 г. – «Оказание медицинской помощи в неонатологии» [8]. Рентгенография органов грудной клетки проводилась аппаратами Sireskop CX (Германия), Camargue (Франция), Compact-4006 (США), Basic 100-30 (Италия). Ультразвуковое исследование структур головного мозга, внутренних органов,

тимуса и щитовидной железы выполнялось на аппарате Philips HD 11 XE (США). Комплексное эхокардиографическое (ЭхоКГ) и ультразвуковое доплерографическое исследование выполнено врачами функциональной диагностики, специализирующимися на проведении ЭХО-КГ, с помощью ультразвуковой системы Philips EPIQ (США).

С целью определения факторов, ассоциированных с развитием макросомии, состояний и заболеваний в раннем неонатальном периоде, были детально проанализированы анамнестические факторы и антропометрические показатели матерей. Дополнительно проводили заборы крови в диадах «мать-дитя». Исследование уровня глюкозы сыворотки крови у женщин и у детей при рождении, в динамике неонатального периода и грудного возраста проводилось глюкозооксидазным методом на автоматическом биохимическом анализаторе KONELAB 30i PRIME (Thermo Scientific, Финляндия) в лаборатории ГУ РНПЦ «Мать и дитя». Данные общего анализа крови (ОАК) получены на Horiba ABX Pentra 60 (Франция) и Mythic 22 (Швейцария); биохимического анализа крови – Thermo Scientific Konelab 30i (Финляндия). Лабораторный метод исследования гематологических показателей периферической крови детей при рождении включал определение прямых и расчет интегральных гематологических индексов, применявшихся для оценки неспецифической иммунологической реактивности. Индекс иммунологической реактивности (ИИР) определяли как соотношение суммы относительного числа лимфоцитов и эозинофилов к процентному количеству моноцитов. Уровни лептина, адипонектина, инсулиноподобного фактора роста 1 (ИФР-1), витамина D в сыворотке крови женщин и пуповинной крови новорожденных, сыворотке крови детей определяли иммуноферментным методом. Исследования липидного спектра (определение содержания общего холестерина сыворотки (ОХС), триглицеридов (ТГ), липопротеинов высокой и низкой плотности (ЛПВП и ЛПНП)) осуществляли в соответствии с инструкциями по применению, прилагаемыми производителями наборов реагентов. Дополнительно вычисляли коэффициент атерогенности (КА).

Статистическую обработку материала выполнили с использованием пакета программ Statistica 10, SPSS v.2.06, Microsoft Excel. Учитывая распределение некоторых признаков в группах исследования отличное от нормального (с учетом критериев Шапиро-Уилка, Колмогорова-Смирнова, графического анализа данных), использовали непараметрические методы. Количественные показатели представлены в виде

медианы (Me) и интерквартильного размаха (Q_1-Q_3). Для сравнения двух независимых выборок использовали непараметрический критерий Манна-Уитни (U). Качественные показатели представлены в виде абсолютного значения и доли (n (%)); для сравнения качественных показателей в группах и подгруппах использовали критерий χ^2 Пирсона. В качестве количественной меры эффекта при сравнении относительных величин применялся показатель отношения шансов. Построение математических моделей осуществляли с помощью метода логистической регрессии. Использовали метод пошагового включения предикторов, который ранжирует признаки в соответствии с их вкладом в модель. Качество приближения регрессионной модели оценивали при помощи функции правдоподобия, мерой которой служит отрицательное удвоенное значение логарифма этой функции (-2LL), меру определенности – с использованием критерия Найджелкерка (R^2). Интегральную диагностическую значимость оценивали с помощью метода построения характеристических ROC-кривых с последующим вычислением площади под ROC-кривой (AUC). Статистически значимыми принимали различия при $p < 0,05$.

Результаты и их обсуждение

Проведен анализ всех факторов, предположительно влияющих на риск рождения крупновесных детей у матерей с СД1, что отражено в **таблице 2**. При монофакторном анализе максимальную статистическую значимость влияния на вероятность формирования крупной МТ у обследованных доношенных новорожденных среди дихотомических факторов имели гипертензивные расстройства во время беременности (ОШ 2,53 (95 % ДИ 1,11–5,77), $p=0,027$). Остальные выявленные значимые факторы (возраст матери, МТ матери накануне родов, гестационная прибавка МТ, МТ при рождении первого сибса, глюкоза матери в 1-м триместре и НВА1с в 3-м триместре беременности, ОХС матери накануне родов) – количественные, поэтому ОШ отражал не отношение между группами, а отношение прогнозов при изменении значения фактора на единицу. Сложное сочетание анамнестических и антропометрических факторов, особенностей СД и гестационного процесса обосновывало применение статистических методов многофакторного анализа. В мультивариантную модель после категоризации факторов вошли четыре: возраст матери менее 31 года, глюкоза крови в 1-м триместре беременности более 5,5 ммоль/л, МТ более 83 кг и ОХС матери более 6,8 ммоль/л накануне родов.

Таблица 2. Моновариантные и мультивариантная модели логистической регрессии, прогнозирующие риск рождения крупновесного к сроку гестации новорожденного от матери с СД 1 типа

Показатель	Параметры моновариантных моделей			Параметры мультивариантной модели		
	ОШ	95 % ДИ ОШ	p	β	SE	p
Возраст матери: <31 года, $\geq$ 31 года	3,84	1,75–8,43	0,001	1,82	0,55	0,001
МТ первого ребенка, г	1,002	1,001–1,003	0,002	–	–	–
Гестационная прибавка МТ, кг	1,10	1,02–1,18	0,010	–	–	–
МТ матери накануне родов: >83 кг, ≤ 83 кг	4,22	1,98–9,01	$<0,001$	1,51	0,55	0,006
НВА1с во 2-м триместре беременности, %	1,32	0,96–1,83	0,092	–	–	–
НВА1с в 3-м триместре беременности, %	1,45	1,02–2,12	0,037	–	–	–
Средний уровень НВА1с за время беременности более 6,5%: есть / нет	2,02	0,98–4,17	0,056	–	–	–
Глюкоза крови матери в 1-м триместре беременности: $>5,5$ ммоль/л, $\leq 5,5$ ммоль/л	3,62	1,68–7,78	0,001	1,15	0,49	0,019
Гипертензивные расстройства: есть / нет	2,53	1,11–5,77	0,027	–	–	–
ОХС матери накануне родов: $>6,8$ ммоль/л, $\leq 6,8$ ммоль/л	3,49	1,399–8,687	0,007	1,29	0,58	0,026
Лептин сыворотки матери накануне родов	1,03	0,99–1,08	0,099	–	–	–
Лептин пуповинной крови	1,04	1,01–1,06	0,002	–	–	–
Константа	–	–	–	-2,50	0,63	$<0,001$

Разработанная мультивариантная модель определения вероятности рождения крупновесного ребенка у матери с СД 1 типа имеет характеристики: $-2LL=104,4$, $R^2=0,398$, $\chi^2=36,05$, $p<0,001$. Общее количество правильно спрогнозированных исходов составило 82,3 % (95 % ДИ 74,3–90,3). На основании ROC-анализа установлено, что пороговое значение составило 0,60, при диагностической чувствительности и специфичности метода 76,8 и 69,6% соответственно, площадь под ROC кривой – $0,82\pm 0,041$ ($p<0,001$). На основании проведенного анализа дополнительно разработан «Excel-калькулятор вероятности рождения крупновесного к сроку гестации новорожденного от матери с СД 1 типа».

С учетом проведенных исследований на данной выборке детей и опубликованных ранее результатов [9–11], нами были разработаны Excel-калькуляторы вероятности развития ранней и поздней гипогликемии, респираторных нарушений у детей, рожденных матерями с СД 1 типа, которые могут использоваться на персональных компьютерах и мобильных устройствах и позволяют врачу-неонатологу, осуществляющему наблюдение за ребенком в раннем неонатальном периоде, оперативно с высокой точностью (83,2, 90,5 и 84,1% соответственно) рассчитать вероятность развития нарушения обмена и тяжелых дыхательных нарушений и сформировать группы риска детей. Алгоритм определения вероятности макросомии, осложненного течения раннего неонатального периода с реализацией ранней и поздней гипогликемии, респираторных нарушений, профилактики нарушений обмена веществ [12] у доношенных новорожден-

ных от матерей с СД 1 типа в раннем неонатальном периоде представлен на рисунке 1.

Данные выполненного катамнестического наблюдения свидетельствуют, что к одному году жизни дети от матерей с СД 1 типа по-прежнему характеризуются более высокими прямыми и производными показателями антропометрического статуса. МТ годовалых детей Gr1 составила 11,2 (10,3–11,7) кг против 10,1 (9,5–10,8) кг в Gr2 ($p=0,002$), что отражено в таблице 2. Z-score МТ и z-score ИМТ значительно превышали аналогичные показатели детей группы сравнения (1,44 (0,94–2,08) против 0,68 (0,29–0,99), $p<0,001$ и 0,91 (0,16–1,91) против 0,34 (-0,32–0,47), $p<0,001$ соответственно). Результаты внутригруппового анализа параметров ФР детей от матерей с СД с учетом перцентилей МТ при рождении свидетельствуют о статистически значимом превышении Z-score МТ и Z-score ДТ у детей рожденных с макросомией по сравнению с рожденными с антропометрическими показателями, соответствующими сроку гестации ($U_{1A-1B}=20,0$, $p=0,026$ и $U_{1A-1B}=22,0$, $p=0,038$ соответственно) (табл. 3).

Данные таблицы 4 свидетельствуют о постнатальном замедлении роста, превышающем – 0,67 Z-score МТ в Gr1 и Gr1A во временном интервале «рождение – 1 месяц», а в Gr1A и в интервале «рождение – 3 месяца», что может отражать истинное замедление у младенцев с избыточным антенатальным ростом для их генетического потенциала и возвращение этих младенцев к своей физиологической траектории массы тела. Однако, возможно они могут быть обусловлены более высокой заболеваемостью

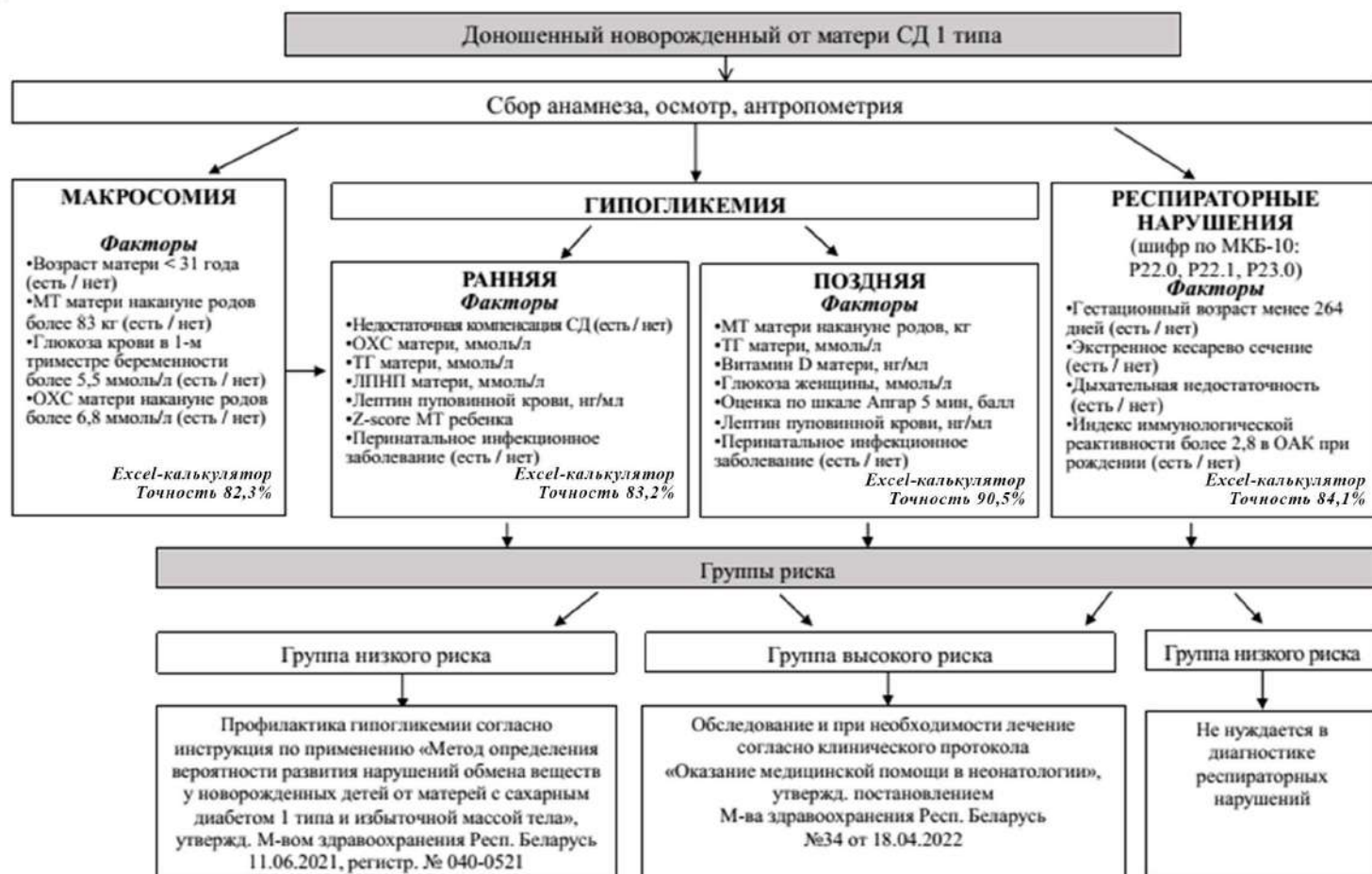


Рисунок 1. Алгоритм определения вероятности макросомии, осложненного течения раннего неонатального периода (гипогликемии, респираторных нарушений) у доношенных новорожденных от матерей с СД 1 типа

СД – сахарный диабет; МТ – масса тела; ОХС – общий холестерин сыворотки; ТГ – триглицериды; ЛПНП – липопротеины низкой плотности; МКБ-10 – Международная статистическая классификация болезней и проблем, связанных со здоровьем, десятого пересмотра; ОАК – общий анализ крови.

Таблица 3. Антропометрические показатели детей обследованных групп в возрасте 12 месяцев жизни, Me (Q₁–Q₃)

Показатель	Группа 1, n=20	Группа 1А, n=10	Группа 1Б, n=10	Группа 2, n=34	Статистическая значимость различий
МТ, кг	11,2 (10,3–11,7)	11,5 (11,1–13,0)	10,4 (10,1–11,5)	10,1 (9,5–10,8)	U ₁₋₂ = 168,0, p=0,002; U _{1А-1Б} = 24,5, p=0,059
Z-score МТ	1,44 (0,94–2,08)	1,91 (1,28–2,80)	0,99 (0,48–1,55)	0,68 (0,29–0,99)	U ₁₋₂ = 143,5, p<0,001; U _{1А-1Б} = 20,0, p=0,026
Длина тела (ДТ), см	79 (77–81)	80 (79–81)	77 (76–80)	77 (76–79)	U ₁₋₂ = 231,0, p=0,052; U _{1А-1Б} = 24,5, p=0,059
Z-score ДТ	1,39 (0,76–2,23)	1,90 (1,13–2,28)	0,76 (0,44–2,16)	0,83 (0,06–1,35)	U ₁₋₂ = 213,0, p=0,023; U _{1А-1Б} = 22,0, p=0,038
ИМТ, кг/м ²	17,7 (16,7–19,6)	18,4 (16,9–20,3)	17,3 (16,5–17,7)	16,9 (16,2–17,3)	U ₁₋₂ = 217,5, p=0,029; U _{1А-1Б} = 35,0, p=0,273
Перцентили ИМТ	77,9 (53,8–95,4)	78,5 (56,3–95,5)	72,8 (47,2–82,1)	63,0 (37,4–68,0)	U ₁₋₂ = 213,0, p=0,075; U _{1А-1Б} = 35,0, p=0,689
Z-score ИМТ	0,91 (0,16–1,91)	1,32 (0,29–2,26)	0,63 (-0,07–0,92)	0,34 (-0,32–0,47)	U ₁₋₂ = 214,0, p=0,025; U _{1А-1Б} = 34,0, p=0,241
КГ, кг/м ³	22,6 (21,0–25,1)	23,1 (21,1–25,4)	22,5 (20,3–23,5)	21,9 (20,6–22,7)	U ₁₋₂ = 256,5, p=0,137; U _{1А-1Б} = 42,0, p=0,571

Таблица 4. Изменение Z-score МТ к возрасту в динамике первых 12 месяцев жизни у детей обследованных групп, Ме (Q₁–Q₃)

Показатель	Группа 1, n=20	Группа 1А, n=10	Группа 1Б, n=10	Группа 2, n=34	Статистическая значимость различий
0 – 1 месяц	-0,73 (-1,22 – -0,07)	-0,90 (-1,18 – -0,14)	-0,47 (-1,41 – -0,10)	-0,31 (-0,67 – 0,06)	U ₁₋₂ = 222,0, p=0,067; U _{1А-1Б} = 44,0, p=0,678
0 – 3 месяца	-0,65 (-0,96 – 0,16)	-0,67 (-1,02 – 0,26)	-0,54 (-0,88 – -0,35)	-0,03 (-0,42 – 0,45)	U ₁₋₂ = 210,5, p=0,090; U _{1А-1Б} = 38,0, p=0,894
0 – 12 месяцев	-0,06 (-0,38 – 1,00)	-0,14 (-0,40 – 1,22)	0,05 (-0,36 – 0,95)	0,60 (0,28 – 1,03)	U ₁₋₂ = 240,5, p=0,076; U _{1А-1Б} = 44,0, p=0,684

данной группы пациентов в неонатальном периоде. У детей Гр1Б и Гр2 во всех временных интервалах первого года жизни постнатального замедления на первом году не отмечалось.

На основании проведенного ранее изучения особенностей позднего неонатального периода, исследования уровня адипоцитокинов, липидограммы сыворотки крови, уровня витамина D, динамического состояния новорожденных [11, 13–15], нами разработан алгоритм диагностики состояния здоровья и профилактики метаболических нарушений у новорожденных и детей первого года жизни, рожденных матерями с СД 1 типа, что представлено на рисунке 2.

Выводы

1. На основании монофакторного и многофакторного регрессионного анализа разработаны модели вероятности формирования макросомии, гипогликемии, дыхательных нарушений у детей от матерей с СД 1, и составлен алгоритм прогнозирования осложненного течения раннего неонатального периода.

2. Установлено, что к одному году жизни дети от матерей с СД 1 типа по-прежнему характеризуются более высокими прямыми и производными показателями антропометрического статуса. МТ годовалых детей Гр1 составила 11,2 (10,3–11,7) кг против 10,1 (9,5–10,8) кг в Гр2, p=0,002. Z-score ИМТ значимо превышал показатель детей группы сравнения (0,91 (0,16–1,91) и 0,34 (-0,32–0,47), p<0,001.

3. Выявлено постнатальное замедление роста у крупновесных при рождении детей от матерей с СД 1 типа, превышающее -0,67 Z-score МТ во временных интервалах «рождение – 1 месяц» и «рождение – 3 месяца», что может отражать возвращение этих младенцев к своей физиологической траектории массы тела.

4. Разработан алгоритм диагностики состоя-

ния здоровья и нарушений физического развития и метаболического дисбаланса у новорожденных и детей первого года жизни, рожденных матерями с СД 1 типа, который может быть использован в учреждениях здравоохранения всех технологических уровней оказания акушерско-гинекологической и перинатальной помощи в Республике Беларусь.

Список литературы

1. Diabetes and pregnancy/D.S. Feig [et al.]//Can. J. Diabetes–2018. – Vol. 42, Suppl. 1. – P. 255–282.
2. Alexander, L.D. Predictors of large-for-gestational-age birthweight among pregnant women with type 1 and type 2 diabetes: a retrospective cohort study/L.D. Alexander, G. Tomlinson, D.S. Feig//Can. J. Diabetes. – 2019. – Vol. 43, № 8. – P. 560–566.
3. Increased neonatal respiratory morbidity associated with gestational and pregestational diabetes: A retrospective study/T. Kawakita [et al.]//Am. J. Perinatol. – 2017. – Vol. 34, № 11. – P. 1160–1168.
4. Neonatal hypoglycemia in diabetic mothers: a systematic review/B.T. Alemu [et al.]//Curr. Pediatr. Res. – 2017. – Vol. 21, № 1. – P. 42–53.
5. Nijs, H. Gestational Diabetes Mellitus and the Long-Term Risk for Glucose Intolerance and Overweight in the Offspring: A Narrative Review/H.Nijs, K. Benhalima//J. Clin. Med. – 2020. – Vol. 9, № 2. – Art. 599.
6. Associations of maternal type 1 diabetes with childhood adiposity and metabolic health in the offspring: a prospective cohort study/A. Pitchika [et al.]//Diabetologia. – 2018. – Vol. 61, № 11. – P. 2319–2332.
7. Maternal prenatal cholesterol levels predict offspring weight trajectories during childhood in the Norwegian Mother, Father and Child Cohort Study/L.K.L. Øyri [et al.] // BMC Med. – 2023. – Vol. 21, № 1. – Art. 43.
8. Оказание медицинской помощи в неонатологии: клинический протокол [Электронный ресурс]: утв. и введен в действие постановл. Министерства здравоохранения Респ. Беларусь от 18.04.2022 №34 [Нац. правовой

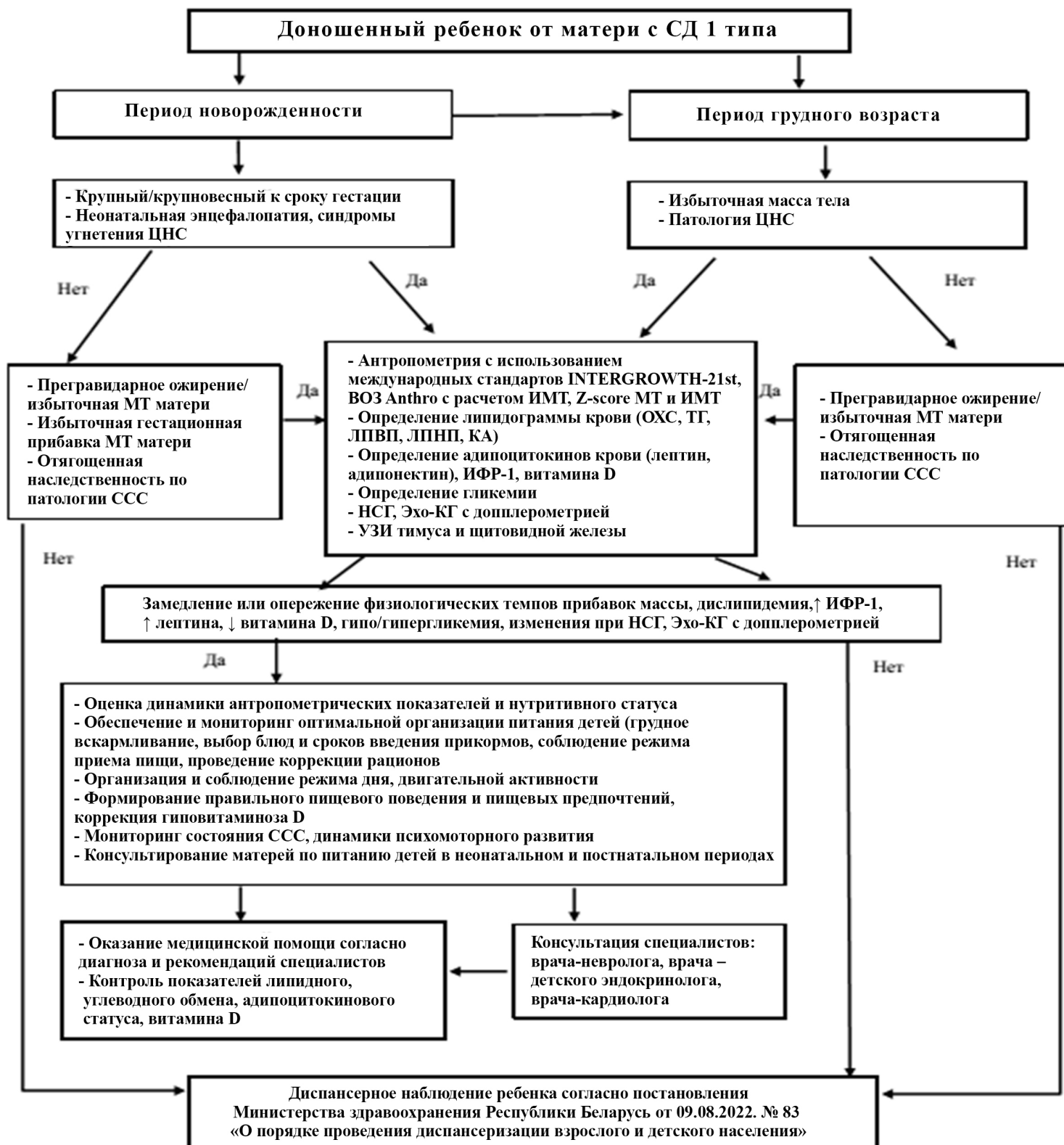


Рисунок 2. Алгоритм диагностики состояния здоровья и профилактики нарушений физического развития и метаболического дисбаланса у новорожденных и детей первого года жизни, рождённых матерями с СД 1 типа

СД – сахарный диабет; МТ – масса тела; ССС – сердечно-сосудистая система; ИМТ – индекс массы тела; КА – коэффициент атерогенности; ОХС – общий холестерин сыворотки; ТГ – триглицериды; ЛПВП – липопротеины высокой плотности; ЛПНП – липопротеины низкой плотности; ИФР-1 – инсулиноподобный фактор роста 1.

- Интернет-портал Респ. Беларусь, 01.07.2022 № 8/38298] – 148 с. – Режим доступа: <https://ilexprivate.ilex.by/view-document/BELAW/193879/%D0%BF%D0%BE%D1%81%D1%82%D0%B0%BD%D0%BE%D0%B2%D0%BB%D0%B5%D0%BD%D0%B8%D0%B5%20%D1%81%D0%BE%D0%B2%D0%BC%D0%B8%D0%BD%D0%B0%2037?searchKey=xarj&searchPosition=9#M143667>. – Дата доступа: 09.09.2022.
9. Прилуцкая, В.А. Прогностические модели для определения вероятности ранней неонатальной гипогликемии у детей, рожденных матерями с сахарным диабетом 1 типа / В.А. Прилуцкая, А.В. Сукало // Практич. медицина. – 2022. – Т. 20, № 1. – С. 93–99.
 10. Факторы, ассоциированные с развитием транзиторной неонатальной гипогликемии у детей от матерей с сахарным диабетом 1 типа / В.А. Прилуцкая [и др.] // Репродуктивное здоровье. Восточная Европа. – 2022. – Т. 12, № 2. – С. 239–250.
 11. Прилуцкая, В.А. Определение вероятности развития респираторных нарушений у новорожденных от матерей с сахарным диабетом 1 типа с использованием математической модели / В.А. Прилуцкая // Охрана материнства и детства. – 2022. – № 2 (40). – С. 40–47.
 12. Метод определения вероятности развития нарушений обмена веществ у новорожденных детей от матерей с сахарным диабетом 1 типа и избыточной массой тела: инструкция по применению: утв. М-вом здравоохранения Респ. Беларусь 11.06.2021, регистр. № 040-0521 / А.В. Сукало [и др.]. – Минск, 2021. – 14 с. <http://med.by/methods/pdf/040-0521.pdf>
 13. Прилуцкая, В.А. Особенности адипоцитокинового статуса и липидного спектра крупновесных новорожденных детей / В.А. Прилуцкая, А.В. Сукало // Медич. журнал. – 2022. – № 3. – С. 105–113.
 14. Прилуцкая, В.А. Сравнительная оценка здоровья крупновесных новорожденных детей / В.А. Прилуцкая, А.В. Сукало // Вес. Нац. акад. навук Беларусі. Сер. мед. навук. – 2022. – Т. 19, № 2. – С. 168–177.
 15. Взаимосвязи эхокардиографических параметров и маркеров метаболического статуса у детей от матерей с сахарным диабетом / В.А. Прилуцкая [и др.] // Вестник Смоленской государственной медицинской академии. – 2021. – Т. 20, № 2. – С. 92–99.

V.A. Prylutsкая

Educational Institution "Belarusian State Medical University"

CHILDREN FROM MOTHERS WITH TYPE 1 DIABETES: DIAGNOSIS AND PREVENTION ALGORITHMS

Abstract

The purpose of the study is to develop algorithms for predicting and diagnosing the health status of full-term newborns and infants from mothers with type 1 diabetes mellitus (DM), programs for the prevention of physical development disorders and metabolic imbalance. 230 newborns were examined, followed by follow-up observation of 54 children during the first year of life. The main group (Group 1, Gr1) consisted of 135 newborns from mothers with type 1 DM. Comparison group (Group 2, Gr2) – 95 normal-weight children from mothers without disorders of carbohydrate and fat metabolism. On the basis of monofactorial and multifactorial regression analysis, models for the formation of macrosomia, hypoglycemia, and respiratory disorders in children from mothers with DM 1 were developed, and an algorithm for predicting the complicated course of the early neonatal period was developed. It has been established that by one year of age, children from mothers with type 1 diabetes are still characterized by higher direct and derived indicators of anthropometric status. BW of one-year-old children Gr1 was 11.2 (10.3 – 11.7) kg versus 10.1 (9.5 – 10.8) kg in Gr2, $p=0.002$. Z-score BMI significantly exceeded the index of children in the comparison group (0.91 (0.16 – 1.91) and 0.34 (-0.32 – 0.47), $p<0.001$). An algorithm for diagnosing the state of health and preventing metabolic diseases, 0 disorders in newborns and children of the first year of life born to mothers with type 1 diabetes was developed.

Key words: newborn, infant of diabetic mother, macrosomia, risk factors, infants, diagnostics.

Ю. Г. Цуран, Н. И. Киселева

УО «Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет»

ПРЕЖДЕВРЕМЕННЫЙ РАЗРЫВ ПЛОДНЫХ ОБОЛОЧЕК: ПРИЧИННЫЕ ФАКТОРЫ, ИСХОДЫ БЕРЕМЕННОСТИ И РОДОВ

Реферат

Целью настоящего исследования явилось изучение причинных факторов возникновения и исходов беременности и родов при преждевременном разрыве плодных оболочек (ПРПО). Для статистического анализа были отобраны 296 историй родов, обменных карт беременных и историй развития новорожденных. В I группу включены 226 женщин с ПРПО в сроках гестации 22–41 неделя; во II группу – 70 женщин со срочными родами и своевременным излитием околоплодных вод. У обследованных женщин изучены анамнестические особенности соматического, акушерско-гинекологического статусов, течение беременности, родов и их исход. Установлено, что у женщин с ПРПО беременность протекала на фоне отягощенного анамнеза при сочетании акушерской, гинекологической и соматической патологии. Пациентки II подгруппы в 4 раза чаще ($p < 0,001$), чем пациентки III подгруппы, и в 1,3 раза чаще ($p < 0,001$), чем пациентки II группы были родоразрешены путем операции кесарево сечение. В структуре осложнений послеродового периода преобладали субинволюция матки у 5 (50 %) и у 29 (51,8 %) родильниц I и II подгрупп по сравнению с 15 (21,4 %) женщинами II группы ($p < 0,05$), лохиометра – у 11 (19,6 %) пациенток II подгруппы по сравнению с 2 (2,9 %) родильницами II группы ($p < 0,05$). Признаки гипоксии на 1-й и 5-й минутах значимо чаще отмечались у детей с ПРПО и преждевременными родами в сроке 22-36/6 недель по сравнению с младенцами IV подгруппы и II группы, $p < 0,05$.

Ключевые слова: беременность, преждевременный разрыв плодных оболочек, преждевременные роды, срочные роды.

Актуальность

Одной из актуальных акушерских проблем является преждевременный разрыв плодных оболочек (ПРПО) на любом сроке беременности [1-6]. Данное осложнение следует рассматривать не только в медицинском, но и в социально-экономическом аспектах.

До настоящего момента существуют различные концепции этиологии и факторов риска развития ПРПО, согласно которым наиболее часто инициирующими механизмами развития указанной патологии являются внутриутробное инфицирование плода, нейроэндокринная патология, аутоиммунные процессы в системе мать-плацента-плод, различные формы экстрагенитальной патологии матери и т.д. Однако, несмотря на объем накопленных знаний о причинах ПРПО, до настоящего времени остается открытым вопрос об этиологии и группе риска данного осложнения беременности [7-12].

ПРПО имеет место в 38–51 % случаев всех преждевременных родов, при этом почти треть пло-

дов умирает, а среди выживших частота инвалидизации достигает 43,8 % [13, 14]. Тяжесть осложнений, связанных с недоношенностью, обратно пропорциональна гестационному сроку на момент родоразрешения [15]. Поэтому одной из основных задач врача-акушера-гинеколога в случае ПРПО является выбор обоснованной тактики ведения пациента, определяемой сроком гестации, состоянием матери и плода, наличием клинико-лабораторных признаков интраамниотической инфекции [16-18].

В этой связи актуальным является выявление факторов риска инициации ПРПО при недоношенной беременности с целью разработки методов прогнозирования данного осложнения гестации и оптимизации тактики ведения беременности и родов, осложненных ПРПО.

Цель исследования

Изучить причинные факторы возникновения, исходы беременности и родов при ПРПО.

Методы исследования

Для достижения поставленной цели с января 2018 по декабрь 2020 г. был проведен ретроспективный анализ 296 историй родов, обменных карт беременных, родоразрешенных в учреждениях здравоохранения «Витебская городская клиническая больница скорой медицинской помощи» и «Витебский городской клинический родильный дом № 2», и историй развития их новорожденных. Нами изучены данные акушерско-гинекологического и соматического анамнезов пациентов, особенности течения беременности, родов, после родового периода, состояние здоровья новорожденных.

В I группу включены 226 женщин с ПРПО в сроках гестации 22–41 неделя; во II группу – 70 женщин со срочными родами и своевременным излитием околоплодных вод.

В зависимости от срока гестации пациентки I группы распределены на четыре подгруппы:

I подгруппа – 10 (4,4 %) женщин с очень ранними преждевременными родами (до 27/6 недель),

II подгруппа – 56 (24,8 %) пациентов с ранними преждевременными родами (28 – 33/6 недель),

III подгруппа – 87 (38,5 %) женщин с поздними преждевременными родами (34 – 36/6 недель),

IV подгруппа – 73 (32,3 %) женщины со срочными родами в сроках 37–41/6 недели.

Критериями включения в I группу были: ПРПО при недоношенной (22–36/6 недель) и доношенной (37–41/6 недель) беременности.

Критерии включения во II группу: доношенная беременность, срочные роды, своевременное излитие околоплодных вод (при раскрытии маточного зева на 7 см и более).

Критерии исключения из II группы: преждевременные роды (22–36/6 недель), преждевременный и ранний разрыв плодных оболочек, амниотомия.

Критериями исключения из I и II групп явились: осложнения беременности, требующие досрочного родоразрешения (тяжелая преэклампсия, декомпенсированная экстрагенитальная патология у матери, врожденные пороки развития плода, замедление роста плода с критическим нарушением кровотока, отслойка плаценты), многоплодная беременность.

Различий по возрасту среди беременных не выявлено: средний возраст женщин в I подгруппе составил 26 (22, 29) лет, во II подгруппе – 28 (25, 33) лет, в III подгруппе – 26 (24, 32) лет, в IV подгруппе – 29 (25, 36) лет, во II группе – 31 (25, 38) год ($p > 0,05$). По социальному статусу и семейному положению группы пациентов также были сопоставимы. Значения роста и массы тела женщин, индекса массы тела

в исследуемых группах статистически значимо не различались.

Исследование проводилось путем выкопировки данных из истории родов, карты наблюдения беременной и истории развития новорожденного.

Статистическая обработка полученных результатов проводилась с использованием пакета прикладных статистических программ для анализа данных Statistica for Windows 10.0. Количественные данные в зависимости от распределения были представлены в виде среднего значения (M) и среднеквадратического отклонения (δ), медианы (Me) и межквартильного размаха (25, 75 %). Для описания распространенности признаков указана частота в процентах с определением 95 % доверительного интервала [95 % ДИ], вычисленного с помощью скорректированного метода Вальда. Сравнение относительных частот в двух группах проводилось путем сравнения 95 % доверительного интервала (ДИ) относительных частот. Значимыми считали различия при $p < 0,05$ [9].

Результаты исследования

Анализируя показатели менструальной функции (возраст менархе, длительность менструального цикла и менструации, объем кровопотери), значимых различий между группами пациентов выявлено не было. Нерегулярный менструальный цикл отмечался в I подгруппе у 4 (40 %), во II подгруппе – у 15 (26 %), в III подгруппе – у 16 (18,4 %), в IV подгруппе – у 12 (16,4 %) пациентов, во II группе – у 8 (11,4 %) женщин ($p > 0,05$).

Показатели частоты встречаемости гинекологической патологии у обследуемых беременных представлены в **таблице 1**.

При анализе полученных данных установлено, что у всех беременных с ПРПО наиболее часто имел место в анамнезе хронический цервицит по сравнению с пациентами со своевременным излитием околоплодных вод ($p < 0,05$). Статистически значимо чаще хронический сальпингит и оофорит были зафиксированы у пациентов I и II подгрупп, неспецифический вагинит – у пациентов I и III подгрупп по сравнению с женщинами II группы ($p < 0,05$). Среди специфических инфекций статистически значимо чаще вульвовагинальный кандидоз отмечается у беременных II подгруппы, герпетическая инфекция – у беременных III подгруппы по сравнению с женщинами II группы ($p < 0,05$).

Необходимо отметить, что в представленной выборке беременных с ПРПО и наличием воспалительного процесса в шейке матки, придатках отсутствуют статистически значимые различия в отноше-

Таблица 1. Частота встречаемости гинекологической патологии у беременных обследуемых групп, абс.; % [95% ДИ]

Гинекологическая патология	I подгруппа (n=10)	II подгруппа (n=56)	III подгруппа (n=87)	IV подгруппа (n=73)	II группа (n=70)
Эктопия шейки матки	2; 20,0 [4,6; 52,1]	14; 25,0 [15,4; 37,8]	16; 18,4 [11,5; 27,9]	14; 19,2 [11,7; 29,8]	9; 12,9 [6,7; 22,9]
Дисплазия шейки матки I-III степени	1; 10,0 [0,4; 42,6]	2; 3,6 [0,3; 12,8]	2; 2,3 [0,1; 8,5]	3; 4,1 [0,9; 11,9]	3; 4,3 [1,0; 12,4]
Хронический цервицит	7; 70,0 [39,2; 89,7]*	32; 57,1 [44,1; 69,2]*	27; 31,0 [22,3; 41,4]*	24; 32,8 [23,2; 44,3]*	7; 10,0 [4,7; 19,5]
Хронический эндометрит	2; 20,0 [4,6; 52,1]	3; 5,4 [1,26; 15,2]	9; 10,3 [5,3; 18,7]	3; 4,1 [0,9; 11,9]	1; 1,4 [0,5; 8,4]
Хронический сальпингит и оофорит	4; 40,0 [16,7; 68,8]*	17; 30,4 [19,8; 43,4]*	7; 8,1 [3,7; 15,9]	4; 5,5 [1,7; 13,7]	4; 5,7 [1,8; 14,2]
Синдром поликистозных яичников	1; 10,0 [0,4; 42,6]	4; 7,1 [2,3; 17,5]	4; 4,6 [1,4; 11,6]	3; 4,1 [0,9; 11,9]	3; 4,3 [1,0; 12,4]
Полип шейки матки	-	2; 3,6 [0,3; 12,8]	4; 4,6 [1,4; 11,6]	4; 5,5 [1,7; 13,7]	2; 2,9 [0,2; 10,4]
Миома матки	-	5; 8,9 [3,5; 19,7]	3; 3,5 [0,8; 10,1]	4; 5,5 [1,7; 13,7]	4; 5,7 [1,8; 14,2]
Полип эндометрия	1; 10,0 [0,4; 42,6]	3; 5,4 [1,26; 15,2]	5; 5,8 [2,2; 13,1]	7; 9,6 [4,5; 18,8]	2; 2,9 [0,2; 10,4]
Бесплодие	1; 10,0 [0,4; 42,6]	2; 3,6 [0,3; 12,8]	3; 3,5 [0,8; 10,1]	3; 4,1 [0,9; 11,9]	5; 7,1 [2,7; 16,0]
Хламидийная инфекция	2; 20,0 [4,6; 52,1]	6; 10,7 [4,7; 21,8]	8; 9,2 [4,5; 17,3]	5; 6,9 [2,6; 15,4]	4; 5,7 [1,8; 14,2]
Уреаплазменная инфекция	2; 20,0 [4,6; 52,1]	7; 12,5 [5,9; 23,9]	11; 12,6 [7,0; 21,4]	8; 11,0 [5,4; 20,4]	7; 10,0 [4,7; 19,5]
Кандидозный вульвовагинит	3; 30,0 [10,3; 60,8]	19; 33,9 [22,9; 47,0]*	15; 17,2 [10,6; 26,6]	13; 17,8 [10,6; 28,3]	8; 11,4 [5,7; 21,2]
Бактериальный вагиноз	3; 30,0 [10,3; 60,8]	7; 12,5 [5,9; 23,9]	21; 24,1 [16,3; 34,2]	7; 9,6 [4,5; 18,8]	6; 8,6 [3,7; 17,8]
Герпетическая инфекция	2; 20,0 [4,6; 52,1]	8; 14,3 [7,2; 26,0]	28; 32,2 [23,3; 42,6]*	21; 28,8 [19,6; 40,1]	8; 11,4 [5,7; 21,2]
Гонokokковая инфекция	1; 10,0 [0,4; 42,6]	4; 7,1 [2,3; 17,5]	6; 6,9 [2,9; 14,5]	3; 4,1 [0,9; 11,9]	3; 4,3 [1,0; 12,4]
Трихомониаз	1; 10,0 [0,4; 42,6]	3; 5,4 [1,26; 15,2]	4; 4,6 [1,4; 11,6]	4; 5,5 [1,7; 13,7]	2; 2,9 [0,2; 10,4]
Неспецифический вагинит	7; 70,0 [39,2; 89,7]*	16; 28,6 [18,3; 41,6]	36; 41,4 [31,6; 51,9]*	24; 32,9 [23,2; 44,3]	14; 20,0 [12,2; 30,9]

* различия статистически значимы по сравнению со II группой, $p < 0,05$.

нии хронического эндометрита ($p > 0,05$). Это может свидетельствовать о недостаточном диагностическом поиске на амбулаторном этапе.

Таким образом, среди гинекологической патологии у женщин I–IV подгрупп по сравнению со II группой статистически значимо чаще имели место хронические воспалительные процессы женских половых органов неспецифической и специфической этиологии, способствующие восходящему распространению инфекции, реализуемой, в том числе, и в ПРПО.

Структура экстрагенитальной патологии у пациентов рассматриваемых групп представлена в таблице 2.

Анализ структуры экстрагенитальной патологии у обследованных женщин показал, что острые респираторные инфекции статистически значимо чаще встречались у пациентов I, II, III и IV подгрупп по сравнению с пациентами II группы ($p < 0,05$). Следует отметить также, что у женщин II подгруппы по сравнению с пациентами II группы имела место значимо более высокая частота заболеваний мочевыводящей

Таблица 2. Структура экстрагенитальной патологии у обследованных пациентов, абс.; % [95% ДИ]

Экстрагенитальная патология	I подгруппа (n=10)	II подгруппа (n=56)	III подгруппа (n=87)	IV подгруппа (n=73)	II группа (n=70)
Хроническая патология органов дыхания	1; 10,0 [0,4; 42,6]	4; 7,1 [2,3; 17,5]	7; 8,1 [3,7; 15,9]	5; 6,9 [2,6; 15,4]	4; 5,7 [1,8; 14,2]
Острые респираторные инфекции	8; 80,0 [47,9; 95,4]*	47; 83,9 [72,0; 91,5]*	76; 87,4 [78,6; 93,0]*	62; 84,9 [74,8; 91,6]*	16; 22,9 [14,5; 34,1]
Патология органов мочевыделительной системы	3; 30,0 [10,3; 60,8]	12; 21,4 [12,6; 34,0]*	9; 10,3 [5,3; 18,7]	6; 8,2 [3,5; 17,1]	2; 2,9 [0,2; 10,4]
Патология органа зрения	3; 30,0 [10,3; 60,8]	8; 14,3 [7,2; 26,0]	12; 13,8 [7,9; 22,7]	9; 12,3 [6,4; 22,0]	16; 21,9 [13,9; 32,8]
Патология щитовидной железы	-	5; 8,9 [3,5; 19,7]	2; 2,3 [0,1; 8,5]	4; 5,5 [1,7; 13,7]	2; 2,9 [0,2; 10,4]
Артериальная гипертензия	1; 10,0 [0,4; 42,6]	9; 16,1 [8,5; 28,0]	11; 12,6 [7,0; 21,4]	5; 6,9 [2,6; 15,4]	7; 10,0 [4,7; 19,5]

* различия статистически значимы по сравнению со II группой, $p < 0,05$.

системы, преимущественно за счет хронического пиелонефрита ($p < 0,05$).

По паритету беременности и родов пациенты указанных групп статистически значимо не различались: в I подгруппе первая беременность отмечалась в 20 % случаев, повторная – в 80 % случаев; во II подгруппе – в 32,1 и в 67,9 % случаев, в III – в 27,6 и в 72,4 % случаев, в IV – в 16,4 и в 83,6 % случаев, во II группе – в 22,9 и в 77,1 % случаев соответственно ($p > 0,05$).

Исходы предыдущих беременностей у обследованных пациентов представлены в **таблице 3**.

Среди осложнений беременности и родов отмечались воспалительные процессы нижнего отдела половых путей (в 4,4 раза чаще при очень ранних преждевременных родах, в 2,4 раза чаще при ранних преждевременных родах, в 2,7 раза чаще при преждевременных родах), угроза прерывания беременности в I (в 5,4, 3,6, и 2,6 раза соответственно) и II (в 7 раз в I подгруппе, в 4,4 раза во II подгруппе) половинах гестации, истмико-цервикальная недостаточность (в 9,9 раза во II подгруппе, в 8,3 раза в III подгруппе), обострения хронических заболеваний мочевыделительной системы (в 9,3 раза в I подгруппе, в 5,8 раза во II подгруппе), острая респираторная

Таблица 3. Исходы предыдущих беременностей у обследованных пациентов, абс.; % [95% ДИ]

Исходы предыдущих беременностей	I подгруппа (n=8)	II подгруппа (n=38)	III подгруппа (n=63)	IV подгруппа (n=61)	II группа (n=54)
Самопроизвольный выкидыш	6; 75,0 [40,1; 93,7]*	9; 23,7 [12,8; 39,4]	14; 22,2 [13,6; 34,0]	7; 11,5 [5,4; 22,1]	5; 9,3 [3,6; 20,3]
Медицинский аборт до 12 недель	3; 37,5 [13,5; 69,6]	-	7; 11,1 [5,2; 21,5]	12; 19,7 [11,5; 31,5]	6; 11,1 [4,8; 22,6]
Неразвивающаяся беременность	1; 12,5 [0,1; 49,2]	1; 2,6 [0,7; 14,7]	4; 6,4 [2,1; 15,7]	2; 3,3 [0,25; 11,9]	4; 7,4 [2,42; 18,1]
Привычное невынашивание	2; 25,0 [6,3; 59,9]	1; 2,6 [0,7; 14,7]	3; 4,7 [1,1; 13,6]	3; 4,9 [1,1; 14,0]	2; 3,7 [0,3; 13,3]
Внематочная беременность	1; 12,5 [0,1; 49,2]	4; 10,5 [3,6; 24,7]	4; 6,4 [2,1; 15,7]	-	2; 3,7 [0,3; 13,3]
Срочные роды	2; 25,0 [6,3; 59,9]*	18; 47,4 [32,5; 62,7]*	47; 74,6 [62,6; 83,8]	53; 86,9 [75,9; 93,5]	51; 94,4 [84,3; 98,7]
Преждевременные роды	3; 62,5 [30,4; 86,5]*	12; 31,6 [19,0; 47,6]*	9; 14,3 [7,5; 25,2]	1; 1,6 [0,5; 9,6]	3; 5,6 [1,3; 15,7]
Постнатальная смерть новорожденного	1; 10,0 [0,4; 42,6]	1; 2,6 [0,7; 14,7]	-	-	-
Внутриутробная гибель плода	-	-	-	1; 1,6 [0,5; 9,6]	-

* различия статистически значимы по сравнению со II группой, $p < 0,05$.

Как видно из представленных выше данных, у пациенток I подгруппы предыдущая беременность прерывалась самопроизвольным выкидышем статистически значимо чаще, чем у пациенток II группы ($p < 0,05$). Преждевременные роды в анамнезе в 11,2 раза чаще имели место у пациенток I подгруппы и в 5,6 раза чаще у пациенток II подгруппы, чем у женщин II группы ($p < 0,05$).

Одинаково часто у пациенток с ПРПО и пациенток со срочными родами и своевременным излитием околоплодных вод отмечались в анамнезе медицинский аборт, неразвивающаяся беременность, привычное невынашивание и внематочная беременность.

Осложнения настоящей беременности у пациенток I и II групп представлены в **таблице 4**.

У пациентов с ПРПО и преждевременными родами статистически значимо чаще ($p < 0,05$), чем у пациенток со своевременным излитием околоплодных вод и срочными родами во время беременности отме-

вирусная инфекция (в 3,5, 3,3 и 2,5 раза соответственно), хориоамнионит (в 20,1, 14,8, 5,9 раз соответственно). У пациенток с ПРПО и срочными родами осложнения беременности встречались одинаково часто, как и у пациенток со срочными родами и своевременным излитием околоплодных вод ($p > 0,05$).

Срок возникновения ПРПО в I подгруппе составил $26,3 \pm 1,2$ недели, во II подгруппе – $31,4 \pm 2,3$ недели, в III подгруппе – $35,6 \pm 1,4$ недели, в IV подгруппе – $38,5 \pm 1,3$ недели. Длительность безводного периода до 3 суток отмечена в 10 % случаев в I подгруппе, в 21,4 % случаев – во II подгруппе, в 47,1 % случаев – в III подгруппе. От 4 до 14 суток безводный период зафиксирован в 40 % случаев в I подгруппе и в 12,5 % случаев – во II подгруппе. Безводный период продолжительностью более 14 суток зарегистрирован в 50 % случаев у пациентов I подгруппы и в 66,1 % случаев у женщин II подгруппы. Максимальный срок пролонгирования беременности у одной женщины I подгруппы составил 27 суток.

Таблица 4. Осложнения настоящей беременности у пациенток I и II групп, абс.; % [95% ДИ]

Осложнения беременности	I подгруппа (n=10)	II подгруппа (n=56)	III подгруппа (n=87)	IV подгруппа (n=73)	II группа (n=70)
Вагинит	10; 100,0 [67,9; 104,3]*	31; 55,4 [42,4; 67,6]*	53; 60,9 [50,4; 70,5]*	18; 24,7 [16,1; 35,7]	16; 22,9 [14,5; 34,1]
Угроза прерывания в I половине беременности	7; 70,0 [39,2; 89,7]*	26; 46,4 [34,0; 59,3]*	29; 33,3 [24,3; 43,8]*	9; 12,3 [6,4; 22,0]	9; 12,9 [6,7; 22,9]
Угроза прерывания во II половине беременности	4; 40,0 [16,7; 68,8]*	14; 25,0 [15,4; 37,8]*	11; 12,6 [7,0; 21,4]	7; 9,6 [4,5; 18,8]	4; 5,7 [1,8; 14,2]
ИЦН	3; 30,0 [10,3; 60,8]	16; 28,6 [18,3; 41,6]*	21; 24,1 [16,3; 34,2]*	5; 6,9 [2,6; 15,4]	2; 2,9 [0,2; 10,4]
Плацентарная недостаточность	2; 20,0 [4,6; 52,1]	6; 10,7 [4,7; 21,8]	10; 11,5 [6,2; 20,1]	3; 4,1 [0,9; 11,9]	2; 2,9 [0,2; 10,4]
Задержка роста плода	2; 20,0 [4,6; 52,1]	5; 8,9 [3,5; 19,7]	6; 6,9 [2,9; 14,5]	3; 4,1 [0,9; 11,9]	4; 5,7 [1,8; 14,2]
Маловодие	2; 20,0 [4,6; 52,1]	4; 7,1 [2,3; 17,5]	3; 3,5 [0,8; 10,1]	4; 5,5 [1,7; 13,7]	6; 8,6 [3,7; 17,8]
Многоводие	3; 30,0 [10,3; 60,8]	6; 10,7 [4,7; 21,8]	8; 9,2 [4,5; 17,3]	6; 8,2 [3,5; 17,1]	4; 5,7 [1,8; 14,2]
Преэклампсия	1; 10,0 [0,4; 42,6]	3; 5,4 [1,26; 15,2]	4; 4,6 [1,4; 11,6]	4; 5,5 [1,7; 13,7]	2; 2,9 [0,2; 10,4]
Преждевременная отслойка нормально расположенной плаценты	1; 10,0 [0,4; 42,6]	2; 3,6 [0,3; 12,8]	2; 2,3 [0,1; 8,5]	1; 1,4 [0,5; 8,1]	1; 1,4 [0,5; 8,4]
Обострение хронических заболеваний мочевыделительной системы	4; 40,0 [16,7; 68,8]*	14; 25,0 [15,4; 37,8]*	11; 12,6 [7,0; 21,4]	5; 6,9 [2,6; 15,4]	3; 4,3 [1,0; 12,4]
Герпетическая инфекция	3; 30,0 [10,3; 60,8]	5; 8,9 [3,5; 19,7]	12; 13,8 [7,9; 22,7]	15; 20,6 [12,8; 31,3]	18; 8,9 [16,9; 37,1]
Острая респираторная вирусная инфекция	9; 90,0 [57,4; 100,4]*	47; 83,9 [72,0; 91,5]*	56; 64,4 [53,9; 73,7]*	22; 30,1 [20,8; 41,5]	18; 25,7 [16,9; 37,1]
Хориоамнионит	6; 60,0 [31,2; 83,3]*	24; 42,9 [30,8; 55,9]*	15; 17,2 [10,6; 26,6]*	5; 6,9 [2,6; 15,4]	2; 2,9 [0,2; 10,4]

* различия статистически значимы по сравнению со II группой, $p < 0,05$.

Выбор акушерской тактики ведения при установлении диагноза ПРПО на сроках беременности 24–36/6 недель зависел от наличия или отсутствия активной родовой деятельности, проведенной профилактики респираторного дистресс-синдрома (РДС) новорожденного, клинико-лабораторных критериев хориоамнионита, наличия неотложных состояний, как со стороны матери, так и со стороны плода, требующих активного ведения и родоразрешения.

При сроке беременности от 24 до 34 недель предпочтительной считалась выжидательная активная тактика, целью которой было не допустить развития клинически и гистологически значимого хориоамнионита.

Все женщины I подгруппы, за исключением одной, прошли полный курс профилактики РДС новорожденных путем введения 24 мг раствора дексаметазона в/м, курс антибактериальной терапии с учетом чувствительности микрофлоры. Во II и III подгруппах профилактику РДС получили только 94,6 и 86,2 % женщин соответственно в связи с развитием активной родовой деятельности. При угрозе преждевременных родов назначалась токолитическая терапия раствором гексопреналина общим объемом 60 мг, растворенном в 0,9 % растворе NaCl, путем внутривенного капельного введения или путем титрования через инфузомат. Токолитическая тера-

пия была проведена 100 % женщинам I и II подгрупп, 89,7 % женщинам III подгруппы.

Пролонгировать беременность у женщин I подгруппы удалось на $2,8 \pm 0,8$ недели, у беременных II подгруппы – на $2,1 \pm 1,6$ недели, у пациенток III подгруппы – на $0,9 \pm 0,3$ недели. Средний срок родоразрешения у пациенток I подгруппы составил $28,6 \pm 2,3$ недели, II подгруппы – $31,5 \pm 1,3$ недели, III подгруппы – $35,2 \pm 1,1$ недели, IV подгруппы – $38,7 \pm 1,5$ недели, II группы – $39,3 \pm 1,3$ недели.

В сроке беременности 238 дней и более выбор метода родоразрешения зависел от акушерской ситуации. При предполагаемой массе плода менее 1500 г, согласно клиническим протоколам Министерства здравоохранения Республики Беларусь «Медицинское наблюдение и оказание медицинской помощи женщинам в акушерстве и гинекологии» от 19.02.2018 г., пациенты родоразрешались путем операции кесарево сечение.

Методы родоразрешения женщин с ПРПО и своевременным разрывом плодных оболочек представлены в таблице 5.

Все женщины I подгруппы были родоразрешены путем операции кесарево сечение, однако это не позволило избежать перинатальной смертности у двух плодов, родоразрешенных в сроках 24–25 и 27–28 недель гестации. Пациентки II подгруппы в 4 раза чаще ($p < 0,001$), чем пациентки III подгруппы

Таблица 5. Методы родоразрешения женщин с преждевременным и своевременным разрывом плодных оболочек, абс.; % [95% ДИ]

Исход беременности	I подгруппа (n=10)	II подгруппа (n=56)	III подгруппа (n=87)	IV подгруппа (n=73)	II группа (n=70)
Роды через естественные родовые пути	-	34; 64,3 [51,2; 75,6]	63; 72,4 [62,2; 80,8]	56; 76,7 [65,7; 85,0]	55; 78,6 [67,5; 86,7]
Операция кесарево сечение	10; 100,0 [67,9; 104,3]*	16; 28,6 [18,3; 41,6]**	24; 7,1 [2,7; 16,0]	17; 23,3 [15,0; 34,3]	15; 21,4 [13,3; 32,5]

* различия статистически значимы по сравнению со II группой, $p < 0,05$.** различия статистически значимы по сравнению с III подгруппой, $p < 0,05$

и в 1,3 раза чаще ($p < 0,001$), чем пациентки II группы были родоразрешены путем операции кесарево сечение. Вместе с тем, пациентки с ПРПО при доношенной беременности одинаково часто родоразрешались оперативным путем, как и пациентки со своевременным излитием околоплодных вод при срочных родах ($p > 0,05$).

Показаниями для оперативного родоразрешения у пациентов I подгруппы в 20 % случаев явилось тазовое предлежание плода, в 10 % случаев – 2 рубца на матке, в 70 % случаев – масса плода менее 1500 г при развитии спонтанной родовой деятельности; у беременных II подгруппы в 12,5 % случаев – предлежание плаценты, в 31,25 % случаев – 2 рубца на матке, в 18,75 % случаев – тазовое предлежание плода, в 37,5 % случаев – аномалии родовой деятельности; у женщин III подгруппы в 12,5 % случаев – предлежание плаценты, в 45,8 % случаев – 2 рубца на матке, в 8,3 % случаев – бесплодие, ЭКО, в 16,7 % случаев – тазовое предлежание плода, в 16,6 % случаев – аномалии родовой деятельности. Для пациенток IV подгруппы показаниями для оперативного родоразрешения в 41,2 % случаев стали 2 рубца на матке, в 5,9 % случаев – бесплодие, ЭКО, в 11,8 % случаев – тазовое предлежание плода, в 17,7 % случаев – аномалии родовой деятельности, в 23,5 % случаев – ПРПО без эффекта от родовозбуждения; для беременных II группы в 40,0 % случаев – 2 рубца на матке, в 13,3 % случаев – бесплодие, ЭКО, в 6,7 % случаев – тазовое предлежание плода, в 13,3 % случаев – аномалии родовой деятельности, в 26,7 % случаев – незрелая шейка матки.

Анализ продолжительности течения родов через естественные родовые пути показал, что у рожениц II-й и III-й подгрупп зарегистрированы быстрые роды в 26,5 и 22,2 % случаев соответственно, в связи с чем средняя продолжительность родов в указанных группах была значительно меньше (6 ч 31±8 мин и 6 ч 48±9 мин соответственно), чем в IV-й подгруппе (8 ч 24±6 мин) и во II-й группе (9 ч 11±9 мин).

Родовым травматизмом (разрыв шейки матки, влагалища и промежности) роды осложнились у 5 (14,7 %) женщин с ПРПО и ранними преждевременными родами и у 11 (17,5 %) женщин с ПРПО и поздними преждевременными родами, что статистически значимо меньше ($p < 0,05$), чем у пациенток с ПРПО и срочными родами (26 случаев – 46,4 %) и у женщин со срочными родами (29 случаев – 52,7 %).

Осложнения позднего послеродового периода статистически значимо чаще встречались у родильниц I и II подгрупп по сравнению с женщинами II группы. В структуре осложнений послеродового периода преобладали субинволюция матки по данным УЗИ органов малого таза на 3 сутки – у 5 (50 %) и у 29 (51,8 %) родильниц I и II подгрупп по сравнению с 15 (21,4 %) женщинами II группы ($p < 0,05$), лохиометра – у 11 (19,6 %) пациенток II подгруппы при сравнении с 2 (2,9 %) родильницами II группы ($p < 0,05$).

Нами проанализированы данные оценки новорожденных по шкале Апгар на 1-ой (табл. 6) и на 5-ой (табл. 7) минутах после рождения.

Согласно полученным данным, на 1-й мин значимо чаще дети I–III подгрупп рождались с признаками гипоксии по сравнению с младенцами IV подгруппы и II группы, $p < 0,05$. Оценка состояния по шкале Апгар показала лучшие компенсаторные возможности и состояние новорожденных у женщин IV подгруппы и II группы.

Как видно из приведенных в таблице 7 данных, искусственная вентиляция легких (ИВЛ) на 5-й минуте проводилась 100 % новорожденным от матерей с ПРПО и очень ранними преждевременными родами, 41,1 % новорожденных с ПРПО и ранними преждевременными родами, что статистически значимо чаще, чем у новорожденных от матерей III подгруппы и II группы ($p < 0,05$). Статистически значимо чаще у новорожденных II и III подгрупп на 5-й мин после рождения отмечалась оценка новорожденных по шкале Апгар 6-7 баллов по сравнению с новорожденными IV подгруппы и II группы ($p < 0,05$). Оценка

Таблица 6. Оценка новорожденных по шкале Апгар на 1-й минуте

Состояние новорожденных по шкале Апгар на 1-й минуте	I подгруппа (n=10)		II подгруппа (n=56)		III подгруппа (n=87)		IV подгруппа (n=73)		II группа (n=70)	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%
8-9 баллов	-	-	-	-	17**	19,5	65	89,0	66	94,3
7-6 баллов	-	-	37***	66,1	65***	74,7	8	11,0	4	5,7
5-4 баллов	10***	100,0	19***	33,9	5	5,8	-	-	-	-

* различия статистически значимы по сравнению со II группой, $p < 0,05$;** различия статистически значимы по сравнению с IV подгруппой, $p < 0,05$;*** различия статистически значимы по сравнению с III подгруппой, $p < 0,05$

Таблица 7. Оценка новорожденных по шкале Апгар на 5-й минуте

Состояние новорожденного по шкале Апгар на 5-й минуте	I подгруппа (n=10)		II подгруппа (n=56)		III подгруппа (n=87)		IV подгруппа (n=73)		II группа (n=70)	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%
8-9 баллов	-	-	-	-	5*	5,8	67	81,8	67	95,7
7-6 баллов	-	-	33***	58,9	71***	81,6	6	8,2	2	2,9
5-4 баллов	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
ИВЛ	10***	100	23*, ***	41,1	11	12,6	-	-	1	1,4

* различия статистически значимы по сравнению со II группой, $p < 0,05$;** различия статистически значимы по сравнению с IV подгруппой, $p < 0,05$;*** различия статистически значимы по сравнению с III подгруппой, $p < 0,05$.

8–9 баллов у детей от матерей III подгруппы была в 16,5 раз реже, чем у новорожденных от матерей со срочными родами и своевременным излитием околоплодных вод ($p < 0,05$).

Перинатальная смертность в I подгруппе зарегистрирована у 2 новорожденных: в одном случае – ранняя неонатальная смертность, во втором случае – интранатальная смертность. Причинами перинатальной смертности явилась внутриутробная инфекция. Во II подгруппе имели место 2 случая ранней неонатальной смертности вследствие внутриутробной пневмонии.

Для дальнейшего наблюдения и лечения 8 (80,0 случаев [95 % ДИ 47,9, 95,4]) детей от родильниц I подгруппы, 21 (37,5 случаев [95 % ДИ 26,0, 50,6]) новорожденный от родильниц II подгруппы и 8 (9,2 случаев [95 % ДИ 4,5, 17,3]) новорожденных от женщин III подгруппы переведены на второй этап выхаживания в УЗ «ВОДКЦ». Почти 63 % процента новорожденных II подгруппы, 90,8 % младенцев III подгруппы, 100 % – IV подгруппы и 100 % – II группы были выписаны домой в удовлетворительном состоянии.

Вышеизложенное позволяет предположить, что проведение предгравидарной подготовки, своевременное выявление и профилактика осложнений беременности могут привести к снижению преждевременного разрыва плодных оболочек при недоношенной и доношенной беременности и, тем самым, улучшить исходы родов для матери и плода.

Выводы

1. Факторами риска ПРПО являются:

- в сроках гестации 22–27/6 недель: воспалительные процессы женских половых органов (хронический цервицит, хронический сальпингит и оофорит, неспецифический вагинит) и неблагоприятные исходы беременности (преждевременные роды, самопроизвольный выкидыш) в анамнезе; отягощенное течение настоящей беременности (ОРВИ, вульвовагинит, пиелонефрит, угроза прерывания беременности в I и II триместрах);
- в сроках гестации 28–33/6 недель гестации: особенности акушерско-гинекологического анамнеза (хронический цервицит, хронический сальпингит и оофорит, преждевременные роды), сопутствующие экстрагенитальные заболевания (воспалительные заболевания мочевыделительной системы); осложнения настоящей беременности (воспалительные процессы нижнего отдела половых путей, угроза прерывания беременности, истмико-цервикальная недостаточность, обострение хронических заболеваний мочевыделительной системы, ОРВИ, хориоамнионит);
- в сроках гестации 34–36/6 недель: наличие воспалительных заболеваний нижнего отдела половых путей (хронический неспецифический вагинит, хронический цервицит) в анамнезе, течение настоящей беременности на фоне ОРВИ, вульвова-

гинита, угрозы прерывания в I триместре, истмико-цервикальной недостаточности, хориоамнионита;

- при доношенной беременности: хронический цервицит в анамнезе; ОРВИ во время настоящей беременности.

2. Роды при ПРПО в сроках гестации 22–27/6 недель характеризуются высокой частотой оперативного родоразрешения (100,0 %), в более поздние сроки беременности (28–36/7 недель) – высокой частотой аномалий родовой деятельности, родового травматизма матери.

3. Длительный безводный период не приводит к увеличению частоты тяжелых гнойно-воспалительных осложнений у матери вследствие тщательного отбора пациенток в группу с активно-выжидательной тактикой ведения и адекватного проведения антибиотикопрофилактики.

4. Функциональное состояние новорожденных при ПРПО улучшается с увеличением срока гестации и при использовании активно-выжидательной тактики ведения пациентов.

5. Перинатальная смертность достоверно чаще отмечается в группе женщин с ПРПО в сроках гестации менее 33/6 недель, основная ее причина – внутриутробная инфекция.

6. Активно-выжидательная тактика ведения пациенток с ПРПО при недоношенной беременности позволяет повысить гестационный возраст плода; снизить частоту кесарева сечения и перинатальную смертность; уменьшить потребность недоношенных в ИВЛ; обеспечить высокий уровень выписки новорожденных домой или перевод на второй этап выхаживания в отделение для новорожденных.

Список литературы

1. Ашурова, Н. Г. Состояние готовности родовых путей у рожениц с родовым разрывом плодных оболочек / Н. Г. Ашурова, И. И. Тошева, Д. П. Кудратова // Репродуктивная медицина. – 2018. – № 2 (35). – С. 32–35.
2. Волков, В. Г. Прогнозирование течения и исхода родов у женщин с преждевременным излитием околоплодных вод / В. Г. Волков, О. В. Соболенков // Вестник новых медицинских технологий. – 2013. – № 2. – С. 346–348.
3. Гусейнова, Г. Э. Клинико-анамнестические особенности женщин с преждевременным разрывом плодных оболочек при преждевременных родах / Г. Э. Гусейнова, З. С. Ходжаева // Акушерство и гинекология. – 2019. – № 8. – С. 54–61.
4. Козлов, П. В. Недоношенная беременность, осложненная преждевременным разрывом плодных оболочек / П. В. Козлов, О. В. Макаров, Н. Н. Володин. – М.: Ман-ПРИНТ, 2012. – 132 с.
5. Дородовое излитие вод до 34 недель беременности. Выбор безопасного безводного периода / Л. Д. Белоцерковцева [и др.] // Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. – 2020. – Т. 19, № 1. – С. 83–89.
6. Преждевременный разрыв плодных оболочек в сроках менее 34 недель гестации, результаты пролонгирования беременности / И. В. Курносенко [и др.] // Современные проблемы науки и образования. – 2018. – № 6.; URL: <https://science-education.ru/ru/article/view?id=28467> (дата обращения: 02.10.2022).
7. Гурьева, В. А. Факторы риска преждевременного разрыва плодных оболочек при сроке гестации 22–34 недели / В. А. Гурьева, Ю. А. Шадеева, Т. Н. Чугунова // Современная наука: актуальные проблемы теории и практики. Серия: Естественные и технические науки. – 2016. – № 8. – С. 84–92.
8. Дятлова, Л. И. Значение изменений цитокинового профиля в патогенезе преждевременного разрыва плодных оболочек при недоношенной беременности / Л. И. Дятлова, Е. И. Ермолаева, Т. Н. Глухова // Инновационная наука. – 2015. – № 11-3. – С. 218–221.
9. Князева, Т. П. Причины и факторы риска преждевременного разрыва плодных оболочек / Т. П. Князева // Дальневосточный медицинский журнал. – 2016. – № 2. – С. 128–135.
10. Кузьмин, В. Н. Проблема внутриутробной инфекции в современном акушерстве / В. Н. Кузьмин, Л. В. Адамян // Инфекционные болезни: Новости. Мнения. Обучение. – 2017. – № 3. – С. 32–36.
11. Кузнецова, В. И. Вопросы диагностики и лечения инфекционных заболеваний влагалища / И. В. Кузнецова // Эффективная фармакотерапия. Акушерство и гинекология. – 2016. – № 1 (14). – С. 28–32.
12. Макаров, И. О. Бактериальные и вирусные инфекции в акушерстве и гинекологии: учебн. пособие / И. О. Макаров, Е. И. Боровкова. – М.: МЕДпресс-информ, 2013. – 256 с.
13. Предложения по актуализации действующего общероссийского протокола по профилактике, диагностике и ведению преждевременных родов / В. Е. Радзинский [и др.] // Status Praesens. – 2014. – № 6. – С. 119–122.
14. Рожденные слишком рано. Доклад о глобальных действиях в отношении преждевременных родов / ВОЗ. – 2014. – 123 с.
15. Тошева, И. И. Исходы беременности при преждевременном разрыве плодных оболочек / И. И. Тошева, Г. А. Ихтиярова // РМЖ. Мать и дитя. – 2020. – № 3 (1). – С. 16–19.
16. Дударева, Ю. А. Течение, исход беременности и акушерская тактика при преждевременном разрыве плодных оболочек в 24–32 недели / Ю. А. Дударева, В. А. Гу-

- рьева, О.Н. Фильчакова // Российский медицинский журнал. – 2018. – № 24 (5). – С. 237–241.
17. Кузьмин, В.Н. Перинатальные исходы при преждевременном разрыве плодных оболочек / В.Н. Кузьмин // Лечащий врач. – 2018. – № 3. – С. 34–39.
18. Исходы недоношенной беременности и родов при преждевременном разрыве плодных оболочек / Н.В. Артымук [и др.] // Мать и дитя в Кузбассе. – 2015. – № 2 (61). – С. 98–102.

Y. G. Tsuran, N. I. Kiseleva

Educational Institution “Vitebsk State Order of Peoples’ Friendship Medical University”

PREMATURE RUPTURE OF FETAL MEMBRANES: CAUSE FACTORS, PREGNANCY AND BIRTH OUTCOME

Abstract

The aim of this study was to investigate the causal factors in the occurrence and outcomes of premature rupture of membranes (PRM). A total of 296 birth histories, prenatal records and neonatal histories were selected for statistical analysis. Group I included 226 women with PRM at gestational age of 22–41 weeks; group II included 70 women with a term delivery and timely discharge of amniotic fluid. The anamnestic features of the somatic, obstetric and gynaecological statuses, the course of pregnancy, labour and its outcome were studied in the examined women. It was found that women with PRM had a history of a combination of obstetric, gynaecological, and somatic pathology. The patients in subgroup II were delivered by cesarean section 4 times more frequently ($p < 0.001$) than those in subgroup III and 1.3 times more frequently ($p < 0.001$) than patients in group II. The pattern of postpartum complications was dominated by uterine subinvolution in 5 (50 %) and 29 (51.8 %) women in subgroups I and II versus 15 (21.4 %) women in group II ($p < 0.05$), and lochiometra in 11 (19.6 %) patients in subgroup II versus 2 (2.9 %) women in group II ($p < 0.05$). Signs of hypoxia at 1 and 5 minutes were significantly more frequent in children with PRM and preterm birth at 22–36/6 weeks compared to group IV and subgroup II infants, $p < 0.05$.

Key words: pregnancy, premature rupture of membranes, premature birth, term birth.

М.Г. Такунова, С.И. Михалевич, Т.О. Шевченко

ГУО «Белорусская медицинская академия последипломного образования»

РЕТРОСПЕКТИВНЫЙ АНАЛИЗ ВЗАИМОСВЯЗИ ПРОДОЛЖИТЕЛЬНОСТИ ЛАКТАЦИИ И РИСКА ОПУХОЛЕЙ ЖЕНСКОЙ ПОЛОВОЙ СИСТЕМЫ

Реферат

Изучение способов профилактики и снижения рисков развития миомы матки, рака молочных желез и рака яичников продолжает оставаться актуальным.

Цель исследования – изучить взаимосвязь лактации и риска опухолей женской половой системы на основании ретроспективного анализа полученных данных.

Материалы и методы. Разработан опросник для сбора анамнеза о связи продолжительности лактации и риска развития опухолей женской половой системы. Проведено анкетирование 345 женщин старше 40 лет, у которых были роды в анамнезе.

Выводы. Согласно полученным данным выявлена тенденция снижения частоты обнаружения миомы матки с увеличением продолжительности грудного вскармливания. Не выявлена значимая связь рака молочной железы с продолжительностью грудного вскармливания у опрошенных женщин, при этом выявлено снижение частоты обнаружения рака яичников при увеличении продолжительности грудного вскармливания.

Ключевые слова: грудное вскармливание, миома матки, рак молочной железы, рак яичников.

Введение

Миома матки – наиболее распространенное новообразование малого таза у женщин. Миомы возникают у женщин репродуктивного возраста и часто сопровождаются симптомами аномального маточного кровотечения и/или тазовыми болями. Миома матки также может оказывать влияние на репродуктивную функцию (например, бесплодие, неблагоприятные исходы беременности) [2].

Рост миомы зависит от уровней прогестерона и эстрогена, но эти гормоны не обязательно ответственны за появление и рост опухолей. Паритет родов снижает вероятность образования миомы. Есть исследования, в которых определили, что чем больше беременностей в жизни женщины, тем меньше риск миомы матки. В некоторых группах исследования описано, что более старший возраст женщины при первых родах был связан со сниженным риском развития миомы по сравнению с более молодым возрастом при первых родах. Раннее менархе (<10 лет) связано с повышенным риском развития миомы [4].

Появляется все больше доказательств того, что дефицит или недостаточность витамина D связаны с риском миомы [5].

В одном исследовании, проведенном среди женщин с диагнозом миомы матки в период с января 2007 по декабрь 2016 г. без показаний к немедленному лечению и забеременевших в течение одного года после постановки диагноза, проводился анализ влияния родов и грудного вскармливания на размеры миомы матки. Все пациентки были обследованы через шесть месяцев после родов. Диаметры миомы сравнивали в период до беременности, в первом, втором, третьем триместре и после родов. Продолжающееся грудное вскармливание было положительно связано с регрессией миоматозных узлов и отсутствием динамики роста. Более мелкие миомы до беременности с большей вероятностью возвращались к размерам, существовавшим до беременности, или регрессировали с пороговым значением 32 мм для кормящих женщин и 26 мм для не кормящих женщин [3].

Рак молочной железы является вторым наиболее распространенным онкологическим заболеванием в мире. Во всем мире растет число случаев заболе-

Адреса для корреспонденции:

М.Г. Такунова, моб. тел.: 8 (029) 673-13-79, e-mail: mtakunova@gmail.com

ваемости раком молочной железы. В Беларуси уровень заболеваемости в 2017 г. составил 48,9 на 100 тысяч населения [1].

Рак яичников опасен тем, что часто поздно диагностируется и сопровождается неблагоприятными прогнозами выживаемости.

Учитывая высокую распространенность миомы матки, существенное влияние на качество жизни, необходимы профилактические меры по поводу профилактики развития миомы матки. Продолжает оставаться актуальным и поиск возможных путей профилактики рака молочной железы и яичников. Изучение влияния лактации на риски вышеперечисленных заболеваний может помочь разработать рекомендации по грудному вскармливанию с целью возможной профилактики заболевания.

Цель исследования – изучить взаимосвязь лактации и риска опухолей женской половой системы на основании ретроспективного анализа полученных данных. В ходе исследования изучалась связь продолжительности грудного вскармливания с рисками возникновения миомы матки, рака молочной железы и рака яичников.

Материалы и методы

Был разработан опросник для сбора анамнеза о связи продолжительности лактации и риска развития опухолей женской половой системы. Было проведено анкетирование 345 женщин старше 40 лет, у которых были роды в анамнезе.

Было сформировано две группы исследования:

1 группа. Женщины старше 40 лет с установленным диагнозом миомы матки (145 человек).

2 группа. Женщины старше 40 лет без установленного диагноза миомы матки (200 человек).

В опрос также были включены 25 женщин с установленным диагнозом рака яичников и 43 женщины с установленным диагнозом рака молочной железы. Они вошли во вторую группу исследования.

При опросе учитывались следующие анамнестические данные:

- 1) возраст рождения первого ребенка;
- 2) количество всех беременностей и родов;
- 3) суммарная продолжительность грудного вскармливания со всеми детьми;
- 4) у женщин с диагнозом миомы матки уточнялись следующие данные: единичная или множественная миома, было или нет оперативное лечение миомы.

Данные опроса в дальнейшем анализировались при построении сводных таблиц.

Результаты и обсуждение

В исследовании приняли участие 345 женщин от 40 до 87 лет. Средний возраст женщин 58 лет. У опрошенных женщин было в среднем по 3 беременности и 2 родов в анамнезе. У 56,7 % опрошенных возраст рождения первого ребенка составил 20–24 года, у 21,8 % опрошенных – 25–29 лет.

У 42 % опрошенных женщин был установлен диагноз миомы матки. У 54,3 % из них была множественная миома матки, у 45,7 % – был обнаружен единичный узел. В 33,1 % случаев было проведено оперативное лечение миомы матки.

На основании анализа полученных ретроспективных данных было определено, что суммарная продолжительность грудного вскармливания после всех родов составила менее месяца у 7,6 % опрошенных женщин, от 1 до 3 месяцев у 15,6 % опрошенных, от 3 до 6 месяцев у 15,6 % женщин, от 6 до 12 месяцев у 21 % опрошенных, от 12 до 24 месяцев у 25,5 % женщин и более 24 месяцев у 14,7 % опрошенных женщин (рис. 1).

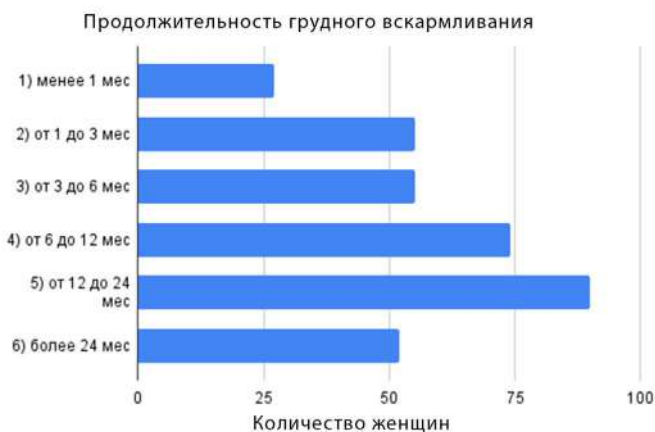


Рисунок 1. Суммарная продолжительность грудного вскармливания у опрошенных женщин

В ходе анализа полученных данных была обнаружена обратно-пропорциональная связь количества беременностей и родов с установленным диагнозом миомы матки. Чем больше было беременностей и родов в анамнезе, тем реже диагностирована миома матки.

При анализе данных возраста рождения первого ребенка у опрошенных женщин и установленного диагноза миомы матки, путем построения линии тренда было выявлено незначительное снижение вероятности миомы матки с увеличением возраста рождения первого ребенка.

При анализе взаимосвязи продолжительности грудного вскармливания и миомы матки получены следующие данные: наибольшая частота (52 %) установленного диагноза миомы матки была в группе женщин, где суммарная продолжительность грудного вскармливания составила менее 1 месяца. Наименьшая частота (36,78 %) установленного диагноза миомы матки была в группе женщин, где суммарная продолжительность грудного вскармливания составила 12-24 месяца. При построении линии тренда выявлена тенденция снижения частоты обнаружения миомы матки с увеличением продолжительности грудного вскармливания (рис. 2).

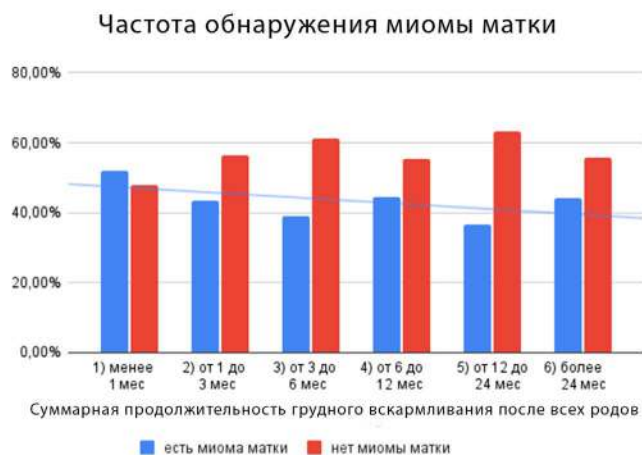


Рисунок 2. Взаимосвязь частоты обнаружения миомы матки и продолжительности грудного вскармливания.

В ходе анализа анкетных данных женщин с установленным диагнозом рака молочной железы установлено отсутствие значимой связи рака молочной железы с продолжительностью грудного вскармливания (рис. 3).



Рисунок 3. Взаимосвязь случаев обнаружения рака молочной железы и продолжительности грудного вскармливания в анамнезе у опрошенных женщин.

При оценке полученных данных у опрошенных женщин с установленным диагнозом рака яичников путем построения линии тренда выявлена тенденция к снижению частоты рака яичников с увеличением продолжительности грудного вскармливания (Рис. 4).



Рисунок 4. Взаимосвязь случаев рака яичников и продолжительности грудного вскармливания в анамнезе у опрошенных женщин.

Выводы:

1. Согласно полученным ретроспективным данным суммарная продолжительность грудного вскармливания у женщин старше 40 лет составила 12–24 месяца у 25,5 % опрошенных, более 24 месяцев у 14,7 % опрошенных женщин, и у 59,8 % опрошенных менее года.

2. В ходе анализа полученных данных была обнаружена обратно-пропорциональная связь количества беременностей, родов и возраста рождения первого ребенка с установленным диагнозом миомы матки.

3. При оценке результатов опроса выявлена тенденция снижения частоты обнаружения миомы матки с увеличением продолжительности грудного вскармливания.

4. Согласно полученным данным не выявлена значимая связь рака молочной железы с продолжительностью грудного вскармливания у опрошенных женщин, при этом выявлено снижение частоты обнаружения рака яичников при увеличении продолжительности грудного вскармливания.

Список литературы

1. Здравоохранение в Республике Беларусь [Электронное издание]: офиц. стат. сб. за 2017 г. – Минск: ГУ РНМБ, 2018. – 274 с.
2. Baird DD, Dunson DB, Hill MC, Cousins D, Schectman JM. High cumulative incidence of uterine leiomyoma in black and white women: ultrasound evidence. The American Journal of Obstetrics and Gynecology. 2003; 188 (1): 100
3. Giovanni Delli Carpini, Stefano Morini. The association between childbirth, breastfeeding, and uterine fibroids: an observational study. Scientific reports. 2019 Jul 12; 9 (1): 10117.
4. Qiwei Yang, Michal Ciebiera, Maria Victoria Bariani, Mohamed Ali, Hoda Elkafas, Thomas G Boyer, Ayman Al-Hendy. Comprehensive Review of Uterine Fibroids: Developmental Origin, Pathogenesis, and Treatment. Endocrine Reviews, Volume 43, Issue 4, August 2022, Pages 678–719.
5. Wise LA, Radin RG, Palmer JR, Kumanyika SK, Boggs DA, Rosenberg L Intake of fruit, vegetables, and carotenoids in relation to risk of uterine leiomyomata. The American journal of Clinical Nutrition. 2011 Dec; 94 (6): 1620-31. Epub 2011 Nov 9.

M.G. Takunova, S.I. Mikhalevich, T.O. Shevchenko

State Educational Institution “Belarusian Medical Academy of Postgraduate Education”

RETROSPECTIVE ANALYSIS OF THE RELATIONSHIP BETWEEN LACTATION DURATION AND THE RISK OF TUMORS OF THE FEMALE REPRODUCTIVE SYSTEM

Abstract

The study of ways to prevent and reduce the risk of developing uterine fibroids, breast cancer and ovarian cancer continues to be relevant.

The purpose of the study was to study the relationship between lactation and the risk of tumours in the female reproductive system based on a retrospective analysis of the data obtained.

Materials and methods. A questionnaire was developed to collect an anamnesis about the relationship between the duration of lactation and the risk of developing tumours of the female reproductive system. A survey of 345 women over 40 years of age who had a history of childbirth was conducted.

Conclusions. According to the data obtained, a trend towards a decrease in the frequency of detection of uterine fibroids with an increase in the duration of breastfeeding was revealed. There was no significant association of breast cancer with the duration of breastfeeding in the women surveyed, while a decrease in the frequency of detection of ovarian cancer was found with an increase in the duration of breastfeeding.

Key words: breastfeeding, uterine fibroids, breast cancer, ovarian cancer.

Л. М. Небышинец, А. Н. Кручинская

ГУО «Белорусская медицинская академия последипломного образования»

ТЕЧЕНИЕ БЕРЕМЕННОСТИ И РОДОВ У ЖЕНЩИН СО СКОЛИОЗОМ

Реферат

Проведен ретроспективный анализ течения беременности и родов у женщин со сколиозом, а также особенностей течения раннего неонатального периода у их новорожденных детей. Отмечены высокая частота коморбидной патологии, осложнений гестации и родового травматизма у женщин со сколиозом. Установлено наличие особенностей развития при рождении и осложнений раннего неонатального периода у каждого третьего новорожденного от матерей со сколиозом. Учитывая полученные результаты, вопросы ведения беременности и родов у пациентов со сколиозом нуждаются в дальнейшем тщательном изучении.

Ключевые слова: беременность, роды, сколиоз.

Введение

Сколиоз – это патологическое состояние позвоночника, характеризующееся его деформацией в трех плоскостях: коронарной, сагиттальной и осевой. Подростковый идиопатический сколиоз является наиболее распространенной формой сколиоза [1, 2], присутствует у 0,3–6% детей в возрасте от 10 до 18 лет [3, 4, 5]. Встречается идиопатический сколиоз у девочек в 6–8 раз чаще, чем у мальчиков, в 0,6% случаев – в тяжелой форме [6]. По некоторым данным, у женщин, страдающих сколиозом, значительно чаще, чем у беременных без вертеброгенной патологии, встречаются самопроизвольные выкидыши, преждевременные роды, рождение недоношенных и мертворожденных детей, а также аномалии развития органов у новорожденных. Поскольку деформация позвоночника беременной женщины может приводить к деформациям таза, наличие сколиоза у беременной может также явиться фактором риска развития аномалий родового процесса и неблагоприятных перинатальных исходов [7, 8, 9].

Целью данного исследования явилось изучение особенностей течения беременности, родов и перинатальных исходов у женщин со сколиозом.

Материал и методы исследования

Проведено ретроспективное когортное исследование: для анализа были отобраны истории родов беременных со сколиозом, родоразрешен-

ных в учреждении здравоохранения «Клинический родильный дом Минской области» в 2017–2022 гг.

Статистическая обработка материала осуществлялась с использованием прикладных компьютерных программ Microsoft Excel и Statistica (версия 10.0). Количественные признаки представлены в виде средней арифметической величины (M) и ошибки среднего арифметического (m). Качественные признаки представлены в виде абсолютных и относительных ($P \pm m_p$) величин, где P – относительная величина, m_p – средняя ошибка относительной величины.

Результаты и обсуждение

В исследование включены 73 истории родов женщин с различной степенью выраженности и локализации сколиоза. Возраст пациентов колебался от 16 до 39 лет, средний возраст женщин в исследуемой группе составил $27,8 \pm 5,7$ лет.

Особенности сколиоза в исследуемой группе, в частности, локализация и степень выраженности представлены в таблице 1. При анализе представленных данных было установлено, что практически в каждом третьем случае ($34,2 \pm 5,6\%$) не уточнена степень выраженности сколиоза. Кроме этого, в $30,1 \pm 5,4\%$ случаев не уточнена и его локализация, в основном при сколиозе I–II степени. Из уточненных диагнозов: чаще всего встречались сколиоз II степени ($p > 0,05$) и локализация сколиоза в грудно-поясничном отделе ($p > 0,05$). Оперативное лечение

Адреса для корреспонденции:

Л.М. Небышинец, моб. тел.: +375 (29) 634-93-23, e-mail: larisa_minsk08@mail.ru

Таблица 1. Характеристика сколиоза в исследуемой группе

Локализация сколиоза	Абс	P±mp
Шейно-грудной отдел	1	1,4±1,4 %
Грудной отдел	20	27,4±5,3 %
Грудопоясничный отдел	27	36,9±5,7 %
Поясничный отдел	3	4,1±2,3 %
Неуточненный	22	30,1±5,4 %
Степень выраженности сколиоза		
I степень	4	5,5±2,7 %
I-II степень	4	5,5±2,7 %
II степень	16	21,9±4,9 %
II-III степень	4	5,5±2,7 %
III степень	7	9,6±3,5 %
III-IV степень	1	1,4±1,4 %
IV степень	12	16,4±4,4 %
Неуточненная степень	25	34,2±5,6 %

в анамнезе по поводу сколиоза IV степени получили 8,22±3,2 % пациентов.

Средний возраст менархе в изучаемой группе составил 13,5±1,4 лет. Менархе в возрасте 10–11 лет, 12–15 лет и 16–17 лет имели 4,1, 89,1 и 6,8 % женщин соответственно.

Регулярный менструальный цикл был отмечен у 92 % женщин. Нормальную продолжительность менструального цикла (24–38 дней) имели 90,4 % пациентов, продолжительность менее 24 дней и более 38 дней – 1,4 и 8,2 % соответственно. Длительность менструального кровотечения составила в среднем 5,4±1,04 дня. Абсолютное большинство женщин (91,8 %) отмечали умеренный характер менструальной кровопотери, вместе с тем, 8,2 % беременных указали на обильные менструальные кровотечения.

Для 58,9 % женщин исследуемой группы настоящая беременность являлась первой, для 27,4 % – второй и для 13,7 % – третьей и больше.

При изучении акушерского анамнеза было установлено, что отягощенный акушерский анамнез имели 17,8 % женщин, в том числе, неразвивающуюся беременность в анамнезе – 8,2 %; самопроизвольный выкидыш – 5,5 %; внематочную беременность – 2,7 %; медикаментозное прерывание беременности – 1,4 % пациентов. Таким образом, наиболее часто акушерский анамнез отягощался неразвивающейся беременностью и самопроизвольным выкидышем (46,2 и 30,8 % в структуре соответственно). Одна женщина имела привычное невынашивание – 4 самопроизвольных выкидыша в анамнезе.

68,5 % беременных, включенных в исследование, были первородящими. В структуре повторнородящих преобладали женщины со вторыми родами – 82,6 % случаев, третьи роды и пятые составили 13,1 и 4,3 % соответственно. У 97,3±1,9 % женщин изуча-

емой группы настоящая беременность была одноплодной.

Все женщины со сколиозом, вошедшие в исследование, имели сопутствующую патологию. Частота встречаемости отдельных видов сопутствующей патологии у женщин исследуемой группы представлена в таблице 2.

При анализе полученных данных было установлено, что среди сопутствующей патологии в исследуемой группе женщин со сколиозом преобладали заболевания сердечно-сосудистой системы и болезни глаза. Так, малые аномалии сердца были отмечены у 41,1±5,8 % женщин, в том числе, пролапс митрального клапана – в 15,1±4,2 % случаев, врожденная аномалия сердечных камер и соединений неуточненная (дополнительные хорды левого желудочка) – в 13,7±4,0 % случаев, недостаточность митрального клапана – у 8,2±3,2 % пациентов, недостаточность трехстворчатого клапана – в 6,9±2,9 % случаев, недостаточность клапана легочной артерии – у 4,1±2,3 % беременных. Варикозное расширение вен встречалось у 8,2 % женщин: в 6,9±2,9 % случаев – варикозное расширение вен нижних конечностей и в 1,4±1,4 % – варикозное расширение вен вульвы.

Частота миопии у беременных со сколиозом составила 41,1±5,8 %. В структуре степени тяжести заболевания миопия слабой степени составила 63,3±8,9 %, миопия средней степени – 30±8,5 % и миопия высокой степени – 6,7±8,5 %.

Осложнения и заболевания во время настоящей беременности в исследуемой группе женщин со сколиозом представлены в таблице 3. При анализе числа осложнений оказалось, что в среднем 3,1 осложнений пришлось на одного пациента.

Течение беременности у женщин со сколиозом наиболее часто осложнялось анемией – у 80,8±4,6 %

Таблица 2. Сопутствующая патология у беременных со сколиозом

Нозология	Код МКБ-10	Абс.	P±mp
Болезни органов дыхания			
Астма (смешанная форма, ДНО)	J45.8	1	1,4±1,4 %
Хронический тонзиллит	J35.0	8	10,9±3,7 %
Вазомоторный ринит	J30.0	2	2,7±1,9 %
Болезни органов пищеварения			
Хронический гастрит, неуточненный	K29.5	11	15,1±4,2 %
Хронический гастродуоденит	K29.9	2	2,7±1,9 %
Язва двенадцатиперстной кишки	K26	2	2,7±1,9 %
Синдром Жильбера	E80.4	1	1,4±1,4 %
Болезни системы кровообращения			
Варикозное расширение вен нижних конечностей	I83	5	6,9±2,9 %
Варикозное расширение вен вульвы	I83.6	1	1,8±1,4 %
Врожденная аномалия сердечных камер и соединений неуточненная	Q20.9	10	13,7±4,0 %
Пролапс митрального клапана	I34.1	11	15,1±4,2 %
Недостаточность митрального клапана (митральная регургитация)	I34.0	6	8,2±3,2 %
Неревматическая недостаточность трехстворчатого клапана	I36.1	5	6,9±2,9 %
Недостаточность клапана легочной артерии	I37.1	3	4,1±2,3 %
Другая неуточненная преждевременная деполяризация желудочков	I49.4	1	1,4±1,4 %
Тахикардия неуточненная (синусовая)	R00.0	1	1,4±1,4 %
Болезни мочеполовой системы			
Хронический тубулоинтерстициальный нефрит неуточненный	N11.9	4	5,5±2,7 %
Камни почки и мочеточника	N20	3	4,1±2,33 %
Хронический нефритический синдром	N03	1	1,4±1,4 %
Хронический сальпингит и оофорит	N70.1	2	2,7±1,9 %
Эрозия и эктропион шейки матки	N86	6	8,2±3,2 %
Полип шейки матки	N81.3	1	1,4±1,4 %
Эндометриоз яичников	N80.1	1	1,4±1,4 %
Женское бесплодие неуточненное	N97.9	5	6,9±2,9 %
Доброкачественная дисплазия молочной железы	N60	3	4,1±2,3 %
Образование в молочной железе, неуточненное	N63	2	2,7±1,9 %
Болезни эндокринной системы			
Недостаточность питания	E46	12	16,4±4,4 %
Аутоиммунный тиреоидит	E06.3	5	6,9±2,9 %
Субклинический гипотиреоз вследствие йодной недостаточности	E02	7	9,6±3,5 %
Другие уточненные формы нетоксического зоба (коллоидный, эндемический, диффузный)	E04.8	1	1,4±1,4 %
Диффузный (эндемический) зоб, связанный с йодной недостаточностью	E01.1	2	2,7±1,9 %
Болезни щитовидной железы, неуточненные (кисты, узлы гипоплазия ЩЖ)	E07.9	6	8,2±3,2 %
Гиперпролактинемия	E22.1	1	1,4±1,4 %
Синдром поликистоза яичников	E28.2	2	2,7±1,9 %
Болезни глаза			
Миопия	H52.1	30	41,1±5,8 %
Расходящееся содружественное косоглазие	H50.1	1	1,4±1,4 %
Периферическая витреохориоретинальная дистрофия	H35.4	5	6,9±2,9 %
Астигматизм	H52.2	5	6,95±2,9 %
Нарушения аккомодации	H52.5	2	2,7±1,92 %
Болезни крови, кроветворных органов и отдельные нарушения, вовлекающие иммунный механизм			
Нарушения свертываемости крови, пурпура и другие геморрагические состояния	D65	1	1,4±1,4 %
Другие нарушения свертываемости	D62	2	2,7±1,9 %
Тромбоцитопения неуточненная	D69.6	1	1,4±1,4 %

продолжение таблицы 2

Болезни костно-мышечной системы и соединительной ткани			
Юношеский остеохондроз позвоночника (Б-нь Шейермана)	M42	1	1,4±1,4 %
Другие приобретенные деформации конечностей (комбинированное плоскостопие 2 степени, продольное)	M21	2	2,7±1,9 %
Остеохондроз позвоночника	M42.9	1	1,4±1,4 %
Коксартроз	M16	1	1,4±1,4 %
Кифоз	M40	1	1,4±1,4 %
Боль внизу спины (Вертеброгенная люмбалгия)	M54.5	1	1,4±1,4 %
Люмбаго с ишиасом (Вертеброгенная люмбоишалгия)	M54.4	2	2,7±1,9 %
Боль в грудном отделе позвоночника (Торакалгия)	M54.6	1	1,4±1,4 %
Новообразования			
Лейомиома матки	D25	2	2,7±1,9 %
Доброкачественное новообразование рта и глотки (рецидивирующий папилломатоз гортани)	D10	1	1,4±1,4 %

беременных, в том числе, у 94,9±2,9 % пациентов была анемия легкой степени и у 5,1±2,8 % – анемия средней степени. Инфекции половых путей во время беременности были отмечены у 54,8±5,9 % пациентов; у 60,3±5,7 % женщин наблюдались острые респираторные заболевания: в среднем отмечено 1,3 инфекционных осложнений на одного пациента.

Угроза прерывания беременности встречалась

у 38,4±5,7 % женщин со сколиозом: у данных пациентов в среднем на одну женщину пришлось 1,4 госпитализации по поводу угрозы невынашивания. Течение беременности осложнялось угрозой прерывания в I триместре в 32,4±8,1 % случаев, во II и III триместрах – в 23,5±7,4 и 44,1±8,6 % беременностей соответственно. Средний срок беременности при угрозе невынашивания в I триместре составил

Таблица 3. Гестационные осложнения и заболевания во время беременности у женщин со сколиозом

Осложнение	код МКБ-10	Абс.	P±mp
Острый бронхит	J20	7	9,6±3,5 %
Острый ларинготрахеит	J04.2	3	4,1±2,3 %
Острый назофарингит	J00	1	1,4±1,4 %
Острая инфекция верхних дыхательных путей неуточненная	J06	25	34,3±5,6 %
Коронавирусная инфекция неуточненной локализации	B34.2	8	10,9±3,7 %
Рожа (рожистое воспаление кожи лица)	A46	1	1,4±1,4 %
Инфекция мочевыводящих путей без установленной локализации	N39.0	6	8,2±3,2 %
Острый цистит	N30.0	1	1,4±1,4 %
Почечная колика неуточненная	N23	1	1,4±1,4 %
Инфекция половых путей	O23.5	39	53,4±5,9 %
Хламидийные инфекции органов малого таза и других мочеполовых органов	A56.1	1	1,4±1,4 %
Анемия неуточненная	D64	59	80,8±4,6 %
Вызванная беременностью протеинурия	O12.1	1	1,4±1,4 %
Умеренная преэклампсия	O14.0	1	1,4±1,4 %
Гестационная гипертензия	O13	1	1,4±1,4 %
Внутриутробная гипоксия	P20	11	15,1±4,2 %
Другие уточненные нарушения амниотической жидкости и плодных оболочек (маловодие)	O41.8	4	5,5±2,7 %
Другие уточненные нарушения амниотической жидкости и плодных оболочек (многоводие)	O41.8	4	5,5±2,7 %
Ягодичное предлежание плода, требующее предоставления медицинской помощи матери	O32.1	4	5,5±2,7 %
Гестационный пиелонефрит	O21.0	2	2,7±1,9 %
Рвота беременных	O34.2	2	2,7±1,9 %
Послеоперационный рубец матки, требующий предоставления помощи матери		11	15,1±4,2 %
Сахарный диабет, развившийся во время беременности	O24.4	3	4,1±2,3 %
Угрожающий аборт	O20.0	14	19,2±3,9 %
Ложные схватки до 37 полных недель беременности	O37.0	14	19,2±3,9 %
Истмико-цервикальная недостаточность	O34.3	4	5,5±2,7 %
Подвывих лонного сочленения во время беременности, родов и в послеродовом периоде	O26.7	3	4,1±2,3 %

9,1±2,3 недели, во II триместре – 19,7±4,5 недель, в III триместре – 30,6±2,9 недель. Внутриутробная гипоксия плода была диагностирована у 15,1±4,2 % женщин со сколиозом, при этом у 18 % из них было также отмечено замедление роста плода.

Срок беременности на момент родоразрешения колебался от 256 до 293 дней, в среднем – 276,9±8,6 дней. В 98,6±1,4 % случаев роды были срочными, в 1 случае (1,4±1,4 %) – преждевременными.

Родоразрешение беременных со сколиозом в 50,7±5,9 % случаев завершилось через естественные родовые пути, в 49,3±5,9 % – путем операции кесарева сечения. Продолжительность родов через естественные родовые пути у пациентов со сколиозом в среднем составила 450,5±139,8 мин, в том числе: I период – 412,6±136,3 мин, II – 24,3±7,3 мин, III – 10,4±1,4 мин.

При родоразрешении через естественные родовые пути в 35,1±7,9 % родов выполнялась амниотомия. Количество околоплодных вод у женщин исследуемой группы по данным историй родов варьировало от 50 до 2000 мл, в среднем – 546,3±420,1 мл. В 85 % случаев всех родоразрешений околоплодные воды были светлые прозрачные, в 12 % – зеленые прозрачные, в 3 % – мекониальные.

В структуре оперативного родоразрешения плановое вмешательство было выполнено в 72,2±7,6 % случаев, экстренное кесарево сечение – у 27,8±7,6 % пациентов. Показания к операции кесарева сечения приведены в **таблице 4**.

Оперативное родоразрешение по сочетанным показаниям как при плановом, так и при экстренном родоразрешении было проведено в 41,7±8,3 % случаев. В структуре сочетанных показаний преобладали деформации позвоночника и послеоперационный рубец матки и составили по 19,3±7,1%; незрелые родовые пути – 12,9±6,0 %; хроническая гипоксия плода, неправильное положение плода (тазовое), предполагаемая масса плода более 4000 г,

преждевременный разрыв плодных оболочек и вспомогательные репродуктивные технологии составили по 6,5±4,4 %; умеренная преэклампсия, отсутствие эффекта от родоиндукции, вертеброгенная люмбоишалгия (умеренный болевой синдром), первичная слабость родовой деятельности, возрастная первородящая – по 3,2±3,2 %.

В **таблице 5** представлены осложнения родов у женщин со сколиозом. При анализе полученных данных было установлено, что практически у 3 из 10 рожениц со сколиозом было отмечено несвоевременное излитие околоплодных вод. Слабость родовой деятельности осложнила течение родов в каждом десятом случае: в 60 % отмечалась первичная слабость родовой деятельности и в 40 % – вторичная. Роды и родоразрешение, осложнившиеся стрессом плода, имели место у 4,3±2,9 % женщин со сколиозом. Родовой травматизм у женщин со сколиозом, родоразрешенных через естественные родовые пути, составил 73 %.

Осложнения послеродового периода в исследуемой группе представлены в **таблице 6**. Обращает на себя внимание высокая частота анемии в послеродовом периоде у родильниц со сколиозом: практически 6 женщин из 10 имели данное осложнение, в 9,5 % случаев – средней степени тяжести.

Лекарственные средства у рожениц со сколиозом, применявшиеся с целью родовозбуждения, родостимуляции и обезболивания, представлены в **таблице 7**. При анализе полученных данных оказалось, что в каждом четвертом случае в родах у женщин со сколиозом применялись лекарственные средства с целью родовозбуждения и родостимуляции, в 15 % случаев – препараты, повышающие тонус и сократительную активность миометрия, и у 50 % рожениц проводилось медикаментозное обезболивание родов.

У 73 пациентов изучаемой группы родились 75 детей (две двойни); из них 52,1 % новорожденных

Таблица 4. Показания к операции кесарева сечения у беременных со сколиозом

Показания	Абс.	P±mp
Деформации позвоночника	8	22,2±7,0 %
Осложненный акушерский анамнез (послеоперационный рубец матки)	4	11,1±5,3 %
Отсутствие эффекта от родоиндукции	2	5,6±3,9 %
Неправильное положение плода (смешанное ягодичное)	2	5,6±3,9 %
Симфизит	1	2,8±2,8 %
Коксартроз	1	2,8±2,8 %
Монохориальная диамниотическая двойня	1	2,8±2,8 %
Выход мекония в амниотическую жидкость	1	2,8±2,8 %
Дистресс плода, возникший в родах	1	2,8±2,8 %
Вторичная слабость родовой деятельности, не поддающаяся медикаментозной коррекции	1	2,8±2,8 %
Сочетанные показания	15	41,7±8,3 %

Таблица 5. Осложнения родов в исследуемой группе женщин со сколиозом*

Осложнения родов	Код МКБ-10	Абс.	P±mp
Несвоевременное излитие околоплодных вод	O42	13	27,7±6,5 %
Нарушения родовой деятельности (родовых сил)	O62	5	10,6±4,5 %
Первичная слабость родовой деятельности	O62.1	3	6,4±3,6 %
Вторичная слабость родовой деятельности	O61.2	2	4,3±2,9 %
Неудачная попытка стимуляции родов медикаментозными средствами	O60.1	3	6,4±3,6 %
Роды и родоразрешение, осложнившиеся стрессом плода	O68	2	4,3±2,9 %
Акушерский разрыв шейки матки	O71.3	6	12,8±4,9 %
I степени		5	10,6±4,5 %
II степени		1	2,1±2,1 %
Разрыв промежности при родоразрешении	O70	4	8,5±4,1 %
Угрожающий разрыв промежности		10	21,3±5,9 %
Акушерский разрыв только верхнего отдела влагалища	O71.4	6	12,8±4,9 %
Акушерская гематома таза (влагалища)	O71.7	2	4,3±2,9 %

* исключены пациенты, родоразрешенные путем операции кесарева сечения в плановом порядке.

Таблица 6. Послеродовые осложнения у женщин со сколиозом

Осложнения в послеродовом периоде	Код МКБ-10	Случаи	%
Гематома акушерской хирургической раны	O90.2	1	1,4±1,4 %
Осложнение послеродового периода неуточненное (гематометра)	O90.9	2	2,7±1,9 %
Анемия неуточненная, в том числе:	D54	42	57,5±4,9 %
легкой степени		37	50,7±5,0 %
средней степени		4	5,5±2,7 %

Таблица 7. Лекарственные средства, применяемые в родах у женщин со сколиозом*

Лекарственные средства, применяемые во время родов	Абс.	P±mp
1. Лекарственные средства с целью родовозбуждения и родостимуляции	12	25,5±6,4 %
1.1. Окситоцин	5	10,6±4,5 %
1.2 Простин	7	14,9±5,2 %
2. С целью обезболивания	26	55,3±7,3 %
2.1 Спазмолитики	15	31,9±8,9 %
2.2 Комбинированное обезболивание (промедол, атропин, диазепам)	11	23,4±6,2 %
3. Препараты, улучшающие микроциркуляцию (пентоксифиллин)	2	4,3±2,9 %
4. Антибиотики (цефалоспорины)	8	17,0±5,5 %
5. Препараты, повышающие тонус и сократительную активность миометрия	7	14,9±5,2 %
5.1 Метилэргометрин	3	6,4±3,6 %
5.2 Пабал	4	8,5±4,1 %

* исключены пациенты, родоразрешенные путем операции кесарева сечения в плановом порядке.

составили девочки и 47,9 % – мальчики. Вес новорожденных колебался от 2 640 до 4 770 г, в среднем – 3 440±460 г; 12,0 % новорожденных имели массу более 4 000 гр. Рост новорожденных составил от 48 до 60 см, в среднем 52,7±2,2 см. Все дети у женщин со сколиозом родились в удовлетворительном состоянии: оценка по шкале Апгар у 97,3 % новорожденных на 1-й мин составила 8 баллов, у 2,7 % – 9 баллов, на 5-й мин оценку 8 и 9 баллов имели 22,7 и 77,3 % новорожденных соответственно.

Особенности развития при рождении и осложнения раннего неонатального периода были отмечены у 36±5,6 % новорожденных от матерей со сколиозом. Синдром дыхательных расстройств имели 6,6±2,9 % новорожденных (в том числе с дыхательной недостаточностью 1 степени – в 2,6±1,8 % случа-

ев, 2 и 3 степени – 1,3±1,3 и 2,6±1,8 % новорожденных соответственно). Другие осложнения раннего неонатального периода: синдром угнетения ЦНС был диагностирован у 5,3±2,6 % новорожденных; анемический синдром – у 4,0±2,3 %; транзиторное тахипноэ новорожденного, неонатальная желтуха, врожденная пневмония, конъюнктивит, тромбоцитопения неуточненная, внутриутробная гипоксия неуточненная составили по 2,6±1,8 %; кровоизлияние в сосудистое сплетение левого желудочка, кефалогематома, незрелость головного мозга, неонатальная плексопатия легкой степени, парез кишечника, инфекция специфическая для неонатального периода неуточненная, ринит новорожденных – по 1,3±1,3 %. Были также выявлены врожденные особенности развития у новорожденных от матерей со

сколиозом: функционирующее открытое овальное окно – в $6,6 \pm 2,9\%$ случаев, преаурикулярная папиллома, уретрогидронефроз, головчатая гипоспадия, установочная кривошея и асимметрия ягодичных складок составили по $1,3 \pm 1,3\%$.

Выводы

Проведенное исследование выявило, что наличие диагноза сколиоза I-II степени нередко остается без внимания врачей-специалистов и вносится в документацию беременной со слов женщины, не подтверждаемое дополнительной консультацией и соответствующими рекомендациями, в отличие от пациентов, имеющих явные визуальные признаки деформации позвоночника.

Пациенты со сколиозом характеризуются высокой частотой сопутствующей патологии: среднее число коморбидных состояний у них составило 3,7.

Беременность и роды у женщин со сколиозом имеют осложненное течение: 1) анемия беременных и угроза прерывания были отмечены у 8 и 4 пациентов из 10 соответственно; 2) количество инфекционных заболеваний составило в среднем 1,3 на одну женщину; 3) хроническая гипоксия плода наблюдалась в каждой седьмой беременности; 4) в 27,7% случаев отмечено несвоевременное излитие околоплодных вод; 5) в каждом четвертом родах применялись лекарственные средства с целью родовозбуждения и родостимуляции; 6) у 7 из 10 женщин с самопроизвольными родами отмечен родовой травматизм матери; 7) $36 \pm 5,6\%$ новорожденных от матерей со сколиозом имели особенности развития при рождении и осложнения раннего неонатального периода.

Таким образом, беременность и роды при сколиозе являются важной проблемой как для пациентов, так и для врачей-акушеров-гинекологов, их кури-

рующих, и нуждаются в дальнейшем тщательном изучении.

Список литературы

1. Victoria Gacitúa, M. Consenso de escoliosis idiopática del adolescente / M. Victoria Gacitúa [et al.] // Arch Argent Pediatr. – 2016. – № 114 (6). – P. 585–594.
2. Weinstein, Stuart L. The Natural History of Adolescent Idiopathic Scoliosis / Stuart L. Weinstein // Pediatr Orthop. – 2019. – Vol. 39. – № 6. – P. 44–46.
3. Falick-Michaeli, Tal. Scoliosis and Pregnancy: An Unsolved Paradigm / Tal Falick-Michaeli [et al.] // GLOBAL SPINE JOURNAL. – 2015. – № 5. – P. 179–184.
4. Снетков, А.А. Беременность и роды у пациенток с идиопатическим сколиозом / А.А. Снетков [и соавт.] // Хирургия позвоночника. – 2020. – № 17 (2). – С. 15–22.
5. Горбач, А.П. Идиопатический сколиоз как мультифакторное заболевание: систематизированный обзор современной литературы / А.П. Горбач, О.М. Сергеев, Е.Н. Щурова // Хирургия позвоночника. – 2022. – № 2. Т. 19. – С. 19–32.
6. Сайфуллин, А.П. Идиопатический сколиоз: серия клинических наблюдений / А.П. Сайфуллин [и соавт.] // Медицинский альманах. – 2021. – № 2 (67). – С. 41–49.
7. David, E. Lebel. Mode of delivery and other pregnancy outcomes of patients with documented scoliosis / David E. Lebel [et al.] // The Journal of Maternal-Fetal and Neonatal Medicine. – 2012. – № 25 (6). – P. 639–641.
8. Cao, Yun. Quality of Life During Pregnancy, Cesarean Section Rate, and Anesthesia in Women with a History of Anterior Correction Surgery for Lumbar Scoliosis: A Case-Control Study / Yun Cao [et al.] // Med Sci Monit. – 2020. – № 26. – P. 92–98.
9. Решетникова, Ю.С. Особенности течения сколиотической болезни позвоночника у беременных женщин / Ю.С. Решетникова, Е.Г. Скрыбин // Вестник новых медицинских технологий. – 2010. – Т. XVII, №1. – С.38–43.

L.M. Nebyshynets, A. N. Kruchinskaya

State Educational Institution "Belarusian Medical Academy of Post-Graduate Education"

THE COURSE OF PREGNANCY AND CHILDBIRTH IN WOMEN WITH SCOLIOSIS

Abstract

A retrospective analysis of the course of pregnancy and childbirth in women with scoliosis, as well as the features of the course of the early neonatal period in their newborn children, was carried out. There was a high incidence of concomitant pathology, pregnancy complications and birth injuries in women with scoliosis. The presence of peculiarities of development at birth and complications of the early neonatal period in every third newborn from mothers with scoliosis was established. Taking into account the results obtained, the issues of pregnancy and childbirth management of patients with scoliosis need further careful study.

Key words: pregnancy, childbirth, scoliosis.

В.Л. Денисенко¹, И.П. Журавлев¹, Н.И. Зуев²

¹УО «Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет»

²УЗ «Витебский областной детский клинический центр»

ИСПОЛЬЗОВАНИЕ ВЫСОКОИНТЕНСИВНОГО ЛАЗЕРНОГО ИЗЛУЧЕНИЯ В ТЕРАПИИ ЭПИТЕЛИАЛЬНОГО КОПЧИКОВОГО ХОДА У ДЕТЕЙ

Реферат

В работе проводился сравнительный анализ результатов хирургического лечения эпителиального копчикового хода (ЭКХ) у 40 детей в возрасте от 11 до 17 лет с использованием лазерной терапии и хирургического иссечения. Сравнительный анализ проводили по следующим критериям: длительность операции, среднее время пребывания в стационаре, продолжительность болевого синдрома, наличие осложнений в раннем и отдаленном послеоперационном периоде. В основной группе среднее время пребывания в стационаре составило $7,6 \pm 1,3$ суток, длительность оперативного лечения $36,3 \pm 12,8$ мин. Продолжительность болевого синдрома $4,7 \pm 3,1$ ч. Средние сроки закрытия свищей $3,9 \pm 2,7$ суток. Рецидив ЭКХ отмечен у 1 пациента (2,5 %), что потребовало повторного вмешательства. В группе сравнения длительность оперативного лечения составила $48,7 \pm 15,4$ мин. Дети находились на стационарном лечении в течение $14,9 \pm 1,4$ суток. Болевой синдром продолжался $62,1 \pm 19,4$ ч. Количество рецидивов – 5 (12,5 %), из них 4 (10 %) детям выполнено лазерное лечение, а 1 (2,5 %) повторное хирургическое иссечение. Предлагаемый метод является эффективным и малоинвазивным способом лечения ЭКХ, что позволяет рекомендовать его для применения в детской хирургической практике.

Ключевые слова: эпителиальный копчиковый ход, дети, иссечение, лазерная терапия.

Эпителиальный копчиковый ход (ЭКХ) – это узкий эпителиальный канал, имеющий протоки сальных желез, луковицы волос и открывающийся на кожном покрове в складке между ягодиц одним или несколькими небольшими просветами (это первичные отверстия). Эпителиальный копчиковый ход (ЭКХ) является распространенным инвалидизирующим воспалительным заболеванием, которое в основном поражает подростков и молодых людей с более высокой заболеваемостью среди мужчин [1, 2, 3]. Важным предрасполагающим фактором является наличие волос в области межъягодичной складки. Многие зарубежные специалисты, называющие ход волосистой кистой, считают причиной ее образования ее неправильный рост волос, что при наличии глубокой межъягодичной складки и обильного волосистого покрова приводит к врастанию (погружению) волос в кожу и образованию кисты. Другие известные факторы риска включают повторяющиеся местные травмы, малоподвижный образ жизни и ожирение. Основной причиной нагноения является нарушение дренажа просвета хода через первичное отверстие. В результате возникает гнойно-воспалительный процесс [4, 5]. Инфекционное содержимое расплавляет участок стенки изнутри,

инфицирует подкожную клетчатку и формирует абсцесс. В структуре колопроктологических заболеваний острое нагноение ЭКХ занимает четвертое по частоте место после геморроя, парапроктита и анальной трещины и составляет 14–20 %. Эпителиальный копчиковый ход (ЭКХ) встречается у 4–5 % взрослого населения, причем преимущественно в возрасте 20–40 лет [1, 2, 6].

Эпителиальный копчиковый ход – довольно распространенное заболевание и в педиатрической популяции, и выявляется у 4–5 % подростков при профилактических осмотрах. Среди лиц мужского пола данная патология наблюдается почти в три раза чаще, чем у девочек [1, 2]. Некоторые авторы отмечают, что заболевание более часто встречается у народов европейской расы, и наоборот, является редким у людей негроидной и монголоидной расы. Ряд исследователей в развитии данного заболевания отмечают наследственную предрасположенность, которая по разным данным варьирует от 10,4 до 38 %. В настоящее время ЭКХ, особенно в зарубежной литературе, относится к приобретенным заболеваниям, которое исследователи связывают с воспалительной реакцией хронического характера, что приводит к образованию абсцессов и/или свищевых ходов [1, 7, 8].

Терапия детей с ЭКХ остается спорной и дискуссионной, что связано с неудовлетворительными результатами хирургического лечения [9, 10, 11]. Широко используются несколько методов, включая иссечение и тампонирование, иссечение и первичное закрытие, лоскутные процедуры [1, 12, 13]. Эффективность данных процедур различна, но золотой стандарт еще не установлен и не определен. Основной проблемой хирургического лечения, независимо от техники, была высокая частота рецидивов, достигавшая по литературным данным 30 %. Кроме того, традиционные хирургические методы связаны с более длительным и болезненным послеоперационным периодом [2, 14, 15].

Лазерное излучение уже давно и широко применяется при лечении многих заболеваний [1, 4, 7]. Этому способствовала разработка современных высокоэнергетических лазеров, обеспечивающих доставку излучения к патологическому очагу по гибким световодам. Данная технология положительно зарекомендовала себя, обеспечивая высокую эффективность лечения, малоинвазивность, снижение сроков нетрудоспособности, уменьшение длительности и выраженности болевого синдрома и хороший косметический результат, по сравнению с традиционными оперативными техниками [2, 5, 9].

Таким образом, минимально инвазивные альтернативы традиционным хирургическим методам, включая лазерную абляцию, инъекцию фибринового клея и, в последнее время, эндоскопию, были недавно приняты и широко внедрены в практику для лечения ЭКХ, особенно среди взрослого населения.

Цель

Провести анализ заболеваемости и результатов лечения ЭКХ у детей Витебской области по данным учреждения здравоохранения «Витебская областная детская клиническая больница».

Материал и методы исследования

Произведен анализ 40 историй болезни пациентов с ЭКХ за 2021–2022 годы, находившихся на стационарном лечении в УЗ «Витебская областная детская клиническая больница». Нами были изучены анамнестические данные, жалобы, произведен объективный осмотр. Мы произвели распределение по половому и возрастному составу, оценили методы диагностики и терапии детей с данной патологией.

Дети были разделены на две группы в зависимости от вида оперативного лечения. Основная группа состояла из 12 (30 %) пациентов, которые подвергались оперативному вмешательству с использованием лазерной коагуляции. Критериями сравнения в группах служили: длительность операции, продолжительность болевого синдрома в послеоперационном периоде, выраженность болевого синдрома, длительность госпитализации, сроки восстановления трудоспособности, частота рецидивов и удовлетворенность пациентов результатами операции. Срок наблюдения составил от 6 месяцев до 1 года.

В работе использовался лазерный аппарат Медиола мощностью 10 Ватт с длиной волны 1560 нм (режимы: непрерывный и импульсно-периодический). Для подведения энергии лазерного излучения использовались кварцевые световоды с полиимидным покрытием. Продолжительность лазерного воздействия составляла 4,5–7,5 мин, продолжительность зависела от размеров копчикового хода. В группе сравнения 28 (70 %) пациентам проведено традиционное иссечение ЭКХ с наложением швов или применением различных хирургических пластик.

Все дети были подвергнуты стандартному и, при наличии показаний, углубленному клиническому обследованию (согласно протоколам МЗ РБ), получали этиотропное и патогенетическое лечение.

Статистические данные мы представили в виде $M \pm SD$, где M – среднее арифметическое, SD – стандартное отклонение. В случаях распределения отличного от нормального данные представляли в виде $Me (Pr25 \div Pr75)$, где Me – медиана, $(Pr25 \div Pr75)$ – верхний и нижний квартили. Статистическая обработка полученного материала проводилась с расчетом U -критерия Манна-Уитни с применением стандартного пакета «Statistica 10.0».

Результаты исследования и их обсуждение

Распределение по полу было следующее: мальчиков – 33 (82,5 %), девочек – 7 (27,5 %). Возраст на момент оперативного вмешательства был от 11 до 17 лет, средний возраст – $15,9 \pm 1,6$ лет, а ЭКХ чаще всего наблюдалось среди подростков в 15–17 лет. Четверо (10 %) детей лечились повторно, 36 (90 %) детей – госпитализированы впервые в УЗ «Витебская областная детская клиническая больница». Длительность заболевания у большинства пациентов была в районе 1 года, а именно: до 30 дней – 7 (17,5 %) случаев, 1 месяц – 6 месяцев – 24

(60 %), 6 месяцев – 12 месяцев – 5 (12,5 %), более 1 года – 4 (10 %).

У 15 (37,5 %) исследуемых пациентов наблюдалось рецидивирующее течение ЭКХ: у 13 детей (86,6 %) выявлен повторный эпизод после хирургического вмешательства (иссечения), у одного – после лазерной абляции (6,7 %) и у 1 (6,7 %) – после вскрытия инфильтративного процесса.

Средняя продолжительность пребывания ребенка в условиях стационара УЗ «ВОДКЦ» была 10,4 койко-дня. У пациентов ведущими жалобами были болезненные ощущения и присутствие свищевых ходов в крестцово-копчиковой области, на гнойное и/или геморрагическое отделяемое в области копчика, на гиперемию, припухлость и отек в области крестца.

По результатам объективного осмотра у 40 (100 %) пациентов отмечено наличие свищевого хода, инфильтрация мягких тканей, опухолевидное образование, болезненность в крестцово-копчиковой области и другие симптомы. Хотелось бы отметить, что лишь у 4 (10 %) пациентов по данным общего анализа крови отмечался воспалительный характер лейкоцитарной формулы (незначительный лейкоцитоз, нейтрофильный сдвиг). Повышение СРБ до незначительных величин (20-25 г/л) отмечалось у 2 пациентов. В послеоперационном периоде все дети получали антибактериальную терапию, в большинстве случаев дети получали цефотаксим внутривенно. Рецидив ЭКХ отмечен у 6 пациентов (15,0 %), что потребовало повторного вмешательства. У 4 (10,0 %) использована лазерная терапия, а у 2 (5 %) – хирургическое иссечение, данные методы стали окончательными.

Результаты оперативного лечения в сравниваемых группах были прослежены в анамнезе и отражены в таблице 1.

лазерного лечения проявлялась уменьшением симптомов напряжения и отека мягких тканей в послеоперационном периоде со 2–3 суток. В среднем у детей сроки эпителизации также были достоверно короче. Осложнений в послеоперационном периоде у большинства пациентов не зафиксировано. В группе сравнения длительность хирургического лечения значительно превышала длительность лазерной операции ($48,7 \pm 15,4$ мин против $36,3 \pm 12,8$ мин соответственно ($p < 0,05$)). И длительность нахождения в стационаре в этой группе пациентов была продолжительнее в 2-3 раза и составила $14,9 \pm 1,4$ суток* ($p < 0,05$). Болевой синдром после традиционных операций продолжался почти трое суток (что потребовало назначения обезболивающих (анальгин и димедрол). Количество рецидивов в период наблюдения было несколько больше, чем в основной группе, и составило 5 (12,5 %) детей, из них у 4 (10 %) выполнено лазерное лечение, а у 1 (2,5 %) – повторное хирургическое иссечение с выздоровлением.

Положительный эффект лазерной облитерации ЭКХ связан не только с минимизацией операционной травмы, но и выраженным термическим эффектом лазерного воздействия, приводящего к гибели бактерий, удалением окружающего детрита некротизированных тканей и эпителиальной выстилки, что приводит к улучшению кровоснабжения в микроциркуляторном русле и стимуляции процессов репарации и заживления. Необходимо признать, что в настоящее время нет идеальных методов терапии детей данной патологии и золотого стандарта, но поиски новых путей ведутся во многих центрах.

Таким образом, лазерная терапия – это достаточно эффективный малоинвазивный способ вмешательства среди подростков с ЭКХ, который обеспечивает незначительное количество осложнений

Таблица 1. Сравнительные результаты лазерной терапии и традиционного лечения

Характеристика	Лазерная коагуляция (n=12)	Хирургическое иссечение (n=28)
Средняя длительность пребывания в стационаре	$7,6 \pm 1,3$ суток*	$14,9 \pm 1,4$ суток
Длительность оперативного лечения	$36,3 \pm 12,8$ мин*	$48,7 \pm 15,4$ мин
Средние сроки эпителизации свищей	$3,9 \pm 2,7$ суток*	$5,7 \pm 1,4$ суток

* $p < 0,05$

Также хотелось бы отметить, что при лазерной абляции длительность и выраженность болевого синдрома была менее выражена и составила $4,7 \pm 3,1$ ч, что связано с минимальной травматизацией тканей. Клиническая стабилизация после

в послеоперационном периоде, сокращение сроков стационарного лечения. Исходя из вышеприведенной информации, можно сделать вывод, что данный метод, можно рекомендовать к применению в детской практике.

Список литературы

1. Гераськин А.В. Детская колопроктология. – Москва. – Контент. – 012. – 543 с.
2. Шелыгин Ю.А., Благодарный Л.А. Справочник по колопроктологии. – Москва. – Литтерра. – 2012. – 596 с.
3. Черкасов М.Ф. и др. Вакуум-терапия в лечении эпителиального копчикового хода / М.Ф. Черкасов [и др.] // Колопроктология. – 2016. – № 1. – С. 35–39.
4. Cevik, M. Is conservative treatment an effective option for pilonidal sinus disease in children? / M. Cevik, M.E. Dorterler, L. Abbasoglu // Int Wound J. – 2018. – Vol. 15 (5). – P. 840–844.
5. Esposito, C. Pediatric endoscopic pilonidal sinus treatment (PEPSiT) in children with pilonidal sinus disease: tips and tricks and new structured protocol / C. Esposito [et al.] // Front Pediatr. – 2020. – Vol. 24 (8). – P. 345.
6. Oliverira, AI. Minimally invasive surgical treatment of pilonidal disease: midterm retrospective analysis of a single center / A. I. Oliveira [et al.] // Front Pediatr. – 2019. – Vol. 4 (7). P. 215.
7. Магомедова, З.К. Сравнительный анализ результатов лечения рецидивных эпителиально-копчиковых ходов и свищей крестцово-копчиковой области / З.К. Магомедова, Е.В. Чернышова, В.С. Прошкин // Медицинский вестник Юга России. – 2015. – № 4. – С. 60–63.
8. Хубезов, Д. А. Хирургическое лечение пилонидальной болезни (обзор литературы) / Д. А. Хубезов, Д. К. Пучков, П. В. Серебрянский // Колопроктология. – 2018. – № 4. – С. 79–88.
9. Berger, A. Sinus pilonidal Pilonidal sinus. / A. Berger, P. Frileux // Ann. Chir. – 1995. – № 49. – P. 889–892.
10. Лурин, И.А. Этиология и патогенез пилонидальной болезни / И.А. Лурин, Е.В. Цема // Колопроктология. – 2013. – № 3. – С. 35–49.
11. Azizi, R. Trends in surgical treatment of pilonidal sinus diseases: primary closure or flap / R. Azizi, M. Alemrajabi // Word J. Surg. – 2012. – 36 (7). – P. 1713–1714.
12. Can, M.F. Multicenter prospective randomized trial comparing modified Limberg flap transposition and Karydakias flap reconstruction in patients with sacrococcygeal pilonidal disease / M.F. Can, M.M. Sevinc, O. Hancerliogullari // Am. J. Surg. – 2010. – № 200. – P. 318–327.
13. Каторкин, СЕ. Сравнительный анализ эффективности способов оперативного вмешательства у пациентов с эпителиальной копчиковой кистой. / С.Е. Каторкин, Л.А. Личман, П.С. Андреев, О.Е. Давыдова // Российский медико-биологический вестник имени академика И.П. Павлова. – 2017. – № 25 (3). – С. 454.
14. Лаврешин, ПМ. Мультимодальный подход к профилактике осложнений при лечении эпителиального копчикового хода, осложненного свищами ягодично-крестцово-копчиковой области / П.М. Лаврешин, В.К. Гобеджишвили, В.В. Гобеджишвили // Вестник НМХЦ им. Н.И. Пирогова. – 2019. – Т. 3. – № 14. – С. 78–82.
15. Omer, Y. Comparison of modified limberg flap and modified elliptical rotation flap for pilonidal sinus surgery: A retrospective cohort study / Y. Omer, D. Hayrettin, C. Murat // Int. J. Surg. – 2015. – 7 (16 (Pt A)). – P. 74–77.
16. Ермолаев, В.Л. Тактика лечения больных с осложненными формами эпителиального копчикового хода / В.Л. Ермолаев, Е.П. Шурыгина, А.В. Столин, В.Е. Барышев // Уральский медицинский журнал. – 2010. – № 4 (69). – С. 32–35.

V.L. Denisenko¹, I.P. Zhuravlev¹, N.I. Zuev²

¹Educational Institution "Vitebsk State Order of Peoples' Friendship Medical University"

²Healthcare Institution "Vitebsk Regional Children's Clinical Center"

USE OF HIGH-INTENSITY LASER RADIATION IN THE THERAPY OF THE PILONIDAL SINUS IN CHILDREN

Abstract

This research work was done as a comparative analysis of the results of surgical treatment of pilonidal sinus (PS) in 40 children aged 11 to 17 years using laser therapy and surgical excision. Comparative analysis was carried out according to the following criteria: the duration of the operation, the average time of hospitalization, the duration of the pain syndrome, the presence of complications in the early and late postoperative period. In the main group, the average time of hospitalization was 7.6 ± 1.3 days, the duration of surgical treatment was 36.3 ± 12.8 minutes. The duration of the pain syndrome was 4.7 ± 3.1 hours. The average time for fistula epithelization was 3.9 ± 2.7 days. PS recurrence was noted in 1 patient (2.5%), which required surgical re-intervention. In the comparison group, the duration of surgical treatment was 48.7 ± 15.4 minutes. The children were hospitalized for 14.9 ± 1.4 days. The pain syndrome lasted 62.1 ± 19.4 hours. The number of relapses was 5 (12.5%), of which 4 (10%) children underwent laser treatment, and 1 (2.5%) underwent repeated surgical excision. The proposed method is an effective and minimally invasive method for the treatment of PS, which allows us to recommend it for use in pediatric surgical practice.

Key words: pilonidal sinus, children, excision, laser therapy.

М.В. Смирнова¹, Ю.А. Лызикова²

¹ УЗ «Гомельская городская клиническая больница №2»,

² УО «Гомельский государственный медицинский университет»

УЛЬТРАЗВУКОВЫЕ КРИТЕРИИ ПАТОЛОГИИ ЭНДОМЕТРИЯ

Реферат

Обследовано 65 пациенток, основную группу составили 34 (52,31 %) пациентки с гиперпластическими процессами эндометрия, 31 (47,69 %) женщина с нормальным эндометрием вошла в группу сравнения.

На основании полученных нами данных, у пациенток в менопаузе достоверными показателями наличия гиперпластических процессов эндометрия являются толщина эндометрия ($p=0,033$), объем эндометрия и соотношение объемов миометрия к эндометрию ($p=0,033$, $p=0,005$), выраженное в процентах. В репродуктивном периоде наиболее результативным является ультразвуковое исследование в первую фазу менструального цикла с учетом объема эндометрия ($p=0,038$). Соотношение объемов миометрия и эндометрия является важным диагностическим критерием полипов эндометрия в менопаузе ($p=0,005$) и имеет тенденцию к значимости результатов при исследовании в первую фазу менструального цикла в репродуктивном периоде.

Таким образом, для оптимизации тактики ведения пациенток требуется уточнение ультразвуковых критериев гиперпластических процессов эндометрия с расчетом объема эндометрия и миометрия, соотношения объемов.

Ключевые слова: пролиферативные процессы эндометрия, ультразвуковая диагностика, репродуктивный возраст, постменопауза.

Введение

Гиперпластические процессы эндометрия представляют собой одну из актуальных проблем современной гинекологии [1]. Для диагностики гиперпластических процессов эндометрия необходим комплексный подход, так как отсутствуют специфичные клинические проявления, а клинические данные могут носить противоречивый характер [2].

К сложностям диагностики заболевания можно отнести тот факт, что у женщин репродуктивного возраста достоверно не определена толщина эндометрия, специфичная для гиперплазии или рака эндометрия. Максимально возможная толщина М-эхо для исключения органической патологии, по рекомендациям различных авторов, существенно отличается и зависит от дня менструального цикла, когда выполнено исследование. Так, у молодых пациенток с толщиной эндометрия более 15 мм во вторую фазу менструального цикла, в ряде случаев

получено гистологическое заключение о нормальной гистологической структуре, что можно расценивать как индивидуальную норму [3].

Несмотря на то, что толщина М-эхо в постменопаузе определена действующими клиническими протоколами, в литературных источниках встречаются данные о различной диагностической точности порогов толщины эндометрия у бессимптомных женщин в постменопаузе [2].

Исследование пациенток в менопаузе с толщиной М-эхо более 4 мм привело к выводу, что случайно обнаруженное утолщение эндометрия менее 15 мм не может служить основанием для биопсии эндометрия у женщин в постменопаузе без вагинальных кровотечений [4, 5, 6].

Таким образом, несмотря на то, что гиперпластические процессы эндометрия являются одной из актуальных проблем, требуется изменение подходов к интерпретации клинических данных и результатов ультразвукового исследования.

Адреса для корреспондентов:

М.В. Смирнова, моб. тел.: +375 (29) 74-39-380, e-mail: marinasmirnova6793@mail.ru

Ю.А. Лызикова, моб. тел.: +375 (29) 66-88-876, e-mail: lyzikovayulia@yandex.by

Цель исследования

Определить ультразвуковые критерии, значимые для диагностики патологии эндометрия.

Материал и методы исследования

В исследование включено 65 пациенток, основную группу составили 34 (52,31 %) пациентки с гиперпластическими процессами эндометрия, 31 (47,69 %) женщина с нормальным эндометрием вошла в группу сравнения. Всем пациенткам проведено ультразвуковое исследование органов малого таза, морфологическое исследование эндометрия. Пациентки исследуемых групп были направлены для проведения раздельного диагностического выскабливания полости матки и цервикального канала или для гистероскопии с последующей морфологической оценкой эндометрия. В качестве центральной тенденции все количественные показатели представлены в виде медианы (Me), в качестве квартильной оценки – нижнего (0,25) и верхнего квартилей (0,75). Статистическая обработка данных проведена с использованием пакета STATISTICA 10.0. Определение статистической значимости различий для анализируемых групп проверяли по критерию Манна-Уитни. При анализе качественных признаков в группах сравнения использован непараметрический критерий χ^2 с поправкой Йетса. Результаты считались статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

Пациентки обеих групп были сопоставимы по возрасту: возраст пациенток основной группы составил 46,0 (39,0; 52,75) лет, в группе сравнения – 42 (34; 51,5) ($z = -0,775$, $p = 0,437$).

Среди пациенток с нормальным эндометрием у 3 (9,69 %) показанием к хирургическому вмешательству было аномальное маточное кровотечение, у 12 (38,76 %) патология эндометрия, выявленная при ультразвуковом исследовании эндометрия, у 12

(38,76 %) раздельное диагностическое выскабливание выполнено в плане предоперационной подготовки по поводу объемных образований яичников, параовариальных кист, стрессового недержания мочи и пролапса гениталий, по поводу бесплодия обследовалась 1 (3,23 %) пациентка, по поводу полипа цервикального канала – 3 (9,69 %) женщины. Таким образом, в 38,76 % случаях патология эндометрия не была подтверждена морфологическим методом исследования, что обуславливает необходимость пересмотра ультразвуковых критериев диагностики заболевания.

В основной группе у 2 (5,88 %) было аномальное маточное кровотечение, у 1 (2,94 %) – опухоль яичника, у 2 (5,88 %) – миома матки и 1 (2,94 %) – пролапс гениталий, в 29 (85,26 %) случаях при ультразвуковом исследовании диагностирована патология эндометрия.

Жалобы были у 21 (67,83 %) пациентки группы сравнения и у 20 (58,80 %) пациенток основной группы ($\chi^2 = 0,55$, $p = 0,457$). В группе сравнения 9 (29,07 %) пациенток беспокоили боли внизу живота, 2 (6,46 %) – обильные кровянистые выделения, на кровянистые выделения после менструации жаловалась 1 (3,23 %) пациентка из группы сравнения. В основной группе с одинаковой частотой 3 (8,82 %) пациенток беспокоили кровянистые выделения из половых путей, боли, нерегулярные менструации. Таким образом, не отмечено характерных клинических проявлений патологии эндометрия.

При анализе акушерского анамнеза установлено, что у пациенток основной группы у большинства – 29 (85,26 %) в анамнезе были роды, у пациенток группы сравнения – у 22 (71,06 %) женщин ($z = -1,383$, $p = 0,324$). Акушерский анамнез пациенток обеих групп отражен в **таблице 1**.

В основной группе на аборт в анамнезе указали 14 (41,16 %) пациенток, в группе сравнения – 10 (33,23 %), при сравнении данного показателя между группами значимых различий не выявлено ($z = -0,460$, $p = 0,700$) (**табл. 2**).

При сравнении соматического анамнеза значимых различий между группами не выявлено.

Таблица 1. Акушерский анамнез обследованных пациенток

Параметр	Основная группа (n=34)		Группа сравнения (n=31)		p-уровень*
	n	%	N	%	
1 роды	14	41,16	11	35,53	0,637
2 родов	12	35,28	7	22,61	0,260
3 родов	3	8,82	4	12,92	0,596
Нет родов в анамнезе	5	14,70	9	29,07	0,161

*точный критерий Фишера

Таблица 2. Количество медицинских аборт у обследованных пациенток

Параметр	Основная группа (n=34)		Группа сравнения (n=31)		p-уровень*
	n	%	n	%	
1-2 медицинский аборт	13	38,22	11	35,53	0,674
3 и более медицинских абортов	1	2,94	0	-	0,336
Нет медицинских абортов в анамнезе	20	58,80	20	64,60	0,638

*точный критерий Фишера

но. С частотой 5 (16,15 %) в группе сравнения и 7 (20,58 %) у пациенток основной группы была артериальная гипертензия. Сахарный диабет 2 типа был у 2 (6,46 %) пациенток группы сравнения и у 2 (5,88 %) пациенток с патологией эндометрия. Заболевание молочной железы было у 2 (6,46 %) пациенток группы сравнения и у 1 (2,94 %) в основной группе. Патология щитовидной железы встречалась у 8 (23,52 %) пациенток основной группы и у 7 (22,61 %) в группе сравнения, 3 (9,69 %) пациентки в группе сравнения и 3 (8,82 %) в основной нуждались в приеме препаратов гормонов щитовидной железы. При сравнении соматической патологии значимых различий не выявлено.

Структура гинекологической патологии пациенток обеих групп представлена в **таблице 3**.

На амбулаторном этапе пациенткам обеих групп выполнено ультразвуковое исследование, у 12 (38,76 %) пациенток с нормальным эндометрием была диагностирована патология эндометрия, что послужило основанием для проведения внутриматочной манипуляции. В основной группе у 3 (8,82 %) пациенток при ультразвуковом исследовании, напротив, не была выявлена патология эндометрия.

В основной группе количество пациенток с сохраненной менструальной функцией составило – 23 (67,62 %), пациенток в менопаузе – 11 (32,34 %). В группе сравнения 23 (74,29 %) и 8 (25,84 %) соответственно.

У пациенток в менопаузе выявлена патология: полип эндометрия – 8 (23,53 %), гиперплазия эндометрия – 2 (5,88 %), аденокарцинома – 1 (2,94 %). В репродуктивном возрасте полип эндометрия диагностирован у 17 (50 %) пациенток, гиперплазия эндометрия – у 6 (17,65 %).

При проведении ультразвукового исследования нами, дополнительно к общепринятым показателям, вычислялись: объем миометрия и объем эндометрия (произведение линейных размеров тела матки и эндометрия соответственно с использованием коэффициента 0,523), отношение объемов эндометрия к объему миометрия, выраженное в процентах. В **таблице 4** представлены результаты ультразвукового исследования пациенток репродуктивного возраста, показатели проанализированы с учетом фазы менструального цикла.

При сравнении показателей были получены следующие значимые различия: в 1 фазу цикла М-эхо объем эндометрия составил 6,59 (3,45, 8,13) см³ в основной группе и 3,23 (2,70, 3,85) см³ в группе сравнения ($z=-2,209$, $p=0,025$), соотношение объемов эндометрия к миометрию составило 8,25 (4,30, 9,75) см³ в основной группе и 6,48 (3,37, 7,06) см³ в группе сравнения ($z=-1,418$, $p=0,159$). При сравнении изучаемых показателей во 2 фазу менструального цикла по значимых различий по объему миометрия, объему миометрия и их соотношению не получено.

Таблица 3. Гинекологический анамнез обследованных пациенток

Параметр	Основная группа (n=34)		Группа сравнения (n=31)		p-уровень*
	n	%	n	%	
Миома матки	12	35,28	10	32,30	0,796
Хронический сальпингоофорит	3	8,82	5	16,15	0,371
Аденомиоз	4	11,76	3	9,69	0,786
Доброкачественная опухоль яичника	4	11,76	9	29,07	0,082
Фоновое заболевание шейки матки	19	55,86	11	35,53	0,099
Предраковое заболевание шейки матки	1	2,94	-	-	0,336
Заболевание молочной железы	1	2,94	2	6,46	0,501

*точный критерий Фишера

Таблица 4. Показатели ультразвукового исследования пациенток репродуктивного возраста

Параметр	Основная группа (n=23)		Группа сравнения (n=23)	
	1 фаза (n=12)	2 фаза (n=11)	1 фаза (n=10)	2 фаза (n=13)
М-эхо, см	1,1 (0,93; 1,34)	1,24 (1,01; 1,38)	0,85 (0,66; 0,92)	1,20 (0,90; 1,45)
V миометрия, см ³	77,96 (55,05; 104,39)	107,39 (60,38; 124,96)	49,79 (43,27; 98,77)	60,79 (37,60; 103,86)
V эндометрия, см ³	6,59 (3,45; 8,13)	9,15 (5,98; 9,81)	3,23 (2,70; 3,85)	5,16 (3,57; 7,43)
Отношение объемов, %	8,25 (4,30; 9,75)	8,455 (7,24; 8,81)	6,488 (3,37; 7,06)	8,20 (4,38; 14,44)

Нами проанализированы изучаемые признаки у пациенток репродуктивного возраста, вне зависимости от фазы менструального цикла. Так, соотношение объемов эндометрия и миометрия, выражено в процентах в репродуктивном возрасте без учета фазы менструального цикла составило: в основной группе 8,429 (6,92, 9,11) %, в группе сравнения 6,54 (3,39, 9,32) %, ($z=-0,989$, $p=0,326$). Объем эндометрия в основной группе составил 7,18 (4,38, 9,19) см³, в группе сравнения – 3,77 (2,98, 5,68) см³ ($z=-2,065$, $p=0,038$). Толщина эндометрия у пациенток в репродуктивном возрасте без учета фазы менструального цикла составила 1 (0,91, 1,35), в группе сравнения 0,93 (0,69, 1,23), ($z=-1,11$, $p=0,265$).

Так как основным моментом в выборе метода гистологической верификации патологии является определение с помощью ультразвукового метода исследования полипа эндометрия, нами проанализирован показатель отношения объемов при наличии полипа эндометрия. Так, отношение объемов при наличии в теле матки полипа у пациенток с сохраненной менструальной функцией – 8,45 (6,95, 9,09) % ($z=-1,094$, $p=0,277$), в 1 фазу цикла 8,88 (6,19, 10,47), ($z=-1,733$, $p=0,083$), во 2 фазу 8,45 (7,23, 8,071) ($z=0,391$, $p=0,702$).

В таблице 5 представлены результаты ультразвукового исследования пациенток в менопаузе.

Таким образом, у пациенток в менопаузе получены значимые различия при сравнении показателей толщины М-эхо ($p=0,033$), объема эндометрия ($p=0,033$), отношения объемов ($p=0,012$).

Нами также проанализирован показатель отношения объемов при наличии полипа эндометрия у пациенток в менопаузе, который составил 11,9 (9,71, 14,65) %, у пациенток группы сравнения – 4,64 (2,88, 7,30) %, ($z=-2,678$, $p=0,005$).

Выводы

1. У пациенток в менопаузе достоверными показателями наличия гиперпластических процессов эндометрия являются толщина эндометрия ($p=0,033$), объем эндометрия и соотношение объемов миометрия к эндометрию ($p=0,033$, $p=0,005$), выраженное в процентах.

2. В репродуктивном периоде наиболее результативным является ультразвуковое исследование в первую фазу менструального цикла с учетом объема эндометрия ($p=0,038$).

3. Соотношение объемов миометрия и эндометрия является важным диагностическим критерием полипов эндометрия в менопаузе ($p=0,005$), и имеет тенденцию к значимости результатов при исследовании в первую фазу менструального цикла в репродуктивном периоде.

Заключение

Рутинные методы ультразвуковой диагностики приводят к ложноположительным результатам в 38,76 % случаев, к ложноотрицательным – в 8,82 % случаев. Применение разработанных критериев

Таблица 5. Показатели ультразвукового исследования пациенток в менопаузе

Параметр	Основная группа (n=11)	Группа сравнения (n=8)	p-уровень*
	n	n	
М-эхо, см	1,10 (0,77; 1,18)	0,65 (0,4; 0,86)	$p=0,033$
V миометрия, см ³	34,63 (31,08; 49,63)	24,44 (20,43; 36,12)	$p=0,238$
V эндометрия, см ³	3,27 (2,71; 4,63)	1,05 (0,82; 2,32)	$p=0,033$
Отношение объемов, %	10,16 (7,57; 13,35)	4,64 (2,88; 7,30)	$p=0,012$

*критерий Манна-Уитни

с расчетом объема эндометрия, объема миометрия, и их соотношения позволяет значимо достоверно диагностировать патологию эндометрия в менопаузе. У пациенток репродуктивного возраста целесообразно проводить исследование в первую фазу менструального цикла, что позволяет значимо чаще диагностировать патологию эндометрия.

Список литературы

1. Оценка риска развития рака эндометрия у больных с гиперпластическими процессами эндометрия и миомой матки в различные возрастные периоды / Н. В. Бочкарева [и др.] // Опухоли женской репродуктивной системы. – 2009. – №1-2. – С. 102-107.
2. Неманова, С. Б. Молекулярно-генетические и морфологические исследования при верификации пролиферативных процессов эндометрия / С. Б. Неманова // Тезисы XVI Общероссийского семинара «Репродуктивный потенциал России: версии и контраверсии» и IX Общероссийской конференции «FLORES VITAE. Контраверсии неонатальной медицины и педиатрии». Редакция журнала StatusPraesens. – 2022. – С. 54-55.
3. Лызикова, Ю. А. Гиперпластические процессы эндометрия в постменопаузе / Лызикова Ю. А., Лызиков А. Н. // Проблемы здоровья и экологии. – 2021. – Т. 18, № 1. – С. 48-54. – DOI 10.51523/2708-6011.2021-18-1-7.
4. Louie, M. Threshold for endometrial sampling among postmenopausal patients without vaginal bleeding / M. Louie M., T. P. Canavan, S. Mansuria // International Journal of Gynaecology & Obstetrics. – 2016. – Vol. 132 (3). – P. 314-317.
5. Li J., Johansson C., Chan F. What Ultrasound Endometrial Thickness Threshold Better Detects Cancer and Atypical Hyperplasia in Asymptomatic Postmenopausal Women? / J. Li., C. Johansson, F. Chan // Journal of Minimally Invasive Gynecology. – 2021. – Vol. 28. – P. 159-160.
6. Typical ultrasound features of various endometrial pathologies described using International Endometrial Tumor Analysis (IETA) terminology in women with abnormal uterine bleeding / Van Den Bosch, T. [et al.] // Ultrasound in Obstetrics & Gynecology (UOG). – 2021. – Vol. 57, Issue 1. – P. 164-172.

M.V. Smirnova¹, Y.A. Lyzikova²

¹Healthcare Institution "Gomel City Clinical Hospital №2"

²Educational Institution "Gomel State Medical University"

ULTRASOUND CRITERIA OF ENDOMETRIUM PATHOLOGY

Abstract

65 patients were examined, the study group consisted of 34 (52,31%) patients with endometrial hyperplastic processes, 31 (47,69%) women with normal endometrium made up the comparison group. Based on the obtained data, in menopausal patients, reliable indicators of the presence of hyperplastic endometrial processes are endometrial thickness ($p=0,033$), endometrial volume and the ratio of myometrial volumes to endometrium ($p=0,033$, $p=0,005$) expressed as a percentage. In the reproductive period, ultrasound examination in the first phase of the menstrual cycle is the most effective, taking into account the volume of the endometrium ($p=0,038$). The ratio of the volume of myometrium and endometrium is an important diagnostic criterion for the polyps of endometrium in menopause ($p=0,005$).

Key words: endometrial proliferative processes, ultrasound diagnostics, reproductive age, postmenopause.

С.А. Виктор

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

ПРОГНОЗИРОВАНИЕ ФЕТАЛЬНОЙ МАКРОСОМИИ ПО ДАННЫМ КОМБИНИРОВАННОГО СКРИНИНГА

Реферат

В статье представлен анализ данных пренатальных ультразвуковых исследований, полученных из медицинской документации у 243 родильниц с массой тела новорожденных 4000 г и более и у 245 родильниц с массой тела новорожденных 2500–3999 г. Оценка показателей простой фетометрии (более 90 центиля относительно срока гестации) во II и III триместрах беременности может быть полезной для выделения беременных женщин группы риска по развитию фетальной макросомии. Ультразвуковая оценка пропорциональности развития плода во II триместре беременности малоинформативна, а в III триместре беременности расчет коэффициентов ДБ/ОЖ (длина бедра к окружности живота) и ОГ/ОЖ (окружность головы к окружности живота) с высокой специфичностью позволяет исключить непропорциональное развитие плода при значении ДБ/ОЖ более 0,205 в 91,6 % случаев и при значении ОГ/ОЖ более 1,00 в 82,8 % случаев.

Ключевые слова: беременность, фетальная макросомия, масса-ростовой индекс, ультразвуковое исследование, биохимический скрининг.

Введение

Фетальная макросомия связана с повышенным риском акушерских и перинатальных осложнений, а пропорциональность развития плода при рождении позволяет детерминировать в будущем здоровье и болезнь [1, 2]. Поэтому прогнозирование и дородовая диагностика пропорциональной и непропорциональной форм фетальной макросомии приобретают все больший интерес в клинической практике [3].

Ультразвуковая фетометрия является «золотым» стандартом в диагностике предполагаемой массы плода. В Республике Беларусь организовано проведение трехкратного ультразвукового исследования (УЗИ) согласно приказа Министерства здравоохранения Республики Беларусь от 30.01.2012 № 83 «О совершенствовании организации проведения пренатальных ультразвуковых исследований по выявлению пороков развития и хромосомной патологии у плода в Республике Беларусь»:

- в I триместре беременности 10 недель 5 дней – 13 недель 6 дней;
- во II триместре беременности 18–21 неделя (126–147 дней);

- в III триместре беременности 32–35 недель (224–245 дней).

Раннее выявление маркеров фетальной макросомии и ультразвуковых признаков крупновесного к сроку гестации плода (предполагаемая масса тела выше 90 центиля для данного срока беременности) способно определить дальнейшую тактику в отношении матери и плода и улучшить акушерские и перинатальные исходы.

Цель исследования

Оценить возможность диагностики избыточного роста плода с учетом пропорциональности его развития по данным ультразвукового скрининга в I, II и III триместрах беременности.

Материалы и методы исследования

Для определения ультразвуковых и биохимических маркеров фетальной макросомии был проведен ретроспективный анализ данных УЗИ, полученных путем выкопировки результатов обследования из медицинской документации («История родов» форма № 096/у, «Обменная

Адреса для корреспонденции:

С. А. Виктор, моб. тел.: + 375 (29) 573-61-08, e-mail: wiktorsvetlana@mail.ru

карта» форма № 113/у) у 243 родильниц с массой тела новорожденных 4000 г и более (основная группа, группа А) и у 245 родильниц с массой тела новорожденных 2500–3999 г (группа сравнения, группа Б), получавших медицинскую помощь в отделениях государственного учреждения «Республиканский научно-практический центр «Мать и дитя» в 2019 г. В группе А проводили расчет масса-ростового индекса (МРИ) и его оценки относительно срока гестации и пола новорожденного с использованием онлайн калькулятора INTERGROWTH-21st [4].

В подгруппу А1 вошли 119 родильниц и их новорожденные дети с МРИ при рождении менее 90 центиля (макросомные пропорционально развитые новорожденные); в подгруппу А2 – 124 родильницы и их новорожденные дети с МРИ при рождении, соответствующим 90 центилю и более (макросомные непропорционально развитые новорожденные). Количество доступных для анализа в медицинской документации УЗИ в I, II и III триместрах беременности в группах и подгруппах исследования приведено в таблице 1.

Характеристика пациенток групп и подгрупп исследования представлена в таблице 2.

Анализируемые группы и подгруппы были сопо-

ставимы по возрасту. Наибольший срок родоразрешения отмечался в подгруппе А1 (282 (276–285) дня), а в подгруппе А2 был сопоставим с группой сравнения (274 (269–280) дня и 275 (271–280) дней соответственно, $p=0,385$). Группы и подгруппы исследования имели статистически значимые различия по массе и центильной оценке МРИ, так как по данным показателям происходило формирование групп и подгрупп исследования.

По данным УЗИ и комбинированного биохимического скрининга беременных для определения групп риска по хромосомным болезням в I триместре беременности проводилась оценка копчико-теменного размера (КТР), воротникового пространства (ВП) и биохимических маркеров: α -фетопротеина (α -ФП), хорионического гонадотропина (β -ХГЧ) и ассоциированного с беременностью протеина плазмы А (РАРР-А). Абсолютные значения данных показателей преобразовывались в относительную величину МоМ (степень отклонения показателя от медианы для данного срока беременности).

Анализ УЗИ во II и III триместрах включал в себя оценку показателей простой фетометрии (бипариетального диаметра (БПД), окружности головы (ОГ), окружности живота (ОЖ), длины бедра (ДБ) и предполагаемой массы плода (ПМП)) относи-

Таблица 1. Количество доступных для анализа УЗИ в I, II и III триместрах беременности в группах и подгруппах исследования

Группы и подгруппы	Всего	Количество доступных для анализа УЗИ		
		I триместр	II триместр	III триместр
Группа А	243	107	206	210
подгруппа А1	119	58	104	103
подгруппа А2	124	49	102	107
Группа Б	245	152	200	205

Таблица 2. Характеристика пациенток и их новорожденных детей групп и подгрупп исследования, Ме (Q₁–Q₃)

Показатель	Группа А, n=243	Подгруппы		Группа Б, n=245	Статистическая значимость результатов
		А1, n=119	А2, n=124		
Возраст матери, лет	31 (27–35)	31 (27–34)	31 (27–35)	30 (27–33)	$p_{А-Б}=0,100$ $p_{А1-А2-Б}=0,250$
Срок родоразрешения, дней	279 (272–284)	282 (276–285)	274 (269–280)	275 (271–280)	$p_{А-Б}<0,001$ $p_{А1-А2-Б}<0,001$
Масса тела новорожденного, г	4190 (4080–4330)	4090 (4050–4185)	4295 (4200–4430)	3400 (3120–3660)	$p_{А-Б}<0,001$ $p_{А1-А2-Б}<0,001$
МРИ новорожденного, кг/м	7,54 (7,35–7,80)	7,36 (7,26–7,47)	7,78 (7,64–8,01)	6,45 (6,10–6,83)	$p_{А-Б}<0,001$ $p_{А1-А2-Б}<0,001$
Центильная оценка МРИ, %	90,4 (81,8–96,5)	81,3 (74,4–86,1)	96,3 (93,0–98,6)	44,5 (25,4–64,5)	$p_{А-Б}<0,001$ $p_{А1-А2-Б}<0,001$

тельно срока гестации с использованием диаграмм проекта INTERGROWTH-21st [4] и расчетом коэффициентов, характеризующих пропорциональность развития плода (ДБ/ОГ, ДБ/БПД, ОГ/ОЖ и ДБ/ОЖ).

Статистическую обработку материала выполнили с использованием статистической программы «STATISTICA 10». Учитывая распределение некоторых признаков в подгруппах исследования отличное от нормального (с учетом критериев Шапиро-Уилка, Колмогорова-Смирнова), использовали непараметрические методы статистики. Количественные показатели представлены в виде медианы (Me) и интерквартильного размаха (Q_1-Q_3). Для сравнения двух независимых выборок использовали непараметрический критерий Манна-Уитни (U), для сравнения трех независимых выборок использовали непараметрический критерий Краскела-Уоллиса (H). Качественные показатели представлены в виде абсолютного значения и доли (абс. число (%)); для сравнения качественных показателей в группах и подгруппах использовали критерий χ^2 Пирсона. Для определения диагностического порога проводили ROC-анализ, данные представляли в виде AUC (площадь под кривой), ее 95 % ДИ с расчетом чувствительности и специфичности результатов теста. Статистически значимыми принимали различия при $p < 0,05$ [5, 6].

Результаты исследования и их обсуждение

В таблице 3 представлены данные УЗИ и комбинированного биохимического скрининга в I триместре беременности.

Группы и подгруппы исследования были сопоставимы по сроку беременности (по 1-му дню последней менструации и по КТР), по значениям КТР, ВП и α -ФП. В группе А были несколько выше значения β -ХГЧ и РАРР-А (в большей степени за счет подгруппы А2) по сравнению с группой Б, однако статистически значимых различий между группами и подгруппами исследования выявлено не было. Полученные данные согласуются с результатами английских ученых (Pooh L.C. et al., 2011), разработавших в формате раннего пренатального скрининга алгоритм прогнозирования фетальной макросомии, основанный на математическом анализе сочетания материнских анамнестических данных, паритета, величины воротникового пространства плода, уровня свободной β -субъединицы хорионического гонадотропина (free β -hCG) и ассоциированного с беременностью плазменного белка А (РАРР-А) в крови материи [7].

При анализе данных УЗИ во II триместре беременности (табл. 4) в группе А статистически значимо чаще регистрировалось увеличение показателей фетометрии более 90 центиля относительно срока гестации по сравнению с группой Б: при БПД более 90 центиля шансы развития крупного плода составляют ОШ 2,11 (1,12–3,99), при ОГ более 90 центиля – ОШ 2,59 (1,66–4,04), при ОЖ более 90 центиля – ОШ 2,87 (1,87–4,39), при ДБ более 90 центиля – ОШ 1,97 (1,31–2,96).

В подгруппах А1 и А2 удельный вес показателей фетометрии более 90 центиля регистрировался значимо чаще по сравнению с группой Б, однако между подгруппами А1 и А2 статистически значимых различий выявлено не было, $p > 0,05$. Оценка

Таблица 3. Данные УЗИ и комбинированного биохимического скрининга в I триместре беременности групп и подгрупп исследования, Me (Q_1-Q_3)

Показатель	Группа А, n=107	Подгруппы		Группа Б, n=152	Статистическая значимость результатов
		А1, n=58	А2, n=49		
Срок беременности по 1-му дню последней менструации, дни	84 (83–86)	84 (83–85)	84 (84–86)	84 (84–85)	$p_{A-B}=0,821$ $p_{A1-A2-B}=0,107$
Срок беременности по КТР, дни	86 (83–88)	86 (83–88)	87 (84–90)	86 (83–88)	$p_{A-B}=0,400$ $p_{A1-A2-B}=0,313$
КТР, мм	57,7 (51,5–61,6)	56,3 (50,9–60,9)	59,0 (53,4–61,6)	57,0 (52,2–61,4)	$p_{A-B}=0,414$ $p_{A1-A2-B}=0,262$
ВП, МоМ	0,97 (0,83–1,12)	0,96 (0,84–1,12)	0,97 (0,81–1,06)	0,97 (0,83–1,09)	$p_{A-B}=0,438$ $p_{A1-A2-B}=0,595$
α -ФП, МоМ	0,77 (0,63–1,09)	0,79 (0,63–1,19)	0,76 (0,63–0,93)	0,88 (0,68–1,12)	$p_{A-B}=0,093$ $p_{A1-A2-B}=0,188$
β -hCG, МоМ	0,97 (0,70–1,50)	0,97 (0,70–1,49)	1,11 (0,74–1,55)	0,92 (0,66–1,39)	$p_{A-B}=0,182$ $p_{A1-A2-B}=0,348$
РАРР-А, МоМ	0,92 (0,63–1,31)	0,89 (0,63–1,19)	0,94 (0,66–1,52)	0,87 (0,65–1,30)	$p_{A-B}=0,927$ $p_{A1-A2-B}=0,618$

Таблица 4. Характеристика ультразвуковых показателей во II триместре беременности (18/0–21/6 недель) у женщин групп и подгрупп исследования, абс. число (%) или Me (Q₁–Q₃)

Показатель	Группа А	Подгруппы		Группа Б	Статистическая значимость результатов
		А1	А2		
БПД более 90 центиля	32 (15,5)	13 (12,5)	19 (18,6)	16 (8,0)	$p_{A-B}=0,019$
ОГ более 90 центиля	82 (41,4)	43 (42,6)	39 (40,2)	42 (21,4)	$p_{A1-A2-B}=0,025$
ОЖ более 90 центиля	98 (48,5)	45 (44,1)	53 (53,0)	48 (24,7)	$p_{A-B}<0,001$
ДБ более 90 центиля	97 (47,3)	50 (48,5)	47 (46,1)	62 (31,3)	$p_{A1-A2-B}<0,001$
ДБ/ОГ	0,19 (0,18–0,19)	0,19 (0,18–0,19)	0,19 (0,18–0,19)	0,18 (0,18–0,19)	$p_{A-B}<0,001$
ДБ/БПД	0,70 (0,67–0,73)	0,69 (0,67–0,73)	0,70 (0,67–0,72)	0,69 (0,65–0,73)	$p_{A1-A2-B}=0,004$
ДБ/ОЖ	0,21(0,21–0,22)	0,21(0,21–0,22)	0,21 (0,20–0,22)	0,21(0,20–0,22)	$p_{A-B}=0,241$
ОГ/ОЖ	1,14 (1,11–1,19)	1,15(1,12–1,19)	1,14 (1,10–1,19)	1,15 (1,12–1,20)	$p_{A1-A2-B}=0,502$
					$p_{A-B}=0,144$
					$p_{A1-A2-B}=0,330$
					$p_{A-B}=0,958$
					$p_{A1-A2-B}=0,568$
					$p_{A-B}=0,248$
					$p_{A1-A2-B}=0,150$

расчет производился по числу наблюдений.

пропорциональности развития плода во II триместре беременности малоинформативна, так как не было выявлено статистически значимых различий в значениях коэффициентов пропорциональности развития плодов между группами и подгруппами исследования.

По данным УЗИ в III триместре беременности (табл. 5) также был выявлен более высокий удельный вес беременных женщин с показателями фето-

метрии более 90 центиля относительно срока гестации в группе А по сравнению с группой Б: при БПД более 90 центиля ОШ 3,18 (1,39–7,25), при ОГ более 90 центиля – ОШ 3,11 (1,98–4,87), при ОЖ более 90 центиля – ОШ 6,20 (3,97–9,68), при ДБ более 90 центиля – ОШ 2,32 (1,55–3,47), при значении предполагаемой массы плода более 90 центиля – ОШ 4,08 (2,66–6,27).

В рассматриваемых подгруппах для диагности-

Таблица 5. Характеристика ультразвуковых показателей в III триместре беременности (32/0 – 35/0 недель) у женщин групп и подгрупп исследования, абс. число (%) или Me (Q₁–Q₃)

Показатель	Группа А	Подгруппы		Группа Б	Статистическая значимость результатов
		А1	А2		
БПД более 90 центиля	24 (11,4)	9 (8,7)	15 (14,0)	8 (3,9)	$p_{A-B}=0,007$
ОГ более 90 центиля	85 (41,9)	33 (33,3)	52 (50,0)	38 (18,8)	$p_{A1-A2-B}=0,006$
ОЖ более 90 центиля	123 (59,4)	49 (48,0)	74 (70,5)	39 (19,1)	$p_{A-B}<0,001$
ДБ более 90 центиля	144 (69,2)	68 (66,0)	76 (72,4)	99 (49,3)	$p_{A1-A2-B}<0,001$
ДБ/ОГ	0,21 (0,20–0,22)	0,21 (0,20–0,22)	0,21 (0,20–0,22)	0,21 (0,20–0,22)	$p_{A-B}<0,001$
ДБ/БПД	0,76 (0,73–0,78)	0,76 (0,73–0,78)	0,77 (0,73–0,79)	0,76 (0,74–0,78)	$p_{A1-A2-B}=0,001$
ДБ/ОЖ	0,22 (0,21–0,22)	0,22 (0,21–0,22)	0,21 (0,20–0,22)	0,22 (0,21–0,23)	$p_{A-B}=0,397$
ОГ/ОЖ	1,02 (1,00–1,06)	1,03 (1,01–1,06)	1,02 (0,99–1,06)	1,05 (1,02–1,07)	$p_{A1-A2-B}=0,692$
Центильная оценка ПМП	91,8 (80,7–96,7)	88,1(76,6–94,2)	94,4 (85,2–98,7)	76,4 (59,4–89,5)	$p_{A-B}=0,563$
ПМП более 90 центиля	112 (54,6)	43(43,4)	69 (65,1)	46 (22,8)	$p_{A1-A2-B}=0,701$
					$p_{A-B}<0,001$
					$p_{A1-A2-B}<0,001$
					$p_{A-B}<0,001$
					$p_{A1-A2-B}<0,001$
					$p_{A-B}<0,001$
					$p_{A1-A2-B}<0,001$

Расчет производился по числу наблюдений.

ки непропорционально развитого плода наиболее информативными оказались ОГ и ОЖ, значения которых более 90 центиля статистически значимо чаще диагностировались в подгруппе А2 по сравнению с подгруппой А1 (в 1,5 раза чаще) и группой Б (в 2,7 и 3,7 раза чаще соответственно).

Важное значение для диагностики фетальной макросомии имеет центильная оценка ПМП относительно срока гестации: более половины (54,6%) плодов в группе А в III триместре имели ПМП более 90 центиля по сравнению с 22,8% в группе Б, при этом в подгруппе А2 данный показатель регистрировался в 65,1% случаев ($p < 0,001$).

В III триместре беременности коэффициенты ДБ/ОЖ и ОГ/ОЖ, характеризующие пропорциональность развития плода, имели статистически значимые различия между группами исследования и в большей степени между подгруппой А2 и группой Б. Были определены пороговые значения ДБ/

2. Центильная оценка показателей простой фетометрии (увеличение более 90 центиля относительно срока гестации) при проведении УЗИ плода во II и III триместрах беременности может быть полезной для выделения беременных женщин группы риска по развитию фетальной макросомии.

3. Ультразвуковая оценка пропорциональности развития плода во II триместре беременности мало информативна, а в III триместре беременности расчет коэффициентов ДБ/ОЖ и ОГ/ОЖ с высокой специфичностью позволяет исключить непропорциональное развитие плода при значении ДБ/ОЖ более 0,205 в 91,6% случаев и при значении ОГ/ОЖ более 1,00 в 82,8% случаев.

4. Выявление непропорциональной формы крупновесного к сроку гестации плода позволяет выделить группу риска по развитию гестационного сахарного диабета для дальнейшего обследования и наблюдения.

Таблица 6. Диагностическая значимость коэффициентов ДБ/ОЖ и ОГ/ОЖ для диагностики непропорционального развития плода в III триместре беременности (ROC-анализ)

Показатели	Диагностический порог	AUC (95% ДИ), p	Чувствительность / Специфичность
ДБ/ОЖ	0,205 и менее	0,63 (0,56–0,69), $p=0,004$	28,2% / 91,6%
ОГ/ОЖ	1,00 и менее	0,64 (0,58–0,71), $p=0,001$	43,7% / 82,8%

ОЖ и ОГ/ОЖ для прогнозирования непропорционального развития плода. Данные представлены в таблице 6.

Полученные пороговые значения ДБ/ОЖ и ОГ/ОЖ для диагностики непропорционального развития плода в III триместре беременности обладают низкой чувствительностью, однако являются высокоспецифичными, что позволяет исключить непропорциональное развитие плода при значении ДБ/ОЖ более 0,205 в 91,6% случаев и при значении ОГ/ОЖ более 1,00 в 82,8% случаев.

Выводы:

1. При анализе данных ультразвукового исследования в I триместре беременности и комбинированного биохимического скрининга беременных не было получено статистически значимых различий по значению воротникового пространства и биохимических маркеров (α -фетопротейна, хорионического гонадотропина и ассоциированного с беременностью протеина плазмы А) между группами и подгруппами исследования.

Список литературы

- Beta J., Khan N., Khalil A., Fiolna M., Ramadan G., Akolekar R. Maternal and neonatal complications of fetal macrosomia: systematic review and meta-analysis. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2019 Sep; 54(3):308-318. doi: 10.1002/uog.20279. Epub 2019 Aug 2. PMID: 30938004.
- Баева И.Ю. Клинико-анатомическая оценка динамики ультразвуковых параметров крупных плодов во II–III триместрах беременности. *Вестник новых медицинских технологий.* 2011; 18: 2: 229.
- Краснопольский В.И., Логутова Л.С., Петрухин В.А., Чечнева М.А., Бурумкулова Ф.Ф., Гурьева В.М., Лысенко С.Н., Коваленко Т.С., Аксенов А.Н., Троицкая М.В., Котов Ю.Б., Ермакова Л.Б. Антенатальная ультразвуковая диагностика диабетической фетопатии и макросомии. *Российский вестник акушера-гинеколога.* 2014; 14 (2): 87–93.
- The International Fetal and Newborn Growth Consortium for the 21st Century [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <http://www.intergrowth21.org.uk>.
- Реброва, О.Ю. Статистический анализ медицинских данных. Применение пакета прикладных программ

- СТАТИСТИКА / О. Ю. Реброва. – М.: МедиаСфера, 2002. – 305 с.
6. Петри, А. Наглядная медицинская статистика: учеб. пособие / А. Петри, К. Сэбин; пер. с англ. под ред. В. П. Леонова. – 3-е изд., перераб. и доп. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2019. – 216 с.
7. Poon L.C., Karagiannis G., Stratieva V., Syngelaki A., Nicolaides K.H. First-trimester prediction of macrosomia. *Fetal Diagn Ther.* 2011;29(2):139-147. doi:10.1159/000318565

S. A. Viktor

State Institution “Republican Scientific and Practical Center “Mother and Child”

PREDICTION OF FETAL MACROSOMIA ACCORDING TO COMBINED SCREENING DATA

Abstract

The article presents the analysis of prenatal ultrasound data obtained from medical records in 243 puerperas with a newborn body weight of 4000 g or more and in 245 puerperas with a newborn body weight of 2500–3999 g. Evaluation of simple fetometry indices (more than 90 centiles relative to gestational age) in the II and III trimesters of pregnancy may be useful for identifying pregnant women at risk for the development of fetal macrosomia. Ultrasound assessment of the proportionality of fetal development in the II trimester of pregnancy is not very informative, and in the III trimester of pregnancy, the calculation of the coefficients FL/AC (femur length to the abdominal circumference) and HC/AC (head circumference to the abdominal circumference) with high specificity makes it possible to exclude the disproportionate development of the fetus at the value of FL/AC more than 0.205 in 91.6 % of cases and with the value of HC/AC over 1.00 in 82.8 % of cases.

Key words: pregnancy, fetal macrosomia, mass-length index, ultrasound, biochemical screening.

Н. Н. Мазуренко

УЗ «Витебский областной детский клинический центр»

ВЛИЯНИЕ ХОЛЕВОЙ КИСЛОТЫ НА ЭНДОСКОПИЧЕСКИЕ И МОРФОЛОГИЧЕСКИЕ ИЗМЕНЕНИЯ СЛИЗИСТОЙ ОБОЛОЧКИ ЖЕЛУДКА У ДЕТЕЙ С ДУОДЕНОГАСТРАЛЬНЫМ РЕФЛЮКСОМ

Реферат

Дуоденогастральный рефлюкс (ДГР) – нарушение моторной и эвакуаторной функции гастродуоденальной зоны, характеризующееся спонтанным или регулярно повторяющимся забрасыванием в полость желудка дуоденального содержимого, что ведет к возникновению функциональных нарушений желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), катаральных и/или эрозивно-язвенных изменений слизистой оболочки желудка. У детей не проводились исследования, посвященные морфологическим и эндоскопическим проявлениям ДГР, а также влиянию холевой кислоты на слизистую оболочку желудка (СОЖ).

Целью исследования было определить развитие эндоскопических и морфологических изменений в СОЖ под влиянием различных концентраций холевой кислоты у детей с ДГР. Обследовано 120 детей с ДГР: 75 детей без *Helico baacter pylori* (*H. pylori*), 45 – с наличием *H. pylori*. Длительный контакт компонентов рефлюксата в антральном отделе и области тела желудка у детей с ДГР без *H. pylori* приводит к выявлению следующих гистологических признаков: нейтрофильной (активность воспаления) и мононуклеарной (выраженность воспаления) инфильтрации, фовеолярной гиперплазии; интерстициального отека; лимфоидных фолликулов; фибропролиферации; ветвистости валиков поверхностного эпителия; вазодилатации. Рост концентрации холевой кислоты в желудочном содержимом сопровождается окрашиванием сока от желтого прозрачного до мутного зеленого цвета, гиперемией СОЖ, утолщением складок, развитием эрозивных изменений, петехий. Увеличение концентрации холевой кислоты не приводит к прогрессированию выраженности эндоскопических признаков ($p < 0,05$). С повышением уровня концентрации кислоты не происходит усиление и прогрессирование выраженности эндоскопических и морфологических изменений.

Ключевые слова: биопсия желудка, дети, дуоденогастральный рефлюкс, холевая кислота, хронический гастрит, эндоскопия.

Введение

ДГР приводит к развитию структурных и органических нарушений слизистой оболочки желудка у взрослых. Доказано, что у взрослых пациентов длительный контакт рефлюксата приводит к развитию воспалительных изменений, атрофии и кишечной метаплазии. Рефлюксат при ДГР у взрослых пациентов приводит к развитию морфологических изменений в СОЖ: фовеолярной гиперплазии, ветвистости валиков, отека и пролиферации гладкомышечных клеток в собственной пластинке на фоне умеренного воспаления. Установлено, что желчным кислотам присущи свойства детергента. Контактируя со слизистой оболочкой желудка и пищевода, они приводят к снижению количества фосфолипидов слизи, потере гидрофобных свойств и растворению защитного слоя, угне-

тению синтеза простагландинов и ингибированию процессов регенерации и репарации [1, 2, 3]. При кислой реакции желудочного содержимого происходит присоединение протона водорода к желчным кислотам и поступление по градиенту концентрации в межклеточное пространство, с последующим развитием воспаления, усилением кровообращения, регионарными тромбгеморрагическими изменениями, эрозивно-язвенными поражениями и моторно-эвакуаторными нарушениями. Таким образом, наиболее негативным эффектом обладает патогенное действие желчного компонента рефлюксата при ДГР. Наиболее агрессивным влиянием обладает часть соединений и продуктов обмена желчных кислот [4]. Негативное влияние зависит от состава рефлюксата, уровня, заброса, состояния слизистой и защитных механизмов. Из-за ограниченного применения операций с нарушением анато-

мической целостности привратника, незначительного количества исследований, влияние холевой кислоты как продукта метаболизма холестерина и одного из компонентов рефлюксата у детей с ДГР изучено недостаточно [5]. Поэтому определение развития эндоскопических и морфологических изменений в СОЖ под влиянием различных концентраций холевой кислоты у детей с ДГР является актуальной целью исследования.

Целью исследования было определить развитие эндоскопических и морфологических изменений в СОЖ под влиянием различных концентраций холевой кислоты у детей с ДГР.

Материалы и методы

Нерандомизированное открытое проспективное исследование выполнено на базе кафедр педиатрии №2, патологической анатомии и судебной медицины с курсом ФПК и ПК УО «Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет», эндоскопического отделения Витебской областной детской клинической больницы УЗ «Витебский областной детский клинический центр» с 2015 по 2021 гг. Отбор осуществлялся из числа детей, прошедших ЭГДС в эндоскопическом отделении, у которых был выявлен ДГР. ЭГДС осуществлена на эндоскопе EG-250WR5, Fujinon (Япония). Макроскопическую картину СОЖ описывали на основании Международной эндоскопической терминологии в гастроэнтерологической эндоскопии III пересмотра [6]. В ходе процедуры у всех 120 пациентов производилось взятие 2 биоптатов СОЖ: 2 – из антрального отдела в 2 см от привратника биопсийными щипцами Medi-Globe 2,8 мм/160 см. Биоптаты СОЖ окрашивали по методике гематоксилин-эозином. Морфологическое состояние оценивали по Новой международной классификации гастрита. Оценку каждого признака производили в баллах: 0 баллов – отсутствие признака, 1 – незначительное проявление признака, 2 – умеренное, 3 балла – выраженное [7]. *H. pylori* определялся по результатам быстрого уреазного теста и морфологического заключения.

Результаты биопсий для антрального отдела слизистой оболочки желудка фиксировались в форме №013/у-07. Содержание холевой кислоты определяли по методике Ковалив Ю. М. при контакте желчной кислоты с оксиметилфурфуролом с последующей оценкой цвета реактива в спектрофотометре «СОЛАР» PV1251B против 16 Н раствора серной кислоты в кювете при толщине слоя 0,5 см и красном светофильтре (N 8, 630 нм) [8].

Анализ данных выполнен в программах Microsoft Excel 2010 и Statistica, версия 10,0 (StatSoft Inc., США, лицензия STA №999K347156-W). Оценку значимости результатов с вычислением точного значения уровня статистической значимости (p) проводили тремя способами: при сравнении в нескольких группах – в таблицах 2×2 с расчетом классического критерия χ^2 по Пирсону (при значении абсолютных частот более 10), критерия χ^2 с поправкой Йетса на непрерывность (при значении абсолютных частот от 5 до 10), точного критерия Фишера (при значении абсолютных частот менее 5. Различия считали статистически значимыми (при $p < 0,05$), статистически высокосignификантными (при $p < 0,01$) [9].

Результаты и обсуждение

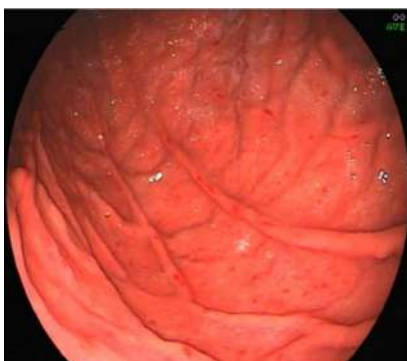
В исследование были включены 120 детей: 75 пациентов с ДГР без *H. pylori*, 45 – с наличием *H. pylori* в возрасте от 0 до 18 лет, медиана возраста составила 14 (11, 16) лет.

На основании данных спектрофотометрии и эндоскопического исследования все пациенты разделены на 3 группы: 1 степень тяжести (n=33) – концентрация холевой кислоты 0,2255–0,4900 ммоль/л, желтое прозрачное содержимое, преимущественно в антральном отделе; 2 степень тяжести (n=41) – концентрация холевой кислоты 0,4901–0,7350 ммоль/л, желто-зеленое непрозрачное, мутное содержимое в области тела и антрального отдела желудка; 3 степень тяжести (n=46) – концентрация холевой кислоты более 0,7351 ммоль/л, зеленое мутное содержимое, выявлено во всех отделах или массивное поступление содержимого из двенадцатиперстной кишки (табл. 1).

Анализируя приведенные данные, можно сделать вывод о том, что при ДГР у детей рефлюксат и повышение концентрации холевой кислоты приводят к определенным эндоскопическим проявлениям в виде: изменения цвета СОЖ в сторону гиперемии за счет вазодилатации в 39 % при 2 степени тяжести ДГР, в 53% при 3 степени тяжести по сравнению с 9 % при первой степени тяжести ($p_{1-2}=0,021$, $p_{1-3}=0,011$); изменению состояния складок в сторону утолщения за счет интерстициального отека в 12 % при 2 степени тяжести, в 28 % при 3 степени тяжести по сравнению с 1 степенью тяжести ($p_{1-2}=0,7$, $p_{1-3}=0,083$) (рис. 1); эрозивным изменениям за счет некротических изменений в 17 % при 2 степени тяжести, 13 % при 3 степени тяжести по сравнению с 1 степенью тяжести ($p_{1-2}=0,021$, $p_{1-3}=0,043$) (Рис. 2, 3); петехий вследствие повышения проницаемости капиллярной стенки в 20 % при 2 степени

Таблица 1. Визуальные эндоскопические изменения слизистой оболочки желудка у детей с дуоденогастральным рефлюксом

Эндоскопические признаки	Окраска желудочного содержимого		
	1 группа (n=33) желтое прозрачное, %	2 группа (n=41) желто-зеленое, непрозрачное, %	3 группа (n=46) зеленое мутное, %
Цвет слизистой оболочки желудка			
Бледно-розовый	0	0	0
Розовый	30 (91)	25 (61)	26 (57)
Гиперемия	3 (9)	16 (39)	20 (53)
Состояние складок слизистой оболочки желудка			
Без изменений	33 (100)	36 (88)	21 (46)
Атрофия (истончение)	0	0	0
Гиперплазия (утолщение)	0	5 (12)	13 (28)
Эрозивно-язвенные изменения слизистой оболочки желудка			
Эрозии	0	7 (17)	6 (13)
Язвы	0	0	0
Наличие кровоизлияний слизистой оболочки желудка			
Петехии	0	8 (20)	15 (33)

**Рисунок 1.** Гиперемия, утолщение складок слизистой оболочки тела желудка при ДГР третьей степени тяжести**Рисунок 2.** Множественные острые эрозии слизистой оболочки тела желудка при ДГР третьей степени тяжести**Рисунок 3.** Множественные острые эрозии слизистой оболочки тела желудка при ДГР второй степени тяжести**Рисунок 4.** Точечные кровоизлияния (петехии) в слизистой оболочке антрального отдела желудка при ДГР второй степени тяжести

тяжести, в 33 % при 3 степени тяжести ($p_{1-2}=0,014$, $p_{1-3}=0,001$) (рис. 4, 5).

Эндоскопических признаков при ДГР у детей, таких как бледно-розовый цвет СОЖ за счет нарушения капиллярной микроциркуляции, истончение складок за счет атрофии, язвенных изменений выявлено не было ($p<0,05$).

При сравнении между собой 2 и 3 степеней тяжести ДГР были выявлены следующие эндоскопические изменения СОЖ: рост выявляемости гиперемии на 14 % при 3 степени тяжести ($p_{2-3}=0,786$); рост выявляемости утолщения складок на 16 % при 3 степени тяжести ($p_{2-3}=0,132$); снижение выявляемости эрозивных изменений при 3 степени тяжести на 4 %



Рисунок 5. Точечные кровоизлияния (петехии) в слизистой оболочке антрального отдела желудка при ДГР третьей степени тяжести

($p_{2-3}=0,651$); рост выявляемости признака в виде петехий на 13 % при 3 степени тяжести ($p_{2-3}=0,289$) без статистически значимых различий.

Таким образом, на основании исследования эндоскопической картины у 120 детей с ДГР 1 степени тяжести ($n=33$), 2 степени тяжести ($n=41$), 3 степени тяжести ($n=46$) можно прийти к следующим заключениям: рефлюксат производит окрашивание желудочного содержимого от желтого прозрачного до мутного зеленого цвета, что связано с возрастанием концентрации холевой кислоты. Кроме этого, происходит выявление определенных визуальных признаков характерных для ДГР в виде гиперемии СОЖ, утолщения складок, эрозивных изменений, точечных кровоизлияний из-за повышения проницаемости капилляров, но с повышением уровня концентрации холевой кислоты не происходит увеличение и прогрессирование выраженности эндоскопических признаков.

Для определения влияния концентраций холевой кислоты на морфологические изменения в СОЖ

все пациенты с ДГР без *H. pylori* ($n=75$) разделены на группы: группа X1 (1 степень тяжести), ($n=20$); группа X2 (2 степень тяжести), ($n=26$); группа X3 (3 степень тяжести), ($n=29$).

Распределение показателей концентрации холевой кислоты и спектрофотометра (Е) по группам было следующим: группа X1 – 0,3577 (0,2842; 0,4018), Е – 0,125 (0,1; 0,14); группа X2 – 0,637 (0,588; 0,6762), Е – 0,22 (0,2; 0,23); группа X3 – 0,8624 (0,8036; 0,931), Е – 0,29 (0,27; 0,31).

Морфологические изменения тела желудка у детей с ДГР приведены в таблице 2.

В результате анализа морфологических изменений слизистой оболочки тела желудка в группах с легкой (X1), средней (X2), тяжелой (X3) степенями ДГР преобладали изменения легкой степени. У детей группы X1 отмечалось статистически значимое изменение активности воспаления легкой степени в 50 % случаев по сравнению с группой X2 ($p_{X1-X2}=0,033$) за счет нейтрофильной и мононуклеарной инфильтрации, а также интерстициального отека легкой степени в группе X2 в 12 % случаев по сравнению с группой X3 ($p_{X2-X3}=0,033$). Изменения остальных гистологических параметров были статистически не значимы ($p>0,05$).

Морфологические параметры СОЖ у детей с ДГР не подвергались резким изменениям в зависимости от повышения концентрации холевой кислоты. Нами не было получено значительных статистически значимых изменений морфологической картины слизистой оболочки тела желудка в зависимости от степени тяжести ДГР.

Также мы определили морфологические изменения в антральном отделе слизистой оболочки желудка (табл. 3).

Таблица 2. Морфологические изменения в слизистой оболочке тела желудка в зависимости от различных концентраций холевой кислоты у детей с ДГР

Тело желудка	Степень выраженности морфологических изменений					
	Легкая степень			Средняя степень		
	Группа X1 ($n=20$), n (%)	Группа X2 ($n=26$), n (%)	Группа X3 ($n=29$), n (%)	Группа X1 ($n=20$), n (%)	Группа X2 ($n=26$), n (%)	Группа X3 ($n=29$), n (%)
Морфологические изменения	+	+	+	++	++	++
Активность воспаления	10 (50)	3 (12)	9 (31)	0 (0)	0 (0)	1 (3,4)
Выраженность воспаления	9 (45)	9 (35)	8 (28)	1 (5)	1 (4)	3 (10)
Фовеолярная гиперплазия	2 (10)	5 (19,2)	4 (14)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Интерстициальный отек	3 (15)	7 (27)	1 (3,4)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Лимфоидные фолликулы	6 (30)	6 (23)	9 (31)	1 (5)	0 (0)	0 (0)
Фибропролиферация	5 (25)	3 (12)	4 (14)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Ветвистость валиков	3 (15)	4 (2)	4 (14)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Кишечная метаплазия	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Атрофия	1 (5)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Вазодилатация	4 (20)	3 (12)	5 (17,2)	0 (0)	0 (0)	0 (0)

Таблица 3. Морфологические изменения в слизистой оболочке антрального отдела желудка в зависимости от различных концентраций холевой кислоты у детей с ДГР

Морфологические изменения	Степень выраженности морфологических изменений					
	Легкая степень			Средняя степень		
	Группа X1 (n=20), n (%) +	Группа X2 (n=26), n (%) +	Группа X3 (n=29), n (%) +	Группа X1 (n=20), n (%) ++	Группа X2 (n=26), n (%) ++	Группа X3 (n=29), n (%) ++
Активность воспаления	10 (50)	9 (35)	12 (41,3)	0 (0)	1 (4)	2 (7)
Выраженность воспаления	12 (60)	11 (42,3)	13 (45)	3 (15)	4 (15,3)	3 (10,3)
Фовеолярная гиперплазия	5 (25)	10 (38,4)	5 (17,2)	2 (10)	1 (4)	0 (0)
Интерстициальный отек	1 (5)	1 (4)	2 (7)	0 (0)	1 (4)	0 (0)
Лимфоидные фолликулы	1 (5)	1 (4)	7 (24,1)	0 (0)	2 (8)	2 (7)
Фибропролиферация	8 (40)	10 (38,4)	9 (31)	1 (5)	3 (12)	1 (3,4)
Ветвистость валиков	4 (20)	3 (12)	3 (10,3)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Кишечная метаплазия	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Атрофия	3 (15)	2 (8)	1 (3,4)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Вазодилатация	2 (10)	4 (15,3)	4 (14)	0 (0)	0 (0)	0 (0)

На основании данных таблицы 3 нами не получено статистически значимых изменений гистологических параметров антрального отдела желудка от степени тяжести ДГР (повышения концентрации холевой кислоты) ($p>0,05$).

Таким образом, на основании расчетов в группе детей с ДГР X1(легкой степени), группе X2 (средней степени), группе X3 (тяжелой степени) можно прийти к следующим заключениям: рефлюксат и холевая кислота приводят к определенным морфологическим изменениям в слизистой оболочке тела и антрального отдела желудка, появлению признаков характерных для ДГР, в виде изменений легкой степени: фовеолярной гиперплазии, интерстициального отека, увеличению числа лимфоидных фолликулов, фибропролиферации, ветвистости валиков поверхностного эпителия, вазодилатации, а также выраженности воспаления средней степени, но с повышением уровня концентрации кислоты не происходит усиление и прогрессирование выраженности морфологических изменений.

Выводы

У детей с ДГР при контакте рефлюксата и холевой кислоты со слизистой оболочкой желудка возникают определенные эндоскопические проявления в виде гиперемии, утолщения складок, поверхностного дефекта в виде эрозий, точечных кровоизлияний. Также развиваются такие морфологические изменения, как активность и выраженность воспаления, фовеолярная гиперплазия, интерстициальный отек, увеличение числа лимфоидных фолликулов, фибропролиферация,

ветвистость валиков, вазодилатация. Но рост концентрации холевой кислоты в желудочном содержимом не приводит к увеличению и прогрессированию выраженности эндоскопических признаков и гистологических параметров.

Список литературы

1. Желчный рефлюкс: современные теория и практика: пособие / Н.Б. Губергриц [и др.]. – М.: Форте принт, 2014. – 31 с.
2. Bile reflux is an independent risk factor for precancerous gastric lesions and gastric cancer: an observational cross-sectional study / L.Y. Zhang [et al.] // J. of Digestive Diseases. – 2021. – Vol. 22, № 5. – P. 282–290.
3. Место урсодезоксихолевой кислоты в лечении дуоденогастрального рефлюкса у детей / А.А. Нижевич [и др.] // Эксперим. и клин. гастроэнтерология. – 2012. – № 12. – С. 12–16.
4. Дуоденогастральный рефлюкс в клинической практике / Б.Я. Барт [и др.] // Рос. мед. журн. – 2013. – № 1. – С. 18–22.
5. Agin, M. The effect of primary duodenogastric bile reflux on the presence and density of *Helicobacter pylori* and on gastritis in childhood [Electronic resource] / M. Agin, Y. Kayar // Medicina. – 2019. – Vol. 55, № 12.
6. Pediatric Endoscopy Quality Improvement Network Pediatric Endoscopy Reporting Elements: A Joint NASPGHAN/ESPGHAN Guideline / Walsh, Catharine M [et al.] // J. of Pediatric Gastroenterology and Nutrition. – 2021. – Vol. 74. – P. 53–62.
7. Gastritis OLGA-staging and gastric cancer risk: a twelve-year clinico-pathological follow-up study / M. Rugge [et al.]

- // Alimentary Pharmacology and Therapeutics. – 2010. – Vol. 31, № 10. – P. 1104–1111.
8. Эндоскопические признаки поражения слизистой оболочки верхнего отдела пищеварительного тракта при дуоденогастральном рефлюксе / Г.Г. Еремичева [и др.] // Медицина и экология. – 2008. – №1. – С. 29–31.
9. Петри, А. Наглядная медицинская статистика / А. Петри, К. Сэбин. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2009. – 216 с.

М.М. Mazurenka

Healthcare Institution “Vitebsk regional children's clinical center”

INFLUENCE OF CHOLIC ACID ON ENDOSCOPIC AND MORPHOLOGICAL CHANGES OF THE GASTRIC MUCOSA IN CHILDREN WITH DUODENOGASTRAL REFLUX

Abstract

Duodenogastric reflux (DGR) is a violation of the motor and evacuation function of the gastroduodenal zone characterized by spontaneous or regularly repeated throwing of duodenal contents into the stomach cavity, which leads to functional disorders of the gastrointestinal tract (GIT), catarrhal and/or erosive and ulcerative changes in the mucous membrane of stomach. In children, studies have not been conducted on the morphological and endoscopic manifestations of DGR, as well as the effect of cholic acid on the gastric mucosa (GM). Our aim was to determine the development of endoscopic and morphological changes in the gastric mucosa under the influence of various concentrations of cholic acid in children with DGR. 120 children with DGR were examined: 75 children without *Helicobacter pylori* (*H.pylori*), 45 with *H.pylori*. Prolonged contact of refluxates' components in the antrum and body of the stomach in children with DGR without *H. pylori* leads to the following histological signs: neutrophilic (activity of inflammation) and mononuclear (severity of inflammation) infiltration, foveolar hyperplasia; interstitial edema; lymphoid follicles; fibroproliferation; branching ridges of the surface epithelium; vasodilation. An increase in the concentration of cholic acid in the gastric contents is accompanied by staining of the fluid from transparent yellow to cloudy green, hyperemia of the coolant, thickening of the folds, the development of erosive changes, petechiae. An increase in the concentration of cholic acid does not lead to the progression of the severity of endoscopic signs ($p < 0.05$). With an increase in the level of acid concentration, there is no increase and progression of the severity of endoscopic and morphological changes.

Key words: stomach biopsy, children, duodenogastric reflux, cholic acid, chronic gastritis, endoscopy.

В.Е. Потапова

УО «Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет»

ВЛИЯНИЕ ПЕРИНАТАЛЬНОЙ ГИПОКСИИ НА РАЗВИТИЕ АНЕМИИ У НЕДОНОШЕННЫХ НОВОРОЖДЕННЫХ

Реферат

В настоящее время известны способы диагностики анемии у недоношенных детей на основе клинических и лабораторных данных. Большинство из них позволяют поставить клинический диагноз. Однако, до настоящего времени молекулярные основы патогенеза этого заболевания изучены недостаточно. В статье представлены данные о влиянии перинатальной гипоксии на возникновение анемии у недоношенных новорожденных. Изучено влияние фактора, индуцированного гипоксией и его субъединиц на возникновение и течение анемии у недоношенных детей. Выявлена зависимость сроков возникновения анемии у недоношенных новорожденных от концентрации гипоксией индуцируемого фактора 1a.

Ключевые слова: новорожденный, недоношенность, анемия, фактор, индуцированный гипоксией, эритропоэтин

Сегодня перед специалистами, профессиональная деятельность которых связана с перинатологией, стоят задачи, от решения которых зависит не только какой будет в дальнейшем динамика младенческая смертность, а это напрямую связано с выхаживанием детей с низкой и экстремально низкой массой тела, но и каким будет качество их здоровья. Известно, что дети, родившиеся недоношенными, подвергаются высокому риску развития различных осложнений, нарушающих качество их жизни в неонатальном и последующих периодах, большую часть которых можно предотвратить или купировать [1, 3]. В этой связи только разработка и внедрение новых технологий в акушерстве и неонатологии, которые требуют значительных бюджетных средств, позволит не только сохранить жизни новорожденным, но и предупредить развитие тяжелой патологии, обусловленной перинатальными причинами.

Одной из причин, ухудшающих качество жизни, является анемия недоношенных, которая встречается настолько часто, что повторные гемотрансфузии стали неотъемлемым компонентом традиционной терапии этого контингента новорожденных [2, 4, 5]. В первые два месяца жизни анемия наблюдается у каждого пятого недоношенного ребенка и в 60–100 % случаев при осложненном течении неонатального периода. Чем меньше гестационный возраст и масса тела при рождении, тем выше частота анемий [2].

Большинство авторов в настоящее время подразделяют анемию недоношенных на раннюю, развивающуюся обычно на 1–10-й неделе постнатальной жизни и позднюю. В связи с тем, что в более чем половине случаев ранняя анемия недоношенных сопровождается клиническими симптомами, свойственными истинной анемии, ее нельзя рассматривать как чисто физиологическое состояние [4, 6, 7]. По мнению большинства исследователей, решающую роль в генезе ранней анемии недоношенных играет повышенный по сравнению с доношенными новорожденными гемолиз эритроцитов. Одной из причин этой анемии может быть высокая скорость роста и объема циркулирующей крови, несоизмеримые с уровнем эритропоэза [8, 9]. Разрушение эритроцитов протекает быстрее в связи с более короткой продолжительностью жизни. Однако даже при критическом снижении их числа продукция эритропоэтина у недоношенных не является оптимальной по сравнению с доношенными детьми, отвечающими быстрым подъемом уровня эритропоэтина на незначительную гипоксию. Изменение сродства гемоглобина к кислороду позволяет недоношенным детям быть толерантным к более низким уровням гемоглобина, так как, несмотря на это, у них значительно облегчена доставка кислорода тканям вследствие сдвига кривой диссоциации гемоглобин/кислород вправо, к позиции взрослых. А при более высоких и более

Адреса для корреспонденции:

В.Е. Потапова, моб. тел.: +375 (29) 899-95-95, e-mail: potapova.ve_pediatria@mail.ru

постоянных показателях фетального гемоглобина у недоношенных детей сдвиг кривой диссоциации гемоглобин/кислород у них, возможно, задерживается в ущерб снабжению тканей кислородом [4, 10].

Анемия является одной из наиболее частых патологий у детей раннего возраста. Около 20 % доношенных детей страдают данным заболеванием, а среди недоношенных на первом году жизни анемия развивается практически у всех. При этом тяжесть анемии тем выше, чем меньше гестационный возраст ребенка. В первые месяцы жизни у недоношенных детей с очень низкой массой тела при рождении (менее 1500 г) и гестационным возрастом менее 30 недель тяжелая анемия, требующая переливание эритроцитарной массы, составляет до 90 % [1, 11].

В основе понимания механизмов развития анемии у недоношенных детей лежат молекулярные компоненты регуляции гемопоэза. Клеточная основа эритропоэза состоит из дифференциации, пролиферации, созревания эритроидных предшественников в костном мозге с последующим выходом эритроцитов в циркуляцию крови. Обновление клеток эритрона контролируется механизмами регуляции, такими как гемопоэтические ростовые факторы (цитокины). Они относятся к классу гликопротеиновых гормонов, и влияют на выживание, пролиферацию ранних предшественников, дифференцировку коммитированных и функциональную активность зрелых клеток. Их выработка происходит преимущественно в негемопоэтических мезенхимальных клетках, называемых стромальными. Эта гетерогенная группа состоит из фибробластов, эндотелиальных клеток, остеобластов и адипоцитов, располагающихся на эндостальной поверхности в костномозговой полости, а также Т-лимфоцитов и моноцитов.

Все цитокины, регулирующие кроветворение, делят на 3 группы.

К 1-й относят: CSF/kit-лиганд, flt-3-лиганд, основной фактор роста фибробластов, интерлейкин (ИЛ) 6, ИЛ-11, LIF. Действуют они на стволовые клетки и ранние предшественники независимо от их линейной принадлежности и потенцируют действие других ростовых факторов. Исключение составляет ИЛ-6, который воздействует и на различные зрелые гемопоэтические клетки.

2-я группа многолинейных цитокинов: ИЛ-3, гранулоцитарно-макрофагальный колониестимулирующий фактор (ГМ-КСФ). Они преимущественно стимулируют пролиферацию и дифференцировку ранних предшественников.

К 3-й группе относят поздние, однолинейные цитокины, для эритроидных клеток – это эритро-

поэтин (ЭПО). Последние вместе с многолинейными цитокинами действуют синергически на ранние предшественники и стимулируют функцию зрелых клеток [2, 4, 12].

ЭПО представляет собой гемопоэтический фактор роста, который, регулируя выработку эритроцитов, контролирует одну из ключевых детерминант физиологического кислородного гомеостаза – способность крови переносить кислород. У новорожденных, особенно недоношенных ЭПО продуцируется как почками, так и печенью, и рекомбинантный ЭПО был признан основой лечения анемии недоношенных детей.

ЭПО является гормональным регулятором образования эритроцитов и обеспечил парадигму экспрессии генов, регулируемых кислородом, что привело к открытию фактора, индуцируемого гипоксией (HIF). Доктор Рэнкин и его коллеги в серии исследований показывают, используя целевую инактивацию генов, что индукция экспрессии ЭПО в мышечной печени зависит от целостности HIF-2 α , а не HIF-1 α . Эти результаты демонстрируют различные функции различных изоформ HIF- α , которые потенциально можно использовать в терапевтических подходах к анемии [13].

В ответ на тяжелую гипоксию уровни мРНК ЭПО и продукции белка ЭПО субпопуляциями клеток в почках и печени могут увеличиваться в 1 000 раз и более. Этот поразительный ответ был первоначальным фокусом исследований экспрессии генов, регулируемых кислородом, и фактор, индуцируемый гипоксией (HIF), был определен как центральный транскрипционный медиатор этого процесса. Однако, задействованные пути широко распространены и не ограничиваются клетками в почках и печени, которые реагируют на гипоксию продукцией ЭПО. В настоящее время признано, что система HIF действует практически во всех клетках и может прямо или косвенно регулировать сотни генов, паттерны реакции которых на гипоксию и физиологические функции которых совершенно отличны от функций ЭПО. К ним относятся гены, участвующие в функционально разнообразных реакциях, таких как подвижность и дифференцировка клеток, метаболизм матрикса и ангиогенез; гены с противоположными кинетическими ответами на гипоксию, такие как сильно индуцируемый ген ЭПО по сравнению с умеренно индуцируемыми генами, кодирующими гликолитические ферменты; и гены, кодирующие белки с очевидно противоположными физиологическими функциями, такие как факторы роста и медиаторы проапоптоза [11,13].

Таким образом, учитывая высокую частоту анемии у недоношенных новорожденных и их анато-

мо-физиологические особенности, вопрос влияния перинатальной гипоксии в настоящее время является весьма актуальным. Вопросы повышения резистентности организма к недостатку кислорода и энергодефициту важны, так как гипоксия, как типовой патологический процесс, приводящий к функциональным, а затем структурным изменениям в органах и тканях в результате снижения внутриклеточного напряжения кислорода. В последние годы изучены фундаментальные механизмы развития гипоксии различного генеза и индуцируемых ею метаболических и функциональных нарушений на уровне клетки и субклеточных структур. Выявлен ряд морфофункциональных структур, принимающих непосредственное участие в развитии срочной и долговременной адаптации организма к гипоксии.

Цель работы: изучить влияние перенесенной гипоксии на развитие анемии у недоношенных новорожденных.

Материалы и методы

Для достижения поставленной цели нами было обследовано 70 детей, рожденных в сроке гестации 30–36 недель, находившихся на лечении в отделении для недоношенных детей УЗ «ВОДКЦ» и 10 доношенных здоровых детей (контрольная группа).

Согласно протоколам МЗ РБ детям проводились следующие диагностические тесты:

1. сбор данных анамнеза (анализ течения беременности и родов у матери, акушерско-гинекологического анамнеза и соматического здоровья матери, анализ физического развития, течения периода адаптации новорожденного);
2. клиническое обследование по органам и системам;
3. стандартные лабораторные методы (общий клинический анализ крови (уровень гемоглобина, количество эритроцитов, гематокритное число, количество ретикулоцитов, цветовой показатель, скорость оседания эритроцитов, количество тромбоцитов, уровень лейкоцитов с подсчетом лейкоцитарной формулы), общий анализ мочи, копрограмма, биохимический анализ крови (глюкоза, билирубин общий, прямой и непрямой, общий белок, альбумин, электролиты, СРБ, креатинин, мочевины);
4. морфологическое исследование периферической крови с помощью световой микроскопии.
5. инструментальные методы исследования (УЗИ головного мозга, сердца и органов брюшной полости).

Для изучения влияния гипоксии на организм недоношенного ребенка определялись колониестимулирующий фактор, гипоксией индуцируемые факторы и эритропоэтин.

Клинико-анамнестическое обследование проводили по общепринятым правилам. Особое внимание уделяли анализу состояния здоровья матери до и во время беременности.

Анализ соматического здоровья включал определение наличия хронических заболеваний у матери и их обострения во время беременности, а также наличие острых инфекционных и неинфекционных заболеваний во время беременности.

Анализ акушерско-гинекологического анамнеза включал: определение числа беременностей и родов у матери; исходы предыдущих беременностей; наличие гинекологической патологии: эрозии шейки матки, хронические и острые генитальные инфекции до настоящей беременности, врожденные аномалии развития половых органов матери и др.; особенности течения настоящей беременности: гестоз первой и второй половины беременности, гестационный сахарный диабет, пиелонефрит беременных, угроза прерывания беременности, истмико-цервикальная недостаточность, многоплодная беременность, выявленные инфекции, передающиеся половым путем и др.; особенности течения настоящих родов: длительность первого и второго периодов родов и безводного промежутка, количество и характеристика околоплодных вод, преждевременное излитие околоплодных вод, преждевременная отслойка нормально расположенной плаценты, краевое и центральное прикрепление плаценты и, связанные с ними, кровотечения, обвитие пуповины вокруг шеи плода, оперативное родоразрешение, аномалии родовой деятельности, срок преждевременных родов, аномалии плаценты и пуповины (короткая или длинная пуповина, гипоплазия плаценты и др.).

Анализ развития новорожденного включал определение массы, роста, окружности головы и грудной клетки при рождении, оценку по шкале Апгар на первой и пятой минутах жизни новорожденного, оценку состояния недоношенных по шкале Сильвермана, проводимую кислородотерапию (вспомогательная вентиляция легких, сроки интубации трахеи и искусственной вентиляции легких, длительность ИВЛ, введение препаратов сурфактанта), определение КОС, состояние ребенка при рождении, течение периода адаптации новорожденного.

Клиническое наблюдение за пациентами включало оценку неврологического и соматического статусов.

Статистическая обработка полученного материала проводилась с расчетом U-критерия Манна-Уитни с применением пакета STATISTICA 10,0. Также был произведен корреляционный анализ Спирмена. Достоверность различий между группами оценивали с помощью t критерия Стьюдента. Статистически значимыми считались различия и корреляция при значениях $p < 0,05$.

Результаты и обсуждения

Исследование показало, что матери недоношенных новорожденных в 100 % случаев имели соматические заболевания (анемия, гипертоническая болезнь, атеросклероз сосудов и перенесли кардит, хронический активный гепатит, эндемический зоб, вегетососудистая дистония, хронический гастрит), наличие урогенитальных инфекций отмечено в 45 % случаев и перенесенные во время беременности ОРВИ и отягощенный акушерский анамнез выявлен у всех женщин. Течение беременности, создающее риск гипоксии плода, установлено в 100 % случаев. Такая частота патологии беременности, по-видимому, обусловила наступление преждевременных родов в связи с расстройствами иммунно-эндокринного статуса и нарушений иммунобиологических отношений матери и плода в условиях хронической гипоксии.

Все дети исследуемой группы родились в состоянии асфиксии средней степени тяжести или тяжелой с оценкой по шкале Апгар 1–6 баллов на первой минуте жизни. 85 % детей исследуемой группы в течение первых пяти минут жизни были переведены на ИВЛ.

При анализе поражения головного мозга выявлено, что перинатальное поражение ЦНС было у всех недоношенных новорожденных (100 %). Из

них поражение головного мозга, связанное с ВЖК I и более степеней выявлены у 26 % пациентов, кистозная форма ПВЛ II и более степени диагностирована у 20 %. Таким образом, 45,7 % недоношенных имеют риск по неблагоприятному неврологическому исходу в будущем. Данные согласуются с литературой, в которой описываемая частота неблагоприятного неврологического исхода при тяжелых геморрагиях и ПВЛ у выживших детей составляет от 38 до 74 %.

Из 80 обследованных пациентов было сформировано две исследуемые и контрольная группы: 1-я группа–35 недоношенных ребенка 30–33 недель гестации; 2-я группа–35 недоношенный ребенок 34–36 недель гестации; контрольная группа–10 доношенных новорожденных.

Как видно из таблиц 1, 2, выявлена зависимость концентрации КСФ от срока гестации и наличия гипоксии. В результате рангового корреляционного анализа по методу Спирмена была выявлена зависимость сроков возникновения анемии у недоношенных новорожденных от концентрации гипоксией индуцируемого фактора 1a ($r = +0,65$ $p < 0,001$), что показывает необходимость раннего выявления этого показателя для прогнозирования анемии у недоношенных новорожденных.

Анемия у детей, рожденных в асфиксии, возникала впервые на 10–38 день жизни, характеризовалась тяжелым течением и ранней (до 15–17 дня жизни) необходимостью в гемотрансфузии в 87 % случаев (табл. 3).

Необходимо отметить, что у новорожденных, которым проводилась гемотрансфузия течение анемии принимало волнообразный характер, что можно объяснить угнетением эритропоэза данной манипуляцией.

Таблица 1. Концентрация гипоксией индуцируемых факторов в сыворотке крови

Дни наблюдения	HIF 1a			EPAS 1		
	1-я гр.	2-я гр.	3-я гр.	1-я гр.	2-я гр.	3-я гр.
10 - 21 день	6,15 [3,23; 8,96]*	4,24 [2,16; 7,54] **	0,54 [0,15; 1,12]	5,17 [3,54; 7,98]	5,69 [3,54; 7,35]	6,89 [4,24; 8,14]

* $P_{1-3} < 0,05$, ** $P_{2-3} < 0,05$

Таблица 2. Концентрация КСФ и эритропоэтина в сыворотке крови

Дни наблюдения	КСФ			эритропоэтин		
	1-я гр.	2-я гр.	3-я гр.	1-я гр.	2-я гр.	3-я гр.
10 - 21 день	56,98 [16,35; 114,47]*	216,67 [118,66; 342,34]**	1094,35 [714,34; 1815,45]	56,11 [3,89; 102,13]*	123,88 [78,16; 217,19]**	219,45 [145,65; 418,91]

* $P_{1-3} < 0,05$, ** $P_{2-3} < 0,05$

Таблица 3. Динамика среднего уровня эритроцитов, гемоглобина и гематокрита в исследуемой группе детей

	1 день	7 день	14 день	21 день	28 день	35 день	42 день
Эритроциты ($10^{12}/л$)	4,94±0,40	4,09±0,51	3,95±0,42	3,84±0,43	3,45±0,41	3,15±0,46	3,30±0,35
Гемоглобин (г/л)	171,42 ±21,31	141,35±17,25	127,30±14,27	128,30±11,91	114,12±10,37	104,56±9,12	102,32±7,45
Гематокрит	0,51±0,08	0,40±0,05	0,34±0,04	0,36±0,05	0,32±0,03	0,30±0,03	0,29±0,03

Выводы

Основными гематологическими нарушениями у недоношенных с перинатальной асфиксией являются среднетяжелая и тяжелая анемии, развивающиеся в неонатальном периоде и имеющие волнообразное течение. Результаты исследования красной крови показали, что концентрация гемоглобина и количество эритроцитов в крови достоверно снижены по сравнению с референтными значениями.

Выявлена зависимость концентрации КСФ от срока гестации и наличия гипоксии.

Установлена зависимость сроков возникновения анемии у недоношенных новорожденных от концентрации гипоксией индуцируемого фактора 1а, что показывает необходимость раннего выявления этого показателя для прогнозирования развития анемии.

Список литературы

1. Румянцев, А.Г. Эритропоэтин. Биологические свойства. Возрастная регуляция эритропоэза. Клиническое применение. / А.Г. Румянцев, Е.Ф. Морщакова, А.Д. Павлов // М. – 2002. – 290 с.
2. Кишкун, А.А. Клиническая лабораторная диагностика: учебное пособие – М.: ГЭОТАР – Медиа. – 2008. – 720 с.
3. Папаян, А.В. Анемии у детей: Руководство для врачей / А.В. Папаян, Л.Ю. Жукова // – СПб: Питер, 2001. – 38 с.
4. Румянцев, А.Г. Особенности реакции крови при различных заболеваниях / А.Г. Румянцев, С.А. Румянцев // Неонатология: национальное руководство под ред. Н.Н. Володина. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2009. – С. 394– 415.
5. Messer, Y., Erythropoietin and iron in the anemia of prematurity / Y. Messer // Escande B. – TATM 1999. – P. 15– 17.
6. Жетишев, Р.А. Анемии новорожденных: автореф. Дисс. канд. мед. наук. – С-Пб. – 2002. – 18 с.
7. Widness, J. A. Pathophysiology, Diagnosis, and Prevention of Neonatal Anemia / J. A. Widness // Neo Reviews. – 2000;1–P. 61.
8. Дорофеева, А.Б. Физическое развитие недоношенных новорожденных в условиях стационара. / А.Б. Дорофеева, Е.В. Глупанова, Е.Г. Гетия, А.И. Чубарова. // Материалы IX Российского конгресса «Инновационные технологии в педиатрии и детской хирургии» 19–22 октября 2010 г. – С. 185 – 187.
9. Eltzschig, H.K. Hypoxia and inflammation. / H.K. Eltzschig, P. Carmeliet // N Engl. J. Med. 2011;364(7):656–665. DOI: 10.1056/NEJMra0910283.
10. Taylor, C.T. Regulation of immunity and inflammation by hypoxia in immunological niches. / C.T. Taylor, S.P. Colgan // Nat. Rev. Immunol. 2017. – 17 (12): 774– 785. DOI: 10.1038/nri.2017.103.
11. Лукьянова, Л.Д. Сигнальные механизмы адаптации к гипоксии и их роль в системной регуляции. / Л.Д. Лукьянова, Ю.И. Кирова, Г.В. Сукоян // Биологические мембраны. 2012. – 29 (4): С. 238–252.
12. Dengler, V.L. Transcriptional regulation by hypoxia inducible factors. / V.L. Dengler, M. Galbraith, J.M. Espinosa // Crit. Rev. Biochem. Mol. Biol. 2014. – 49 (1):1–15. DOI: 10.3109/10409238.2013.838205.
13. Corcoran, S.E. HIF1α and metabolic reprogramming in inflammation. / S.E. Corcoran, L.A. O'Neill // J. Clin. Invest. 2016. – 126(10):3699–3707. DOI: 10.1172/JCI84431.

V.E. Potapova

Educational Institution “Vitebsk State Order of Peoples’ Friendship Medical University”

THE EFFECT OF PERINATAL HYPOXIA ON THE DEVELOPMENT OF ANEMIA IN PREMATURE NEWBORNS

Abstract

Currently, there are known methods for diagnosing anemia in premature infants based on clinical and laboratory data. Most of them allow you to make a clinical diagnosis. However, to date, the molecular basis of the pathogenesis of this disease has not been sufficiently studied. The article presents data on the effect of perinatal hypoxia on the occurrence of anemia in premature newborns. The effect of the hypoxia-induced factor and its subunits on the occurrence and course of anemia in premature infants has been studied. The dependence of the timing of anemia in premature newborns on the concentration of hypoxia-induced factor 1a was revealed.

Key words: newborn, prematurity, anemia, hypoxia-induced factor, erythropoietin.

М. В. Маевская¹, Е. Г. Лукашенко², Т. Н. Котова³

¹УО «Гомельский государственный медицинский университет»

²УЗ «Гомельская городская клиническая больница № 3»

³УЗ «Гомельская областная клиническая больница»

НЕРЕШЕННЫЕ ВОПРОСЫ В РОДАХ

Реферат

Данная статья посвящена проблеме выбора тактики ведения родов с позиции интерпретации кардиотокографии. Актуальность проблемы обусловлена высокой частотой первого кесарева сечения. В обзоре литературы приведены данные мировых исследований о применении амниоинфузии при сомнительном и патологическом типах кардиотокографии. Проанализированы опубликованные результаты применения амниоинфузии как метод снижения частоты кесарева сечения. Каждую минуту в мире происходит 50 операций кесарева сечения. За тот же отрезок времени гибнут 7 новорожденных. Сопоставление этих цифр заставляет усомниться в обоснованности такого количества оперативного родоразрешения [1]. В современном акушерстве кесарево сечение происходит у каждой третьей женщины в Соединенных Штатах и у четырех из пяти женщин в некоторых регионах мира. Страны Латинской Америки и Карибского бассейна, а также Европы и Северной Америки имеют самые высокие показатели [2]. В Российской Федерации в настоящее время каждая четвертая женщина родоразрешается путем операции кесарева сечения [3].

Цель исследования. Выяснить пути снижения частоты кесарева сечения, проанализировать методы снижения оперативных родов в развитых странах с высоким уровнем развития медицины.

Материалы и методы. Для достижения поставленной цели нами были проанализированы современные источники литературы.

Результаты. Амниоинфузия при повторяющихся переменных замедлениях сердечного ритма плода по данным кардиотокографии может безопасно снизить частоту кесарева сечения. А стимуляция кожи головы плода может быть использована в качестве средства оценки кислотно-щелочного статуса.

Ключевые слова: кесарево сечение, кардиотокография, амниоинфузия.

Введение

Несмотря на попытки стимулировать роды через естественные родовые пути после предыдущих операций кесарева сечения, за последние 10 лет частота кесаревых сечений неуклонно увеличилась с 5 до 30–32 %, а также краткосрочных и долгосрочных осложнений у матерей, новорожденных и детей. Попытки снизить частоту кесарева сечения были в основном безуспешными из-за предполагаемой безопасности операции, краткосрочных преимуществ после родов, правового климата и просьбы матери при отсутствии показаний. В США, по

мере увеличения числа родов с помощью кесарева сечения, материнская смертность и заболеваемость также неуклонно росли в течение последних трех десятилетий. Обширные данные о пренатальной диагностике и лечении аномальной плацентации, связанной с кесаревым сечением, позволили улучшить исходы у пострадавших женщин.

Частота кесаревых сечений (КС) в РФ в 2015 г. – 24 % (с 1995 г. отмечался прирост по 1 % в год), в РБ в 2019 г. – 31,3 %. По данным родильных домов г. Гомеля частота кесарева сечения за 6 месяцев 2022 г. составила 33 % и рост ее продолжается.

На сегодня произошла либерализация показаний

Адреса для корреспонденции:

М. В. Маевская, тел.: +375 (44) 482-34-05, e-mail: drmarina283@mail.ru, ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8904-279X>

Е. Г. Лукашенко, e-mail: galen-gomel@tut.by, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1820-0700>

Т. Н. Котова, e-mail: tn-cat@mail.ru, ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9576-1168>

к КС, что привело к увеличению частоты оперативных родоразрешений по относительным показаниям.

Расширение показаний для КС – значимый фактор снижения или потери репродуктивного здоровья наряду с искусственным абортom. Чаще всего у женщин с рубцом на матке встречаются аномалии родовой деятельности. Но для снижения числа КС, важно давать возможность женщине с рубцом на матке рожать самостоятельно при отсутствии противопоказаний. В РФ частота вагинальных родов с рубцом на матке 5–8 %, тогда как родоразрешить можно 28 % [4–8].

Цель исследования

Выяснить пути снижения кесарева сечения, проанализировать методы снижения оперативных родов в развитых странах с высоким уровнем развития медицины.

Результаты и обсуждение

Наиболее распространенное показание к кесареву сечению – это наличие рубца на матке. Учитываются не только рубцы после операции кесарева сечения, но и после эндоскопических операций на матке, консервативных миомэктомий с проникновением в полость.

Очень высок процент кесаревых сечений при тазовом предлежании, и наблюдается тенденция к дальнейшему росту КС у таких пациенток, что приводит к потере навыков акушеров-гинекологов вести роды через естественные родовые пути при тазовом предлежании.

Вторым наиболее распространенным показанием к первому кесареву сечению являются изменения сердечного ритма по кардиотокографии (КТГ) или острый дистресс плода. Со стороны плода острая гипоксия плода, сложный для акушера диагноз, но учитывая отсутствие прямого доступа к плоду и невозможности точно оценить его состояния, определенный процент погрешности допускается во всем мире. Чаще всего сомнения вызываются показателями КТГ – это длительно повторяющиеся стойкие переменные и пролонгированные децелерации. Для таких ситуаций американское общество акушеров-гинекологов рекомендует выполнение стимуляции кожи головы для ускорения сердечного ритма плода, являющееся простым средством при раскрытии шейки матки и может дать врачу уверенность в том, что у плода нет ацидоза. Спонтанное или вызванное учащение сердечного ритма связано с нормальным рН артерий пуповины (7,20 или боль-

ше). Повторяющиеся переменные децелерации, которые считаются физиологической реакцией на сдавливание пуповины, сами по себе не являются патологическими. Однако, если они частые и стойкие, со временем они могут привести к ацидемии плода.

Выбор классификации КТГ является основополагающим, поскольку от ее критериев зависит дальнейшая тактика. В современном акушерстве наиболее часто используются следующие классификации КТГ: Американского общества акушеров-гинекологов (ACOG), Королевского колледжа акушеров-гинекологов (RCOG) и Всемирной федерации акушерства и гинекологии (FIGO).

Все три классификации КТГ объединяет разделение кривых на нормальный, сомнительный и патологический типы [9–12].

Интерпретация записей КТГ во время беременности проводилась различными экспертами и показали, что расхождения при анализе варьируют от 37 до 75 %, а отличия в первой и второй расшифровке тем же экспертом достигает 28 %. При анализе сомнительный КТГ расхождения достигали 60 %, а общая частота ошибочного диагноза достигала 75 %.

Нормальный тип КТГ характеризуется базальным ритмом 110–160 уд/мин, переменностью 5–25 уд/мин, отсутствием повторных децелераций.

Сомнительный тип включает ЧСС 100–110 уд/мин, 150–170 уд/мин, короткие эпизоды брадикардии, неосложненные переменные децелерации менее 60 с и более 60 уд/мин.

Патологический тип характеризуется базальным ритмом менее 100 уд/мин, снижением переменности более 50 мин и/или повышением переменности более 30 мин, и/или синусоидальным ритмом более 30 мин, повторными поздними децелерациями более 30 или 20 мин, если снижена переменность, или наличием одной пролонгированной децелерацией более 5 мин.

Патологический тип КТГ является показанием для анализа, выяснения причины и вмешательства. Элементы патологического типа такие как, осложненные переменные децелерации длительностью более 60 с, повторяющиеся поздние децелерации или повторяющаяся брадикардия; синусоидальный ритм ассоциируется с аномальным рН пуповинной крови плода, энцефалопатией и церебральным параличом [7–19].

Показатели сердечного ритма такие как ранние децелерации, неосложненные переменные децелерации относятся к нормальному типу КТГ, не требуют вмешательства, кроме постоянной оценки с непрерывным или прерывистым мониторингом, учитывая, что характер может меняться с течением времени. Нормальная переменность и наличие акцелераций,

являются надежными показателями нормального рН пуповины новорожденного (7,20 или выше) [20-24].

Большинство КТГ в родах относятся к сомнительному типу, которые требуют оценки, продолжения наблюдения, проведение соответствующих корректирующих мер и повторной оценки. Вариабельные децелерации – наиболее часто возникающие во время родов, представляющие собой нормальную реакцию на снижение пупочного кровотока; изменение частоты сердечных сокращений плода, обычно вызванное сдавливанием пуповины, которое может произойти в результате того, что пуповина находится вокруг шеи или подмышкой плода, или между какой-либо частью плода и стенкой матки, обычно происходят с сокращением матки и имеют быстрый, резкий спуск и восстановление.

При выявлении сомнительного или патологического типов КТГ в родах необходимо прекратить родостимуляцию, провести специальное акушерское обследование, в том числе влагалищное исследование. Стимуляция кожи головы плода при раскрытии шейки матки и появление акцелераций на КТГ говорит о том, что плод не испытывает ацидоз. Спонтанные или вызванные стимуляцией кожи головы акцелерации свидетельствуют о нормальном рН плода в артериальной крови сосудов пуповины. Повторяющиеся вариабельные децелерации могут возникать в результате компрессии пуповины и не являются патологическими. Но если они имеются в течение длительного времени, то со временем могут приводить к ацидозу плода.

Американское сообщество акушеров-гинекологов рекомендует (*1A strong recommendation, high quality evidence*) в случае с сомнительным и патологическим типами КТГ изменить положение пациентки, перейти на прямой тип КТГ, начать инфузионную терапию и амниоинфузию. При выявлении некорректируемых причин: выпадение петель пуповины, угроза разрыва матки, преждевременная отслойка плаценты роды закончить оперативно.

Благодаря амниоинфузии исчезают децелерации и необходимость выполнения операции кесарева сечения. Одним из важных моментов является достоверность того, что все меры были предприняты для улучшения состояния плода и кесарево сечение в этом случае неизбежный этап.

Амниоинфузия – это широко практикуемый метод, используемый для улучшения состояния плода во время родов. Процедура проста и использует оборудование, имеющееся в большинстве родильных отделений, включая следующее: двухпросветный внутриматочный катетер, физиологический раствор комнатной температуры, фетальный мони-

тор и трубку для внутривенного введения. Хотя это и не требуется, рекомендуется непрерывный тщательный мониторинг с использованием фетального скальп-электрода.

После получения информированного согласия проводится влагалищное исследование для оценки раскрытия шейки матки и предлежащей части. Вводится фетальный скальп-электрод в кожу головки плода, а затем внутриматочный катетер для измерения давления в состоянии покоя (менее 15 мм рт. ст.). Обычный физиологический раствор подсоединен к трубке для внутривенного введения. Трубка заправлена так, как это было бы при внутривенном введении. Затем трубка вставляется в инфузионное отверстие на трехходовом запорном кране катетера внутриматочного давления.

Рекомендации по протоколам проведения амниоинфузий могут меняться в зависимости от учреждения. Более распространенный протокол начинается с первоначального болюсного введения 250 мл физиологического раствора комнатной температуры. Затем скорость регулируется в соответствии с выраженностью децелераций, но обычно со скоростью от 10 до 20 мл в мин до 600 мл. Вводят дополнительные 250 мл сверх объема, при котором замедление ритма исчезает, после чего инфузию прекращают, если децелерации исчезли. Амниоинфузия считается неудачной, если введение физиологического раствора в объеме 800–1000 мл не привело к прекращению децелераций. Рандомизированные исследования, сравнивающие амниоинфузию с отсутствием терапии, показали, что амниоинфузия связана с более низкими показателями кесарева сечения, уменьшением числа оперативных родов и улучшением показателей газов в артериях пуповины и венозной крови. Процедура считается эффективной и простой в выполнении, при этом преимущества перевешивают риски. Это относительно новый метод, имеющий несколько применений. В различных акушерских ситуациях, когда недостаток околоплодных вод воспринимается как проблема, введение жидкости в амниотическую полость является простым и логичным подходом к лечению. Два наиболее распространенных показателя для проведения амниоинфузии – это сомнительный и патологический типы кардиотокографии и разведение густых меконияльных околоплодных вод во время родов. Искусственное увеличение объема околоплодных вод может лучше защитить пуповину от сдавливания и, таким образом, уменьшить количество и тяжесть различных изменений по данным КТГ. Амниоинфузия позволяет продолжить консервативное ведение родов и избежать оператив-

ного родоразрешения. Этот недорогой и простой метод не имеет осложнений и может более широко использоваться в родильных отделениях. Основным клиническим преимуществом по мнению АСОГ является значительное сокращение числа кесаревых сечений, выполненных по поводу сомнительного и патологического типов КТГ.

Выполнение кесарева сечения при дистрессе плода может быть объяснено недостаточными знаниями о способности предполагать неонатальные исходы и отсутствием строгого протокола для оценки клинической ситуации по данным КТГ.

Использование лекарственных средств, регионарная анестезия, стремительные роды, инфекция, гипотензия и лихорадка матери – все это может повлиять на изменение частоты сердечных сокращений плода. О данных факторах не стоит забывать при оценке клинической ситуации и решении вопроса об оперативном родоразрешении [25-28].

Заключение

Амниоинфузия при повторяющихся вариабельных децелерациях сердечного ритма плода может безопасно снижать частоту кесарева сечения. А стимуляция кожи головы может быть использована в качестве средства оценки кислотно-щелочного статуса плода.

Амниоинфузия имеет важное преимущество в снижении частоты кесарева сечения. Была замечена тенденция к сокращению оперативного родоразрешения, а также снижению низких показателей по шкале Апгар на первой минуте, отсутствию низких значений рН артерий пуповины, уменьшению развития послеродового эндометрита.

Список литературы

1. Акушерская агрессия. /В.Е. Радзинский. - М.: Изд-во журнала StatusPraesens, 2017.-563-569 с
2. Tineli A., Malsavi A. Caesarean section in the world: a new ecological approach. J. Prev. Med. Hyg. 2011. Vol. 52. Iss. 4. P. 161-73. [дата обращения 2022 сентябрь 18]. Режим доступа: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22442920/>
3. Клинические рекомендации. Акушерство и гинекология. -4-е издание под редакцией Г.М. Савельевой, В.Н. Серова, Г.Т. Сухих. – Москва: ГЭОТАР-Медиа, 2019.
4. Кесарево сечение сто лет 1920-2020: хорошее, плохое, уродливое. Кларель А., Брюс К. Янг. J Perinat Med. 2020 Sep 4; 49 (1): 5-16. DOI: <https://doi.org/10.1515/jpm-2020-0305>
5. Пастарнак А.Ю. Современные тенденции в родоразрешении с оперированной маткой//Современные проблемы науки и образования. – 2014. – № 2. [дата обращения 2022 сентябрь 18]. Режим доступа: URL: <https://science-education.ru/ru/article/view?id=12294>
6. Радзинский В.Е., Князев С.А. Сократить долю кесаревых сечений: настоятельные рекомендации ВОЗ о снижении доли кесаревых сечений Status Praesens, 2015, 6: 11-20.
7. Жаркин Н.А., Логутова Л.С., Семихова Т.Г. Кесарево сечение: медицинские, социальные и моральные-этнические проблемы. Российский вестник акушера-гинеколога. 2019; 19(4): 5-10. DOI:<https://doi.org/10.17116/rosakush2019190415>
8. Intermittent auscultation (IA) of fetal heart rate in labour for fetal well-being. Martis R, Emilia O, Nurdiati DS, Brown J. Cochrane Database Syst Rev. 2017 Feb 13; 2 (2): CD008680. DOI: 10.1002/14651858.CD008680.pub2
9. Changes in the Intra-Amniotic Pressure following Transabdominal Amnioinfusion during Pregnancy. Katsura D, Takahashi Y, Iwagaki S, Chiaki R, Asai K, Koike M, Murakami T. Biomed Hub. 2021 Oct 5; 6(3): 86-91. DOI: 10.1159/000519084.eCollection 2021 Sep-Dec
10. Safe prevention of the primary cesarean delivery. American College of Obstetricians and Gynecologists (College); Society for Maternal-Fetal Medicine; Aaron B Caughey, Alison G Cahill, Jeanne-Marie Guise, Dwight J Rousem Am J Obstet Gynecol 2014 Mar; 210(3): 179-93. DOI: 10.1016/j.ajog.2014.01.026
11. Intrapartum fetal surveillance. Ayres-de-Campos D. Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol. 2016 Jan; 30: 1-2. DOI: 10.1016/j.bpobgyn.2015.08.003. Epub 2015 Aug 11
12. FIGO consensus guidelines on intrapartum fetal monitoring: Introduction. Ayres-de-Campos D, Arulku-maran S; FIGO Intrapartum Fetal Monitoring Expert Consensus Panel. Int J Gynaecol Obstet. 2015 Oct; 131(1): 3-4. DOI: 10.1016/j.ijgo.2015.06.017
13. A Novel, Cardiac-Derived Algorithm for Uterine Activity Monitoring in a Wearable Remote Device Muhammad Mhajnna , Boaz Sadeh , Simcha Yagel , Christof Sohn , Nadav Schwartz , Steven Warsof , Yael Zahar , Amit Reches Front Bioeng Biotechnol 2022 Jul 19; 10: 933612. DOI: 10.3389/fbioe.2022.933612. eCollection 2022
14. Amnioinfusion for meconium-stained liquor in labour. Hofmeyr GJ, Xu H, Eke AC. Cochrane Database Syst Rev. 2014 Jan 23; 2014(1): CD000014. DOI: 10.1002/14651858.CD000014.pub4
15. Respiratory distress in the newborn. Reuter S, Moser C, Baack M. Pediatr Rev. 2014 Oct; 35(10): 417-28; quiz 429. DOI: 10.1542/pir.35-10-417
16. Kozhimannil KB, Law MR, Virnig BA. Cesarean delivery rates vary tenfold among US hospitals; reducing variation may address quality and cost issues. Health Aff 2013; 32: 527–35. DOI: 10.1377/hlthaff.2012.1030
17. Intrapartum Fetal Monitoring Am Fam Physician James J Arnold , Breanna L Gawrys 2020 Aug 1; 102(3): 158-167.

- [дата обращения 2022 сентябрь 18]. Режим доступа: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32735438/>
18. Intrapartum fetal heart rate monitoring: evaluation of a standardized system of interpretation for prediction of metabolic acidosis at delivery and neonatal neurological morbidity. Soncini E, Paganelli S, Vezzani C, Gargano G, Giovanni Battista LS. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2014 Sep;27(14):1465-9. DOI: 10.3109/14767058.2013.858690. Epub 2013 Dec 9
 19. Update on Fetal Monitoring: Overview of Approaches and Management of Category II Tracings. Raghuraman N, Cahill AG. *Obstet Gynecol Clin North Am.* 2017 Dec; 44(4):615-624. DOI: 10.1016/j.ogc.2017.08.007
 20. Response to category II tracings: Does anything help? Raghuraman N. *Semin Perinatol.* 2020 Mar;44(2):151217. DOI: 10.1016/j.semperi.2019.151217. Epub 2019 Nov 23
 21. No. 197b-Fetal Health Surveillance: Intrapartum Consensus Guideline. Liston R, Sawchuck D, Young D. *J Obstet Gynaecol Can.* 2018 Apr; 40(4):e298-e322. DOI: 10.1016/j.jogc.2018.02.011
 22. The limits of electronic fetal heart rate monitoring in the prevention of neonatal metabolic acidemia. Clark SL, Hamilton EF, Garite TJ, Timmins A, Warrick PA, Smith S. *Am J Obstet Gynecol.* 2017 Feb;216(2):163.e1-163.e6. DOI: 10.1016/j.ajog.2016.10.009. Epub 2016 Oct 14
 23. Practice variation in the management of intrapartum fetal distress in The Netherlands and the Western world Bullens LM, Moors S, van Rinnard Heimel PJ, van der Hout-van der Jagt MB, Oei SG. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2016 Oct;205:48-53. DOI: 10.1016/j.ejogrb.2016.08.012. Epub 2016 Aug 16
 24. Continuous cardiotocography during labour: Analysis, classification and management. Pinas A, Chandrasekaran E. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol.* 2016 Jan; 30:33-47. DOI: 10.1016/j.bpobgyn.2015.03.022. Epub 2015 Jun
 25. Correction to: Intrauterine resuscitation during the second stage of term labour by maternal hyperoxygenation versus conventional care: study protocol for a randomised controlled trial (INTEREST O2). Bullens LM, Hulsboom ADJ, Moors S, Joshi R, van Rinnard Heimel PJ, van der Hout-van der Jagt MB, van den Heuvel ER, Guid Oei S. *Trials.* 2018 Oct 23;19(1):580. DOI: 10.1186/s13063-018-2963-2
 26. Follow-up national survey (Sweden) of routines for intrapartum fetal surveillance Malin Holmström, Lennart Nordström. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2010 May;89(5):712-4. DOI: 10.3109/00016340903545009
 27. Cardiotocography versus intermittent auscultation of fetal heart on admission to labour ward for assessment of fetal wellbeing. Declan Devane, Joan G Lalor, Sean Daly, William McGuire, Anna Cuthbert, Valerie Smith. *Cochrane Database Syst Rev.* 2017 Jan 26;1(1):CD005122. DOI: 10.1002/14651858.CD005122.pub5
 28. Cardiotocography vs. Intermittent Auscultation in Assessing Fetal Well-Being. Bayes S, Whitehead L. *Am J Nurs.* 2018 Jun;118(6):23. DOI: 10.1097/01.NAJ.0000534845.27761.cc

M. V. Mayevskaya¹, E. G. Lukashenko², T. N. Kotova³

¹ Educational Institution "Gomel State Medical University"

² Healthcare Institution "Gomel City Clinical Hospital No. 3"

³ Healthcare Institution "Gomel Regional Clinical Hospital"

UNRESOLVED ISSUES IN LABOR

Abstract

This article is devoted to the problem of choosing tactics in childbirth from the perspective of interpretation of cardiotocography. The urgency of the problem is due to the high frequency of the first cesarean section. The literature review presents data from world studies on the use of amnioinfusion in doubtful and pathological types of cardiotocography. The published results of the use of amnioinfusion as a method of reducing cesarean section are analyzed. Every minute there are 50 cesarean section operations in the world. During the same period of time, 7 newborns die. The comparison of these figures makes one doubt the validity of such a number of operative delivery [1]. In modern obstetrics, a caesarean section occurs in one in three women in the United States and in four out of five women in some regions of the world. The countries of Latin America and the Caribbean, as well as Europe and North America have the highest rates [2]. Currently, every fourth woman in the Russian Federation is delivered by Caesarean section [3].

Objective. To find out ways to reduce cesarean section, to analyze methods of reducing operative childbirth in developed countries with a high level of medicine.

Materials and methods. To achieve this goal, we have analyzed modern sources of literature.

Results. The analysis of the attitude of world religions to surrogacy is carried out. The normative legal acts regulating relations in the field of surrogacy in different countries of the world are presented. The main problems associated with the practice of surrogacy are outlined.

Conclusion. Amnioinfusion with repeated variable decelerations of the fetal heart rate can safely reduce the rate of cesarean section. And stimulation of the scalp can be used as a means of assessing the acid-base status of the fetus.

Key words: caesarean section, cardiotocography, amnioinfusion.

С. И. Михалевич, С. А. Креер, Е. В. Спиридонова, Н. Н. Рубахова,
О. Г. Дражина, А. Г. Полешко, С. Л. Якутовская, Д. В. Бурьяк, В. И. Дуда
УО «Белорусская медицинская академия последипломного образования»
ГНУ «Институт биофизики и клеточной инженерии Национальной академии наук Беларуси»
ГУ «Республиканский научно-практический центр «Мать и дитя»

СОВРЕМЕННЫЙ ВЗГЛЯД НА ЖЕНСКОЕ БЕСПЛОДИЕ И НЕВЫНАШИВАНИЕ БЕРЕМЕННОСТИ

Реферат

В настоящее время в мире ведется активный поиск новых методов лечения бесплодия, невынашивания беременности, так как существующие методы недостаточно эффективны в достижении цели. Зарубежные и отечественные ученые проводят исследования со стволовыми клетками для лечения бесплодия, невынашивания на доклиническом и клиническом уровнях, несомненно, это является одной из актуальных и перспективных областей современной медицины.

Ключевые слова: аутологичные мезенхимальные стволовые клетки, репродуктивное здоровье, биомедицинский клеточный продукт, невынашивание беременности, эндометрий, бесплодие, лечение.

Приоритетным направлением государственной политики РБ является сохранение и восстановление репродуктивного здоровья населения [1]. При сокращении рождаемости по данным ВОЗ бесплодный брак представляет собой демографическую угрозу, если составляет 14–15 % и более, что характерно для РБ [2, 3]. В бесплодном браке женскому бесплодию отводится 40–50 %, а женское бесплодие более чем в 50–55 %, в свою очередь, обусловлено нарушениями репродуктивной функции в результате перенесенных воспалительных заболеваний, оперативных вмешательств непосредственно на матке и придатках, органах малого таза [4, 5]. Маточный фактор выявляют в качестве одной из причин женского бесплодия в 15–25 % случаев [6].

При наличии патологии полости матки и маточных труб, приводящих к бесплодию, наиболее предпочтительным методом для решения проблемы восстановления репродуктивной функции является экстракорпоральное оплодотворение (ЭКО). Эффективность одной попытки составляет в зависимости от факторов бесплодия в среднем не более 30–40 % в разных странах мира [7, 8]. Кроме стоимости и инвазивности, ЭКО может сопровождаться в 5–33 % случаев серьезным осложнением в виде гиперстимуляции яичников [9, 10]. Но применение ЭКО – управляемая рождаемость. Агрессивная гормональная терапия, применяемая при ЭКО и последующем вынашивании беременности, также не является полезной для организма в целом и для репродуктивной системы, в частности [9, 11].

Существует большая потребность в создании и проведении различных исследований, которые могли бы решить проблемы использования стволовых клеток в лечении бесплодия и невынашивания беременности, внедрения методики клеточной терапии в клиническую практику гинекологии.

Отечественными и зарубежными учеными проводились исследования для поиска новых технологий и методик лечения бесплодия и невынашивания беременности на доклиническом и клиническом уровнях. Особенно остро эта проблема стоит у пациенток, перенесших оперативные вмешательства на матке по поводу гинекологических заболеваний, после неоднократных выскабливаний слизистой полости матки, которые планируют в перспективе беременность.

В 2014 г. был предложен метод лечения путем орошения эндометрия смесью из углекислого газа и азота, в результате чего значительно усиливается кровообращение в слизистой и увеличивается толщина базального и функционального слоев эндометрия [12]. Углекислый газ оказывает сосудорасширяющее действие, которое сопровождается усилением метаболизма и восстановлением рецепторной чувствительности. Азот – один из основных химических элементов биологически активных веществ – необходим для обеспечения дыхания и жизнедеятельности клеток. Методика предусматривает проведение трех орошений в течение первой фазы менструального цикла и демонстрирует положительный эффект в отношении роста

эндометрия, достигающего приемлемой величины к моменту переноса эмбриона.

Перспективным методом лечения тонкого эндометрия является использование препаратов гранулоцитарно-колониестимулирующего фактора (Г-КСФ), хотя механизм его действия в отношении пролиферации и дифференцировки клеток эндометрия до конца не ясен. По имеющимся на сегодняшний день данным, Г-КСФ повышает концентрацию в эндометрии тромбоцитарного фактора роста эндотелиальных клеток, играющего ключевую роль в стимуляции ангиогенеза. Такая же положительная корреляция наблюдалась при изучении концентраций интегрина альфа-V/бета-3. Как известно, интегрины задействованы во всех стадиях имплантации, наибольшая концентрация интегрин альфа-V/бета-3 совпадает с максимальной рецепторной активностью эндометрия. Данный гликопротеин выделяется железистыми эпителиальными клетками после 19-го дня цикла при открытии окна имплантации. В нескольких работах было показано, что недостаток интегрин альфа-V/бета-3 характерен для женщин с тонким эндометрием и встречается также у пациенток, перенесших многочисленные безуспешные попытки ЭКО. Внутриматочные перфузии Г-КСФ сопровождаются увеличением толщины эндометрия в течение 72 ч после применения [13], что определяет кратность его введения в первой фазе менструального цикла вплоть до овуляции.

Применение эстрогенов является одним из успешных вариантов лечения тонкого эндометрия. М. Chen и соавт. (2006 г.) оценили эффект длительного введения эстрадиола валерата в циклах контролируемой гиперстимуляции яичников и обнаружили, что толщина эндометрия увеличилась с 6,7 до 8,6 мм в результате назначения эстрогенов в течение 14–82 дней. Частота наступления беременности при этом была значительно выше, чем в группе, не получавшей эстрогены (38,5 % по сравнению с 4,3 %) [14].

Интересные данные были получены при изучении применения вагинального силденафила цитрата (Виагры) у пациенток с бесплодием. Известно, что силденафила цитрат улучшает эндометриальный кровоток посредством влияния на фосфодиэстеразу-5, которая усиливает сосудорасширяющие эффекты местного оксида азота. Было выявлено, что суппозитории вагинальные силденафила цитрата положительно влияют на увеличение толщины эндометрия и, тем самым, на частоту наступления беременности [15].

Существует большое число исследований, касающихся влияния низких доз аспирина на частоту наступления беременности. В исследовании Y. Hsieh

и соавт. (2000 г.) у пациенток, получивших низкие дозы аспирина (100 мг/сут) с 1-го дня МЦ до положительного теста ХГЧ, в циклах, индуированных кломифена цитратом, был отмечен значительно более высокий процент частоты наступления беременности (18,4 % по сравнению с 9,0 %) [16].

По результатам некоторых работ можно предположить, что у пациенток с повторными неудачами ЭКО и тонким эндометрием могут быть получены позитивные результаты от проведения биопсии эндометрия в цикле, предшествующем ЭКО [17]. В рандомизированном контролируемом исследовании, которое включало 100 пациенток с повторными неудачами ЭКО, проводили биопсию эндометрия в фолликулярной и лютеиновой фазах цикла, предшествующего циклу ПЭ. Авторы сообщили о значительном увеличении частоты наступления клинической беременности (32,7 % по сравнению с 13,7 %) и рождаемости (22,4 % по сравнению с 9,8 %) у пациенток, перенесших биопсию, по сравнению с теми, кому процедура не проводилась. Точный механизм благоприятного воздействия незначительной травмы на эндометрий до конца не ясен. Однако считается, что травматизация эндометрия вызывает воспалительную реакцию, вследствие чего увеличивается уровень провоспалительных цитокинов, что способствует улучшению компетентности эндометрия к имплантации [18].

В мировой практике в алгоритм прегравидарной подготовки эндометрия включают физиотерапевтические методы, которые оказывают позитивное влияние на маточную гемодинамику и приводят к увеличению частоты наступления и вынашиванию беременности. Одним из таких физиотерапевтических методов является нейромышечная электростимуляция (НМС), выполняемая с помощью электродов, расположенных на коже. Исследователи из Китая [19] проводили анализ эффективности переноса размороженных эмбрионов у пациенток с «тонким» эндометрием, неудачными попытками ЭКО в анамнезе, которым проводили НМС. Пациентки разделены на две группы: основная, пациенткам которой выполняли НМС совместно с применением гормональных препаратов, и контрольная, пациенткам которой проводили подготовку эндометрия только гормональными препаратами. У 60 % пациенток, которым выполняли НМС, толщина эндометрия после терапии составила 8 мм и более. Средняя толщина эндометрия до и после процедур составила соответственно $5,6 \pm 0,82$ и $7,93 \pm 1,42$ мм у пациенток основной группы по сравнению с $5,5 \pm 1$ и $6,78 \pm 0,47$ мм – контрольной группы; разница была статистически значимой ($p=0,002$). Частота наступ-

ления беременности у пациенток основной группы была выше (42 % по сравнению с 35 %), но разница не была статистически значимой.

Малоизученным методом увеличения рецептивности и толщины эндометрия является аутоплазматерапия для лечения невынашивания и бесплодия. История применения аутоплазмы началась с внедрения в XIX в. в медицинскую практику аутокрови, когда М. Шеде при хирургической обработке раны вводил в нее кровь пациентки, в результате чего улучшалась регенерация. В XX в. аутокровь впервые использована в гинекологии, и предложена схема Н. С. Бакшева при воспалительных заболеваниях органов малого таза. В XXI веке использование аутокрови заменили на аутоплазму, которая содержит факторы роста, что позволяет локально восстановить нормальные аутокринные взаимодействия в эндометрии [20]. В альфа-гранулах тромбоцитов содержатся многочисленные белки: тромбоцитарный фактор роста (PDGF), трансформирующий фактор роста (TGF), тромбоцитарный фактор II, тромбоцитарный фактор ангиогенеза (PDAF), VEGF, эпидермальный фактор роста (EGF), инсулиноподобный фактор роста IGF, фибронектин, цитокины. Дополнительно плазма содержит ряд биологически активных белков, таких как IGF-I и фактор роста гепатоцитов (HGF). Следовательно, аутоплазма модулирует и регулирует функцию первичных факторов роста. Свойства сочетанных факторов роста, содержащихся в аутоплазме, обогащенной тромбоцитами, отличаются от свойств рекомбинантных факторов роста, каждый из которых отвечает за отдельный механизм регенерации: так, например, PDGF активирует пролиферацию и миграцию мезенхимальных клеток и стимулирует ангиогенез, а IGF стимулирует дифференцирование молодых клеток [21].

Факторы роста доставляются в ткани при инъекционной или аппликационной (орошение) формах введения аутоплазмы и концентрируются путем введения большего количества тромбоцитов – это стимулирует образование фибробластов (клеток соединительной ткани). Фибробласты, в свою очередь производят коллаген, гиалуроновую кислоту и эластин. Этот процесс приводит к образованию соединительной ткани, росту капилляров. В итоге восстанавливаются обменные процессы, улучшаются микроциркуляция и метаболизм в клетках тканей, нормализуется тканевое дыхание, активизируется местный иммунитет, запуская все звенья естественных процессов регенерации одновременно и действуя на них синергетически [22]. Следовательно, благодаря компонентам плазмы, проявляются биологические эффекты, направленные на стимуляцию

клеточных механизмов: ангиогенез, хемотаксис макрофагов, пролиферация и миграция фибробластов, синтез коллагена, эластина, остеобластов, межклеточного вещества, эндотелиальных клеток [23]. Клинически доказаны обезболивающий, противовоспалительный, иммуномодулирующий, иммуностимулирующий, антибактериальный эффекты аутоплазмы [24]. Открытие стволовых клеток (СК) является одним из важнейших достижений современной биологии и медицины. СК способны дифференцироваться в различные клеточные типы, это делает их весьма удобной системой для изучения молекулярно-генетических событий, обуславливающих размножение клеток. Благодаря своей способности дифференцироваться в любую ткань, СК могут применяться для лечения различных заболеваний. Поэтому всестороннее изучение СК, несомненно, является одной из актуальных и перспективных областей современной медицины.

Зарубежные и отечественные ученые проводят исследования со стволовыми клетками на доклиническом и клиническом уровнях. Анализ научных баз PubMed, проведенный за период до декабря 2022 г. С. Gargett с соавторами в 2014 г., продемонстрировал, что стволовые клетки обладают способностью к репарации и регенерации эндометрия матки [25].

Сао с соавторами в 2018 г. показали, что мезенхимальные стволовые клетки (МСК) не подавляют иммунитет и не обладают опухолевым действием. Эти же авторы установили, что стволовые клетки, введенные в полость матки в виде суспензии, проявляют меньшее регенеративное действие, чем биокомпозиаты, состоящие из стволовых клеток и биодеградируемых носителей, по-видимому, вследствие того, что благодаря носителю клетки фиксируются, по крайней мере временно, в месте введения, в котором они и оказывают свое противовоспалительное и ангиогенное действие [26].

Zhao с соавторами в 2019 г., проведя анализ базы данных PubMed, CrossRef, выяснили, что введение мезенхимальных стволовых клеток в полость матки или кровеносные сосуды матки стимулирует регенерацию эндометрия у пациентов с синдромом Ашермана, также местная внутримышечная инъекция в матку мезенхимальных стволовых клеток положительно влияла на реконструкцию рубца на матке, снижала частоту формирования маточной ниши [27, 28-36].

Известна также способность мезенхимальных стволовых клеток репарировать рубцы и спайки, что в настоящее время широко используется в косметологии, пластической хирургии, комбустиологии [37-41].

В Республике Беларусь перечень заболеваний, которые лечат с применением мезенхимальных клеток, растет. Исследования с использованием МСК в нашей стране ведутся с начала двухтысячных годов. В нескольких учреждениях Национальной академии наук Беларуси и МЗ созданы экспериментальные базы. За последнее десятилетие белорусская медицина шагнула вперед [42].

В 2010–2013 гг. в рамках программы Союзного государства Беларуси и России «Стволовая клетка» (Головная организация белорусской части программы ГНУ «Институт биофизики и клеточной инженерии НАН Беларуси», научный руководитель – академик И. Д. Волотовский) были проведены систематические исследования биологического действия МСК в доклинических и клинических вариантах. Было выполнено 12 проектов в 6-ти научно-исследовательских организациях Министерства здравоохранения и 3-х НАН Беларуси. Данная программа послужила мощным стимулом для развития в стране исследований в области медицинских клеточных технологий. В 2014 г. при Институте биофизики и клеточной инженерии НАН Беларуси был создан Республиканский научно-медицинский центр «Клеточные технологии». За последние годы в институте в сотрудничестве с клиницистами были разработаны и внедрены в практику 6 новых технологий лечения заболеваний человека в области офтальмологии, хирургии, комбустиологии, урологии, стоматологии с использованием МСК. Вот некоторые примеры белорусских разработок.

В 2010 г. А. С. Федуловым и соавторами (БГМУ) разработана инструкция по применению «Лечение фармакорезистентных форм рассеянного склероза с применением аутологичной трансплантации мезенхимальных и гемопоэтических стволовых клеток» [43].

С. И. Третьяк с соавторами (Белорусский государственный медицинский университет, Институт биофизики и клеточной инженерии НАН Беларуси) в 2011 г. разработали метод лечения с использованием аутологичных мезенхимальных стволовых клеток жировой ткани при лечении пациентов с трофическими язвами [44].

В этом же году Е. А. Кузьмич с соавторами (БелМАПО, Республиканский научно-практический центр трансфузиологии и медицинских биотехнологий) предоставили данные о результатах применения гемопоэтических факторов роста после высокодозной химиотерапии с трансплантацией стволовых гемопоэтических клеток [45].

Ю. М. Гаин с соавторами (БелМАПО) в 2012 г. обосновали применение комплексного трансплан-

тата на основе амниотической мембраны и мезенхимальных стволовых клеток из жировой ткани для восстановления целостности кожных покровов [46]. В 2014 г. Д. В. Букач с соавторами (Государственное учреждение «Республиканский научно-практический центр травматологии и ортопедии») представили экспериментальное исследование на лабораторных животных по ауотрансплантации мезенхимальных стволовых клеток для регенеративного восстановления повреждений суставного хряща [47]. В. Н. Подгайский с соавторами (БелМАПО) описали возможности восстановления поврежденных периферических нервов при трансплантации мезенхимальных стволовых клеток [48].

В 2015 г. П. В. Беляковским с соавторами (Белорусский государственный медицинский университет) представлены данные о применении клеточных технологий в лечении токсических и дегенеративных поражений зрительного нерва и сетчатки [49].

В 2016 г. М. М. Зафранская с соавторами (БелМАПО) обосновывали иммуномодулирующие свойства и клеточную иммунотерапию рассеянного склероза мезенхимальными стволовыми клетками [50]. В 2018 г. А. Е. Гончаров с соавторами (Республиканский научно-практический центр эпидемиологии и микробиологии) обосновали перспективу применения стволовых клеток в лечении атопического дерматита [51]. В этом же году С. П. Рубникович с соавторами (БелМАПО, Институт биофизики и клеточной инженерии НАН Беларуси) получили данные о возможности применения мезенхимальных стволовых клеток и биопластического материала «Коллост» в лечении рецессии десны по данным морфологических изменений в тканях патологически трансформированного пародонта в эксперименте [52].

А. Ю. Молчанова с соавторами (Институт физиологии НАН Беларуси и Институт биофизики и клеточной инженерии НАН Беларуси) в 2019 г. доказали эффективность применения мезенхимальных стволовых клеток при лечении экспериментального недержания мочи у лабораторных животных [53]. Д. В. Остроушко (РНП центр детской онкологии, гематологии и иммунологии) описаны возможности применения аллогенных мезенхимальных стволовых клеток в лечении детей с детским церебральным параличом [54].

Вот некоторые данные о зарубежных разработках. В мире активно используют инновационные методы лечения стволовыми клетками для помощи женщинам репродуктивного возраста в гинекологии.

Автор революционной методики лечения бесплодия у женщин стволовыми клетками в Израиле –

директор Центра лечения бесплодия доктор Элиягу Бар в 2014 г., применяя стволовые клетки, добился восстановления слизистой оболочки матки пациентки, хотя повреждение считалось необратимым. После лечения стволовыми клетками женщина смогла забеременеть. В рамках первого этапа лечения врач получил стволовые клетки из жировой ткани этой же пациентки. Затем стволовые клетки были введены внутриматочно, где с их помощью восстановлено повреждение эндометрия. Одновременно женщина прошла очередной курс гормональной терапии, после чего пациентке в матку ввели ее собственную оплодотворенную яйцеклетку. И беременность наступила [55].

В 2017 г. профессор Карлос Симон, испанский клинический исследователь, акушер-гинеколог, возглавляющий одну из ведущих в мире групп по исследованию синдрома Ашермана, провел лечение 18 женщинам репродуктивного возраста, у которых было обнаружено данное заболевание. Предложенное профессором лечение было основано на стимулировании производства стволовых клеток в костном мозге, откуда они поступают в кровеносное русло, а затем фильтруются и с помощью катетера вводятся в матку женщины. Согласно результатам исследования, через два месяца после такого лечения у 17 пациенток значительно улучшилось состояние слизистой оболочки матки. Шесть месяцев спустя три женщины смогли забеременеть без вспомогательных репродуктивных технологий [56].

В 2018 г. украинские врачи – акушеры-гинекологи продемонстрировали технологию лечения пациенток с преждевременным истощением яичников – эндоваскулярное введение аутологичных мезенхимальных стволовых клеток в яичниковые / маточные артерии. Пациентке репродуктивного возраста был поставлен диагноз бесплодие, связанное с преждевременным истощением яичников и соответствующим снижением яичникового резерва. В сентябре 2018 г. у пациентки был выполнен забор жировой ткани с целью дальнейшей культивации и получения аутологичных мезенхимальных стволовых клеток, работа с клетками была проведена сотрудниками цитогенетической лаборатории. Вторым этапом было проведено эндоваскулярное введение аутологичных мезенхимальных стволовых клеток в яичниковые / маточные артерии – под рентгеновским контролем были поочередно катеризованы устья правой и левой маточных артерий, и в отверстие маточных артерий была введена суспензия мезенхимальных стволовых клеток. После эндоваскулярного этапа оперативного вмешательства командой врачей дополнительно было проведено лапароскопическое

интра- и параовариальное введение аутологичных мезенхимальных стволовых клеток [57].

В России многие клиники предлагают лечение бесплодия стволовыми клетками, группами ученых в рамках клинических испытаний проводятся исследования эффективности использования стволовых клеток для лечения гипоплазии эндометрия и маточного бесплодия у женщин репродуктивного возраста. Консервативные методы лечения женского бесплодия при такой патологии как гипоплазия эндометрия зачастую не приводят к положительным результатам. Неоднократные попытки ЭКО оказываются безуспешными.

Обнаружено, что при введении стволовых клеток, полученных из менструальной крови либо жировой ткани женщин, в матку с помощью специального катетера, увеличение толщины эндометрия наблюдалась у большинства женщин уже после однократного введения. Достигнутая нормальная толщина эндометрия после введения стволовых клеток у большинства женщин сохранялась на протяжении не менее 1 года. Эта методика позволяет в дальнейшем успешно провести процедуру ЭКО, а в некоторых случаях и самостоятельно забеременеть и благополучно выносить ребенка [58].

В нашей стране в гинекологии используются аутологичные мезенхимальные стволовые клетки жировой ткани при лечении и медицинской профилактике несостоятельного рубца матки [59].

Согласно Всемирной организации здравоохранения репродуктивный возраст женщин определен с 18 до 49 лет. На основании МКБ-10: привычное невынашивание без текущей беременности (N96). Невынашивание беременности – это самопроизвольное прерывание беременности в сроки от зачатия до 37 недель, считая с первого дня последней менструации. Прерывание беременности от зачатия до 22 недель называют самопроизвольным абортom (или выкидышем). Прерывание беременности с 22 недель, согласно номенклатуре ВОЗ, считают преждевременными родами. К привычному выкидышу относят случаи самопроизвольного последовательного прерывания беременности 2 и более раз [59, 60].

В клинике в качестве неинвазивного диагностического метода определения толщины и структуры эндометрия широко используется УЗ мониторинг. Толщина эндометрия при УЗИ определяется как минимальное расстояние между передней и задней стенкой миометрия, измеренное в плоскости, проходящей через центральную продольную ось тела матки. УЗ-толщина эндометрия составляет от 1 до 4 мм в фазе ранней пролиферации, от 4 до 8 мм – в середине фазы пролиферации, от 8 до 14 мм – в конце фол-

ликулярной фазы, и от 7 до 14 мм – в секреторную фазу МЦ. Помимо толщины при УЗ-исследовании возможно оценить структуру эндометрия и состояние субэндометриального кровотока.

Эндометрий при УЗИ имеет трехслойную структуру и состоит из центральной эхогенной линии, соответствующей полости матки; внешних линий, соответствующих базальному слою эндометрия; относительно гипоэхогенной области между двумя внешними линиями и центральной линией, соответствующей функциональному слою эндометрия. УЗ-картина структуры эндометрия меняется в течение МЦ. В фазе ранней пролиферации нормальный эндометрий имеет низкую плотность и однородную структуру, толщина его в среднем составляет 5 мм. В стадии средней и поздней пролиферации толщина слизистой постепенно увеличивается до 11–12 мм, наблюдаются повышение ее эхогенности и трехслойность структуры. В стадии ранней и средней секреции толщина эндометрия может достигать 15–16 мм, плотность продолжает увеличиваться и возрастать от краев к центру. Четкая тонкая линия повышенной плотности почти полностью визуальнo исчезает. В стадии поздней секреции толщина эндометрия может несколько снижаться. Эндометрий имеет высокую плотность и неоднородную структуру, что визуальнo приводит к полному исчезновению линии стенок лепестков оболочки [61]. В современной гинекологии активно обсуждается тема «тонкого» эндометрия или гипоплазии эндометрия. Причиной неудач имплантации при развитии «тонкого» эндометрия является нарушение его рецептивности. Р. Kovacs и соавт. (2003 г.) и K. Richter и соавт. (2007 г.) выявили, что рецептивность эндометрия улучшается с увеличением его толщины [62, 63]. Считается, что толщина эндометрия менее 6–8 мм в период окна имплантации значительно уменьшает шансы на продуктивное зачатие [64, 65, 66]. Исследователи выявили статистически значимую зависимость между толщиной эндометрия и частотой наступления беременности [67, 68].

«Тонкий» эндометрий играет негативную роль в программах ВРТ, снижая вероятность наступления беременности в 9,1 раза. Факторами риска, повышающими в 2,6 раза шансы развития «тонкого» эндометрия и ненаступления беременности, являются хроническое воспаление полости матки (полипы эндометрия в анамнезе) и травмы слизистой оболочки матки при инструментальном воздействии на эндометрий (выскабливания полости матки во время полипэктомии и при самопроизвольном прерывании беременности) [69]. Также есть данные литературы о влиянии нарушения функции яич-

ников на толщину эндометрия. Так, при синдроме поликистозных яичников (СПКЯ) происходит изменение соотношения эстрогеновых и андрогеновых рецепторов в эндометрии. В исследовании К. Arraao и соавт. (2002 г.) отмечали увеличение в сыворотке крови андрогенов и экспрессии андрогеновых рецепторов [70]. Преждевременная недостаточность яичников (ПНЯ) обычно приводит к развитию «тонкого» эндометрия вследствие дефицита эстрогенов. В 2022 г. рекомендации ESHRE по привычному невынашиванию помогают получить ответы на многие вопросы [71]. Стандартные препараты для заместительной гормонотерапии недостаточны для обеспечения нормального объема матки, толщины эндометрия и маточного кровотока [69]. Учитывая полученные данные, необходимы поиски новых методов лечения гипоплазии эндометрия.

Данных о клинических исследованиях, методик и способов лечения и медицинской профилактики невынашивания беременности при тонком эндометрии с помощью стволовых клеток пока нет.

Однако, применение мезенхимальных стволовых клеток является одним из самых многообещающих, дискуссионных и обнадеживающих достижений нашего времени. Поскольку стволовые клетки используются не так давно, еще не было широкомасштабных эпидемиологических и экономических исследований в этой области. В данном направлении медицинской деятельности нет отдаленных результатов исследований. Многие вопросы пока остаются без ответа.

Перспективными могут быть исследования состояния эндометрия при многократных его повреждениях в результате воспалительных процессов, самопроизвольных выкидышей, неразвивающихся беременностей и искусственных прерываний беременности, неоднократных неудачных попыток ЭКО, состояния миометрия и эндометрия после консервативных миомэктомий, когда удаляются множественные миоматозные узлы как при лапаротомических, так и при эндоскопических операциях. И нам необходимо достичь оптимального функционального состояния эндометрия для последующих беременностей. Во всех вышеуказанных случаях стоит получить клинические данные применения стволовых клеток, определить способы, сроки и показания для использования стволовых клеток в зависимости от имеющихся анатомических и функциональных нарушений в репродуктивной системе женщин.

И поэтому интерес представляют исследования возможности применения аутологичных мезенхимальных стволовых клеток в терапии невынашивания беременности.

Список литературы

1. Об утверждении Государственной программы «Здоровье народа и демографическая безопасность Республики Беларусь» на 2021–2025 годы [Электронный ресурс]: постановление Совета Министров РБ, 19 января 2021 г., №28, // ЭТАЛОН. Законодательство РБ/Нац. центр правовой информ. Респ. Беларусь. – Минск, 2021.
2. Демографический ежегодник РБ. Статистический сборник. [Электронный ресурс] // Национальный статистический комитет РБ. – Режим доступа: <http://www.belstat.gov.by/> – Дата доступа: 06.12.2022
3. Михалевич С.И. Преодоление бесплодия. Диагностика, клиника, лечение: учеб. пособие / С.И. Михалевич. – Минск: Беларуская навука, 2002. – 191 с.
4. Корнеева, И.Е. Современная концепция диагностики и лечения бесплодия в браке: автореф. дис. д-ра мед. наук: 14.00.01/И.Е. Корнеева; Научный центр акушерства, гинекологии и перинатологии РАМН. – Москва, 2003. – 280 с.
5. Савельева, Г.М. Гинекология: учеб. пособие / Г.М. Савельева, В.Г. Бреусенко. – Москва: ГЭОТАРМедиа; 2012. – С. 423
6. Радзинский, В.Е. Гинекология: учеб. пособие / В.Е. Радзинский, А.М. Фукс. – Москва: ГЭОТАРМедиа; 2014. – С. 1000.
7. Сандакова, Е.А. Эффективность вспомогательных репродуктивных технологий у женщин с гинекологическими и экстрагенитальными воспалительными заболеваниями в анамнезе / Е.А. Сандакова // Медицинский альманах. – 2017. – № 6 (51). – С. 69–72.
8. Просяник, В.А. Реальная статистика протоколов экстракорпорального оплодотворения // Студенческий: электрон. научн. журн. 2019. № 2 (46). [Электронный ресурс]. Режим доступа: <https://sibac.info/journal/student/46/129036> – Дата доступа: 07.01.2023.
9. Романенко, В.А. Осложнения ЭКО: синдром гиперстимуляции яичников / В.А. Романенко // Молодой ученый. – 2017. – № 14.2. – С. 39–41.
10. Петрова, Е.В. Основные этапы преодоления бесплодия с использованием программы вспомогательных репродуктивных технологий и ее модификаций / Е.В. Петрова // Медицинские новости. – 2012. – № 2. – С. 45–49.
11. Meldrum, D.R. Prevention of in vitro fertilization twins should focus on maximizing single embryo transfer versus twins are an acceptable complication of in vitro fertilization / D.R. Meldrum // American Society for Reproductive Medicine. – 2018. – Vol. 109, № 2. – P. 223–229.
12. Новый негормональный метод лечения тонкого эндометрия в процессе подготовки пациентов к программе экстракорпорального оплодотворения (проект информационного письма) // Гинекология. – 2014. № 4. – С. 32–33.
13. Kunicki M., Lukaszuk K., Woclawek-Potocka I. et al. / Evaluation of granulocyte colony-stimulating factor effects on treatment-resistant thin endometrium in women undergoing in vitro fertilization // Biomed. Res. Int. – 2014. – Vol. 2014.
14. Chen, M. Extended estrogen administration for women with thin endometrium in frozen-thawed in-vitro fertilization programs / M. Chen // JARG. – 2006. – № 23. – P. 337–342.
15. Sher, G. Vaginal sildenafil (Viagra): a preliminary report of a novel method to improve uterine artery blood flow and endometrial development in patients undergoing IVF / G. Sher // Hum Reprod. – 2000. – № 215. – P. 806–809.
16. Hsieh Y., Tsai H., Chang C. et al. / Low-dose aspirin for infertile women with thin endometrium receiving intrauterine insemination: a prospective, randomized study // JARG. – 2000. – № 17. – P. 174–7.
17. Li, R. Local injury to the endometrium: its effect on implantation / R. Li // Curr Opin Obstet Gynecol. – 2009. – № 21. – P. 236–239.
18. Narvekar S., Gupta N., Shetty N. et al. / Does local endometrial injury in the nontransfer cycle improve the IVF-ET outcome in the subsequent cycle in patients with previous unsuccessful IVF. A randomized controlled pilot study // J Hum Reprod Sci. – 2010. – № 3. – P. 15–19.
19. Храпцова А.Ю., Башмакова Н.В. / Современный взгляд на проблему «тонкого» эндометрия: пути решения в программах вспомогательных репродуктивных технологий (обзор литературы) // Проблемы репродукции. – 2019. – № 25 (4) – С. 70–76.
20. Lubkowska A, Dolegowska B. / Growth Factor Content in PRP and their applicability in medicine // Journal of Biological Regulators and Homeostatic Agents. – 2012. – № 26 (2 Suppl 1) – P. 3–22.
21. Greenlough, D.G. The role of growth factors in wound healing / D.G. Greenlough // Journal of Trauma. – 1996. – № 41. – P. 159–167.
22. Hussain M.Z., La Van F, Hunt TK. / Wound microenvironment // Wound Healing: Biochemical and Clinical Aspects. Philadelphia: Saunders. – 1991. – № 1. – P. 62–196.
23. Reghini MFS, Bussiere MCC, Neto CR, Alvarenga M. / Effect of use of platelet rich plasma on post-breeding uterine inflammatory response of mares // Journal of Equine Veterinary Science. – 2014. – № 34 (1) – P. 120–127.
24. Reham L, Gamil AL. / Antimicrobial effects of platelet-rich plasma against selected oral and periodontal pathogens // Polish Journal of Microbiology. – 2017. – № 66 (1) – P. 31–37.
25. Gargett, C.E. Endometrial stem/progenitor cells: the first 10 years / Caroline E. Gargett, Kijana E. Schwab, James A. Deane // Human Reproduction Update. – 2016. – № 2. – P. 137–163.
26. Cao, Y. Allogeneic cell therapy using umbilical cord MSCs on collagen scaffolds for patients with recurrent uterine adhesion: a phase I clinical trial / Y. Cao, H. Sun, H. Zhu, // Stem Cell Research & Therapy. – 2018. – № 9 (192). – P. 2–10.
27. Zhao, Y. Using Mesenchymal Stem Cells to Treat Female Infertility: An Update on Female Reproductive Diseases / Y. Zhao, S. Chen, P. Su // Stem Cells International. – 2019. – Vol. 2019, Article ID 9071720. – 10 pages.
28. Gao, L. Bone marrow mesenchymal stem cells (BMSCs) restore functional endometrium in the rat model for severe

- Asherman syndrome / L. Gao, Z. Huang., H. Lin, Y. Tian // Reproductive Sciences . – 2019. – № 26 (3). – P. 436–444
29. Singh, N. Autologous stem cell transplantation in refractory Asherman's syndrome: a novel cell based therapy / N. Singh, S. Mohanty, T. Seth, M. Shankar, S. Dharmendra, S. Bhaskaran // Journal of Human Reproductive Sciences. – 2014. – № 7 (2). – P. 93–98.
30. Panchal, S. Endometrial regeneration using autologous adult stem cells followed by conception by in vitro fertilization in a patient of severe Asherman's syndrome / S. Panchal, H. Patel, C. Nagori // Journal of Human Reproductive Sciences. – 2011. – № 4 (1). – P. 43–48.
31. Wang, J. Application of bone marrow-derived mesenchymal stem cells in the treatment of intrauterine adhesions in rats / J. Wang, B. Ju, C. Pan // Cellular Physiology and Biochemistry. – 2015. – № 104 (6). – P. 1552–1560.
32. Cervelló, I. Human CD133+ bone marrow-derived stem cells promote endometrial proliferation in a murine model of Asherman syndrome / I. Cervelló, C. Gil-Sanchis, X. Santamaría [et al] // Fertility and Sterility. – 2015. – № 104 (6). – P. 1552–1560.
33. Santamaria, X. Autologous cell therapy with CD133+ bone marrow-derived stem cells for refractory Asherman's syndrome and endometrial atrophy: a pilot cohort study / X. Santamaría, S. Cabanillas, I Cervelló [et al] // Human Reproduction. – 2016. – № 31 (5). – P. 1087–1096.
34. Zhao, G. Transplantation of collagen scaffold with autologous bone marrow mononuclear cells promotes functional endometrium reconstruction via down regulating $\Delta Np63$ expression in Asherman's syndrome / G. Zhao, Y. Cao, X. Zhu [et al] // Science China. Life sciences. – 2016. – № 60 (4). – P. 1–13.
35. Alawadhi, F. Taylor HS Bone marrow-derived stem cell (BMDSC) transplantation improves fertility in a murine model of Asherman's syndrome / F. Alawadhi, H. Du, H. Cakmak // PLoS One. – 2014. – № 9 (5). – P. 962–966.
36. Fan, D. Umbilical cord mesenchyme stem cell local intramuscular injection for treatment of uterine niche / D. Fan, S. Wu, S. Ye [et al] // Medicine. – 2017. – Vol. 96, iss. 44. – P. 848.
37. Nowacki, M. The use of stem cells in aesthetic dermatology and plastic surgery procedures. A compact review of experimental and clinical applications / M. Nowacki, T. Kloskowski [et al] // Advances in Dermatology and Allergology. – 2017. – № 34 (6). – P. 526–534.
38. Huang, L. An update review of stem cell applications in burns and wound care / L. Huang, A. Burd // Indian J Plast Surg. – 2012. – № 45. – P. 229–236.
39. Yun, I. Effect of human adipose derived stem cells on scar formation and remodeling in a pig model: a pilot study / I. Yun, Jeon, Y. Lee [et al] // Dermatol Surg. – 2012. – № 38. – P. 1678.
40. Eun, S. Stem cell and research in plastic surgery / S. Eun // J Korean Med Sci. – 2014. – № 29. – P. 167–169.
41. Hocking, A. Mesenchymal stem cell therapy for cutaneous wounds / A. Hocking // Adv Wound Care. – 2012. – № 1. – P. 166–171.
42. Эндогенный потенциал стволовых клеток. Наука и инновации. – 2018. – № 11 (189). – С. 65–78.
43. Инструкция по применению для лечения фармакорезистентных форм рассеянного склероза с применением аутологичной трансплантации мезенхимальных и гемопоэтических стволовых клеток: утв. МЗ РБ 07.03.11: по состоянию на 06.01.2020 г. – Минск: БГМУ, 2011. – 14 с.
44. Инструкция по применению для лечения с использованием аутологичных стволовых клеток из жировой ткани у пациентов с трофическими язвами: утв. МЗ РБ 18.11.11: по состоянию на 08.01.2020 г. – Минск: БГМУ, 2011. – 9 с.
45. Кузьмич, Е. Результаты применения гемопоэтических факторов роста после высокодозовой химиотерапии с трансплантацией стволовых клеток / Е. Кузьмич, В. Змачинский, Н. Миланович, Н. Новоселова // Проблемы здоровья и экологии. – 2011. – С. 62–66.
46. Гаин, Ю. Применение комплексного трансплантата на основе амниотической мембраны и мезенхимальных стволовых клеток из жировой ткани для восстановления целостности кожных покровов / Ю. Гаин, Е. Киселева, С. Шахрай // Новости хирургии. – 2012. – № 4. – С. 9–16.
47. Букач, Д. Аутоотрансплантация мезенхимальных стволовых клеток для регенеративного восстановления повреждений суставного хряща (экспериментальное исследование) / Д. Букач, А. Белецкий, О. Эйсмонт, М. Мохаммади, Я. Исаякина // Известия Национальной академии наук Беларуси. – 2015. – № 1. – С. 5–11.
48. Петрова, Д. Возможность восстановления поврежденных периферических нервов при трансплантации мезенхимальных стволовых клеток / Д. Петрова, В. Подгайский, М. Недзьведь, С. Анищенко, С. Мечковский, М. Зафранская // Международные обзоры: клиническая практика и здоровье. – 2014. – № 4. – С. 5–14.
49. Беляковский, П. Применение клеточных технологий в лечении токсических и дегенеративных поражений зрительного нерва и сетчатки: автореф. дис. к.м.н.: 14.01.07 / П.В. Беляковский; УО «БГМУ». – Минск, 2015. – 181 с.
50. Зафранская, М. Мезенхимальные стволовые клетки: иммуномодулирующие свойства и обоснование их применения для клеточной иммунотерапии рассеянного склероза: автореф. дис. док. мед. наук: 14.03.09 / М.М. Зафранская; ГУО «Белорусская медицинская академия последипломного образования. – Минск, 2016. – 236 с.
51. Гончаров, А. Мезенхимальные стволовые клетки и перспектива их применения в лечении атопического дерматита / А. Гончаров, О. Сыманович // Военная медицина. – 2018. – № 2. – С. 113–117.
52. Рубникович, С. Регенеративные клеточные технологии в лечении рецессии десны / С. Рубникович, Ю. Денисова, Т. Владимирская // Современные технологии в медицине. – 2018. – № 4 – С. 94–104.
53. Молчанова, А. Ю. Экспериментальные испытания био-

- трансплантата на основе мезенхимальных стволовых клеток жировой ткани и биосовместимого полимера для восстановления тканей в парауретральной области крыс в условиях модели стрессового недержания мочи / А.Ю. Молчанова // Молекулярные, мембранные и клеточные основы функционирования биосистем: междунар. науч. конф.; Тринадцатый съезд Белорус. обществ. объединения фотобиологов и биофизиков: тез. докл., Беларусь, Минск, 27–29 июня 2018 г./редкол.: И. Д. Вологовский (отв. ред.) [и др.]. – Минск: БГУ, 2018. – С. 89.
54. Остроушко, Д. Аллогенные мультипотентные мезенхимальные стромальные клетки в лечении детей с детским церебральным параличом: автореф. канд. мед. наук: 14.01.11/Д.В. Остроушко; ГУО «Бел. мед. академия последипломного образования». – Минск, 2019. – 117 с.
 55. IRTSA International Reproductive Technologies Support Agency [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <http://www.irtsa.com.ua/ru/news>. – Дата доступа: 06.12.2022.
 56. Здоровье [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <http://www.NEWSru.co.il>. – Дата доступа: 06.12.2022.
 57. Лелека [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <https://leleka.com.ua>. – Дата доступа: 06.12.2021.
 58. Научно - информационный сайт по стволовым клеткам [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <http://www.cellmed.ru>. – Дата доступа: 06.12.2022.
 59. Инструкция по применению «Метод лечения послеоперационного рубца матки с применением биомедицинского клеточного продукта на основе аутологичных мезенхимальных стволовых клеток жировой ткани»: утв. МЗ РБ 24.12.21. – Минск: ГУО БелМАПО, Респ. научно-практич. центр «Мать и дитя», 2021. – 13 с.
 60. Можейко, Л.Ф. Невынашивание беременности: учеб.-метод. пособие/Л.Ф. Можейко и соав.–Минск; 2013.– С. 28.
 61. Демидов, В.Н. Ультразвуковая диагностика гиперпластических и опухолевых процессов эндометрия: Клиническое руководство по ультразвуковой диагностике/ В.Н. Демидов. – М., 1997; – С. 31–120.
 62. Richter, K. Relationship between endometrial thickness and embryo implantation, based on 1,294 cycles of in vitro fertilization with transfer of two blastocyst-stage embryos / K. Richter// Fertil Steril. – 2007. – № 87. – P. 53–59.
 63. Kovacs, P. The effect of endometrial thickness on IVF/ICSI outcome/P. Kovacs//Hum Reprod. – 2003. – №18 (11). – P. 2337–2341.
 64. Zhang, T. et al. Endometrial thickness as a predictor of the reproductive outcomes in fresh and frozen embryo transfer cycles: A retrospective cohort study of 1512 IVF cycles with morphologically good quality blastocyst/T. Zhang// Medicine (Baltimore). – 2018. – № 97 (4). – P. 968–969.
 65. Liu, K. et al. The impact of a thin endometrial lining on fresh and frozen-thaw IVF outcomes: an analysis of over 40000 embryo transfers / K. Liu // Hum Reprod. – 2018. – №33 (10). – P. 1883–1888.
 66. Oliveira, J. et al. Endometrial ultrasonography as a predictor of pregnancy in an in-vitro fertilization programme after ovarian stimulation and gonadotrophin-releasing hormone and gonadotrophins/J. Oliveira // Hum Reprod. – 1997. – №12 (11). – P. 2515–2518.
 67. Sher, G. Assessment of the late proliferative phase endometrium by ultrasonography in patients undergoing in-vitro fertilization and embryo transfer (IVF/ET)/G. Sher // Hum Reprod. – 1991. – № 6 (2). – P. 232–237.
 68. Check, J. et al. Adverse effect of a homogeneous hyperechogenic endometrial sonographic pattern, despite adequate endometrial thickness on pregnancy rates following in-vitro fertilization/J. Check//Hum Reprod. – 1993. – №8 (8). – P. 1293–1296.
 69. Nigora F. et al. / Gynecology – 2019. – № 21 (1). – P. 23–27.
 70. Apparao, K. et al. Elevated endometrial androgen receptor expression in women with polycystic ovarian syndrome / K. Apparao // BiolReprod. – 2002. – № 66 (2). – P. 297–304.
 71. ESHRE RPL Guideline recurrent Pregnancy update 2022 [Электронный ресурс]. Режим доступа: <https://eshre.eu>– Дата доступа: 08.04.2023.

S. I. Mikhalevich, S. A. Kreyer, E.V. Spiridonova, N.N. Rubakhova, O.G. Drazhina,

A.G. Poleshko, S.L. Yakutovskaya, D.V. Buryak, V.I. Duda

Educational Institution "Belarusian Medical Academy of Postgraduate Education"

Institute of Biophysics and Cell Engineering of the National Academy of Sciences of Belarus

State Institution "Republican Scientific and Practical Center "Mother and Child"

MODERN VIEW ON FEMALE INFERTILITY AND MISCARRIAGE

Abstract

Currently, the world is actively searching for new methods of treating infertility, miscarriage, as the existing methods are not sufficiently effective in achieving the goal. Foreign and domestic scientists are conducting research with stem cells for the treatment of infertility, miscarriage at the preclinical and clinical levels, undoubtedly, this is one of the relevant and promising areas of modern medicine.

Key words: autologous mesenchymal stem cells, reproductive health, biomedical cell product, miscarriage, endometrium, infertility, treatment.

Г.К. Баркун¹, Л.Н. Журавлева¹, В.Е. Потапова¹, Т.Ж. Бахтина², Н.А. Кузнецова²,
Т.В. Гуляева², Н.З. Свиридо³

¹УО «Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет»

²УЗ «Витебский областной детский клинический центр»

³УЗ «2-ая городская детская клиническая больница»

СЛУЧАЙ ИШЕМИЧЕСКОГО ИНСУЛЬТА У РЕБЕНКА ПЕРВОГО ГОДА ЖИЗНИ

Реферат

Детский инсульт – это инвалидизирующее заболевание, которое в 3–30 % случаев приводит к летальному исходу, а у 60–90 % детей в дальнейшем отмечается стойкий неврологический дефицит в виде двигательных и когнитивных расстройств, а также нарушений нервно-психического и моторного развития. Причины заболевания до конца не установлены. Известно большое число патологических состояний, способных вызвать развитие острой церебральной ишемии. В статье представлен клинический случай, когда у ребенка, перенесшего коронавирусную инфекцию в легкой форме, произошла «церебральная катастрофа». Ишемический инсульт у ребенка первого года жизни.

Ключевые слова: инсульт, дети, церебральный дефицит, компьютерная томография.

29 октября отмечается Всемирный день борьбы с инсультом. Детский инсульт – это инвалидизирующее заболевание, которое в 3–30 % случаев приводит к летальному исходу, а у 60–90 % детей в дальнейшем отмечается стойкий неврологический дефицит в виде двигательных и когнитивных расстройств, а также нарушений нервно-психического и моторного развития [1–3].

Первые эпидемиологические исследования, посвященные ишемическому инсульту (ИИ) у детей, относятся к 70-м годам прошлого столетия. По данным Schoenberg B. S. и соавт. (1978), частота развития ишемического инсульта у детей в возрасте от 1 месяца до 18 лет составляет 0,63 случая на 100 000 детей. В этом масштабном 10-летнем исследовании детский инсульт впервые был обозначен как отдельная проблема, требующая особого внимания клиницистов [1–3].

Заболеваемость детским ИИ, по данным исследований с 1999 по 2005 годы, составляет 0,79–2,7 на 100 000 в год. Выделяют два типа инсульта в детском возрасте: возникший в сроки от 28-й недели гестации по 30-й день постнатальной жизни (перинатальный) и от первого месяца жизни до 18 лет [1–3].

В более поздних наблюдениях (2016–2018 гг.) отмечается отчетливая тенденция нарастания заболеваемости инсультом у детей, что может быть связано с улучшением диагностики данной патологии в педиатрической практике [4].

В возрасте до 5 лет происходит до 40–45 % всех случаев инсульта, что негативно отражается на дальнейшем психическом и физическом развитии

детей [4]. Риск развития повторного ишемического инсульта составляет до 25 %, что определяет актуальность данной проблемы. Согласно данным РГНКЦ РНИМУ им. Н.И. Пирогова, заболевание сейчас активно молодеет, и не все инсульты протекают остро. Часть из них – «тихие» или «молчащие» инсульты, которые протекают незаметно, но сопровождаются большими потерями ткани мозга и серьезными последствиями для ребенка [4].

Причины заболевания до конца не установлены. Известно большое число патологических состояний, способных вызвать развитие острой церебральной ишемии. В то же время идентифицировать фактор, ответственный за развитие болезни у данного пациента, затруднительно. Как у детей, так и у взрослых в 15–20 % случаев этиология инсульта остается неустановленной [5].

В 1993 г. предложена патогенетическая систематизация артериального ишемического инсульта. Согласно классификации ишемического инсульта (TOAST), принято выделять следующие его варианты [6]:

- 1) кардиоэмболический;
- 2) вследствие окклюзии малых сосудов;
- 3) вследствие атеросклероза больших артерий;
- 4) другой установленной этиологии (церебральные артериопатии);
- 5) неустановленной этиологии.

Выделяют две возможные причины, приводящие к ишемическому инсульту: церебральные артериопатии, которые развиваются вследствие травматического или инфекционного повреждения сосудов,

либо связаны с заболеваниями крови, метаболическими нарушениями, антифосфолипидным синдромом и кардиальная эмболия [6].

В развитии ишемического инсульта важную роль имеет такое фоновое состояние, как тромбофилия, то есть повышенная склонность организма к тромбообразованию и внутрисосудистому свертыванию крови, обусловленная нарушением регуляторных механизмов системы гемостаза или изменением свойств отдельных ее звеньев [7]. Может быть как врожденной, так и приобретенной. Причиной приобретенных тромбофилий являются такие факторы, как оперативные вмешательства, заболевания печени, почек и поджелудочной железы, травма, длительная иммобилизация.

Частыми причинами гиперкоагуляционных состояний являются дефицит протеинов С и S, антитромбина III; гипергомоцистеинемия, резистентность к активированному протеину С, а также генетические факторы - мутации в генах системы свертывания крови и белков антикоагулянтов [8, 9].

В 2004 г. составлена более полная систематизация церебральных васкулопатий детского возраста [9].

1. Невоспалительные васкулопатии

1.1. Артериальная диссекция.

1.2. Синдром Моямая: первичный (болезнь Моямая), вторичный (при серповидно-клеточной анемии, воздействии радиации, туберозном склерозе, нейрофиброматозе, синдроме Дауна).

1.3. Фокальная транзиторная церебральная артериопатия.

1.4. Врожденная дизгенезия церебральных сосудов.

1.5. Фибромышечная дисплазия.

1.6. Лекарственная васкулопатия (при употреблении кокаина, амфетамина, метилфенидата, фенилпропаноламина).

2. Первичные васкулиты с вовлечением центральной нервной системы

2.1. С поражением больших сосудов (артериит Такаясу).

2.2. С поражением средних сосудов (узелковый периартериит, гигантоклеточный артериит, болезнь Кавасаки).

2.3. С поражением малых сосудов (первичный ангиит ЦНС, синдром Шурга-Штрауса, гранулематоз Вегенера, пурпура Шенлейн-Геноха).

3. Вторичные васкулиты с вовлечением центральной нервной системы

3.1. Коллагенозы.

3.2. Инфекционные васкулиты.

3.2.1. Вирусные (Varicella zoster, Cytomegalovirus, HIV).

3.2.2. Бактериальные (при бактериальном менингите, болезни Лайма, туберкулезе).

3.2.3. Грибковые.

3.2.4. Паразитарные (цистицеркоз).

Патогенетическая сущность любых артериопатий определяется повреждением эндотелия сосуда с образованием стеноза, в сопровождении реакций гиперкоагуляции и последующим внутрисосудистым тромбообразованием.

Таким образом, ишемический инсульт является весьма актуальной проблемой у детей и требует проведения комплекса лабораторных, инструментальных методов исследования, а также разработки методов профилактики, лечения и реабилитации.

Непосредственный вклад в расширение спектра инфекционных васкулитов и васкулопатий вирусной этиологии внесла новая коронавирусная инфекция SARS CoV-2.

Представляет интерес клинический случай «тихого», «не манифестного» инсульта у ребенка М., 7,5 месяцев. Ребенок поступил в учреждение здравоохранения «Витебский областной детский клинический центр» (УЗ «ВОДКЦ») с жалобами матери на повышенный тонус в сгибателях правой руки и правой ноги, задержку темпов моторного развития (самостоятельно не сидит, поворачивается со спины на живот только через правый бок).

Ребенок от III беременности, протекавшей на фоне соматической патологии: аутоиммунного тиреоидита. Женщина получала заместительную терапию эутироксом 75 мкг. В семье двое старших детей. Во время беременности в сроках 11-13 недель, 20-21 и 33-34 недели проведен ультразвуковой скрининг плода. Нарушений плацентарного кровотока, признаков врожденной патологии плода не выявлено. Ребенок родился доношенным с массой 3620 г, длиной 53 см, с оценкой по шкале Апгар 8-9 баллов, приложен к груди в родзале, выписан на 5 сутки. В течение первого месяца рос и развивался в соответствии с возрастом. В возрасте 1 месяца был контакт в семье со старшими детьми с клиникой острой респираторной инфекции. Беспокоили насморк, боли в горле, кашель, повышение температуры тела до субфебрильных цифр. Ребенок с матерью были госпитализированы в Поставскую центральную районную больницу. При поступлении взяты мазки из носоглотки для ПЦР-диагностики как матери, так и ребенку. Выявлены положительные результаты. Выставлен клинический диагноз коронавирусной инфекции (PHK SARS Cov-2 – положительный), легкая форма, так как у матери и ребенка отмечались только симптомы инфекции верхних дыхательных путей без поражения легких. Выписаны на 6 сутки

в удовлетворительном состоянии. В дальнейшем – не болел. Привит в соответствии с возрастом. В возрасте 7 месяцев мать обратилась за медицинской помощью в связи с тем, что ребенок самостоятельно не садится, поворачивается со спины на живот только через правый бок, не берет игрушку в правую руку. С диагнозом «синдром двигательных дисфункций» ребенок был направлен в УЗ «ВОДКЦ». При поступлении в детскую больницу состояние ребенка средней тяжести. Окружность головы – 44,5 см, окружность груди – 50 см. Большой родничок закрыт. Менингеальных знаков нет. Черепно-мозговые нервы: глазные щели D=S, зрачки D=S, движения глазных яблок в полном объеме. Нистагма нет, носогубная мускулатура симметрична, глотание не нарушено, язык по средней линии. Мышечный тонус повышен в правых конечностях, там же ограничен объем движений. Правой рукой игрушку не берет, кисть сжата в кулачок. На правую ногу не опирается, пальцы правой стопы в положении подошвенного сгибания. Сухожильно-периостальные рефлексы (СПР) D>S. Масса тела при поступлении 11 кг 800 г, рост 75 см. На грудном вскармливании. Получает три прикорма. Аппетит хороший. По органам – без особенностей.

Учитывая данные оценки неврологического статуса, выставлен диагноз: спастический гемипарез справа. Паратрофия. С диагностической целью назначена мультисрезовая компьютерная томография. На серии компьютерных томограмм (рис. 1) в лобно-теменно-височно-затылочной области левой гемисферы головного мозга, субкортикально определяется обширный участок порэнцефалии/энцефаломалии размерами 116×46×71 мм, с захватом серого и белого вещества головного мозга. Объем вещества левого полушария головного мозга уменьшен в лобно-теменно-височно-затылочной области. Расширение периваскулярных ликворных пространств в веществе левого полушария головного мозга. Межполушарная щель располагается по средней линии. Рисунок борозд и извилин не изменен. Цистерны определяются четко. Срединные структуры головного мозга не смещены. Признаков повышения внутричерепного давления не выявлено. Конвекситальное субарахноидальное пространство не изменено. Структура орбит без особенностей. Толщина зрительных нервов в норме.

Желудочковая система головного мозга: расширение, деформация левого бокового желудочка. Поперечный размер тел боковых желудочков: правый – 4,7 мм, левый – 11 мм, поперечный размер III-го желудочка – 9 мм. IV-й желудочек: поперечный размер – 15 мм, переднезадний размер – 7 мм.

Признаков нарушения ликвородинамики не выявлено. Турецкое седло не изменено, гипофиз без особенностей. Плотность таламусов и подкорковых ядер не изменена. Венозные синусы без особенностей. Костно-деструктивных изменений, повреждений костей черепа не выявлено.

Снижение пневматизации задних ячеек лабиринта решетчатой кости. Пристеночное утолщение слизистой ВЧП. Пневматизация воздухоносных полостей правой височной кости снижена. Глоточная миндалина толщиной до 13 мм, практически полностью выполняет просвет носоглотки.

Костно-травматических, костно-деструктивных изменений, аномалий развития шейного отдела позвоночника не выявлено.

Заключение

Кистозно-малаяционные изменения лобно-теменно-височно-затылочной области левой гемисферы головного мозга. Расширение, деформация левого бокового желудочка головного мозга. Снижение пневматизации околоносовых, воздухоносных путей правой височной кости. Увеличение глоточной миндалины.

ЭЭГ: Диффузные изменения биоэлектрической активности нейронов головного мозга с признаками нейрофизиологической незрелости. Межполушарная асимметрия с преобладанием высокоамплитудной медленноволновой активности в левом полушарии. Разряды комплексов острая-медленная волна в левом полушарии.

Анализ крови к SARS CoV-2: Ig G положительно, IgM – отрицательно.

Анализ крови методом ПЦР на вирус простого герпеса 1 и 2 тип, цитомегаловирус, токсоплазмоз – отрицательны.

Общий анализ крови, общий анализ мочи, биохимические анализы крови – без патологии. СРП < 6 мг/л.

ЭКГ: Ритм синусовый 120 в мин, вертикальное положение электрической оси сердца. Неполная блокада правой ножки пучка Гиса.

УЗИ сердца с доплером: Дополнительная хорда левого желудочка. УЗИ органов брюшной полости, почек и надпочечников: без патологии. УЗИ вилочковой железы: тимомегалия (52×39×24 мм).

ЛОР: носоглотка – аденоидные вегетации.

На основании данных оценки неврологического статуса, инструментальных и лабораторных методов исследований выставлен клинический диагноз: Органическое поражение ЦНС с кистозно-малаяционными изменениями в лобно-теменно-височно-

затылочной области левой гемисферы головного мозга. Правосторонний гемипарез с умеренными двигательными нарушениями. Задержка двигательного развития. Паратрофия.

Проведено лечение: раствор эмоксипина 3% – 1 мл внутривенно №10, диавитол 1,0 мл внутривенно №10, пирацетам 0,1×2 раза в день per os, ЛФК, массаж, иглорефлексотерапия, парафин на правую руку и правую ногу.

В результате проведенного лечения отмечалась положительная динамика в неврологическом статусе ребенка: разница мышечного тонуса, СПР в верхних и нижних конечностях выражена меньше, стал опираться на обе ноги, увеличился объем активных движений в правых конечностях, больше в ноге.

Амбулаторно рекомендовано:

1. Наблюдение педиатра, оториноларинголога, невролога.

2. ЛФК ежедневно, массаж 10 дней каждого месяца.

3. Повторный курс реабилитации через 1,5 мес.

4. Пирацетам 0,1×3 раза в день 1 месяц.

5. Пиридоксин 0,002×2 раза в день 1 месяц.

Данный случай интересен тем, что у ребенка, перенесшего коронавирусную инфекцию в легкой форме, произошла «церебральная катастрофа» без клинических манифестных проявлений, однако имела тяжелые последствия в виде органического поражения ЦНС с кистозно-малационными изменениями и формированием правостороннего гемипареза с умеренными двигательными нарушениями, задержкой двигательного развития.

Диагноз коронавирусной инфекции подтвержден данными мазка из носоглотки методом ПЦР-диагностики, а также анализа крови на Ig G к SARS CoV-2. Другими инфекционными заболеваниями до поступления в детскую больницу ребенок не болел. Возможно, причиной данной патологии яви-

лась инфекционная васкулопатия, вызванная SARS CoV-2 с развитием клинически «неманифестного» ишемического инсульта.

Список литературы

1. Зыков В. П., Черкасов В. Г., Степанищев И. Л. и др. Популяционное исследование церебрального инсульта у детей в Москве // Альманах клинической медицины. – 2005; 8 (3): 5-9.
2. Зыков В. П., Ширеторова Д. Ч., Чучин М. Ю. и др. Диагностика и лечение инсульта у детей. Учебное пособие. – М.: Соверо пресс, 2006. – 64 с.
3. Зыков В. П., Комарова И. Б., Чучин М. Ю. и др. Диагностика ишемического инсульта у детей (обзор литературы, анализ клинических случаев) // Журнал неврологии и психиатрии им. С. С. Корсакова. – 2008; 22.
4. Braun K. R., Rafay M. F., Uiterwaal C. S. et al. Mode of onset predicts etiological diagnosis of arterial ischemic stroke in children // Stroke. – 2007; 38: 298-302.
5. Козловская Н. Л. Тромбофилические состояния // Клиническая фармакология и терапия. – 2003; 12 (1): 74-80.
6. Зориллова И. В., Иллариошкин С. Н., Реброва О. Ю. и др. (генетически обусловленные тромбофилические состояния как фактор риска ишемических нарушений мозгового кровообращения у пациентов молодого возраста) // Журнал неврологии и психиатрии им. С. С. Корсакова. – 2006; 18: 17-25.
7. Serbire G. Transient cerebral arteriopathy in childhood // Lancet. – 2006; 368: 8-10.
8. Amlie-Lefond C., Bernard T. J., Sebire G. et al. Predictors of cerebral arteriopathy in children with arterial ischemic stroke. Results of the international pediatric stroke study // Circulation. – 2009; 119: 1417-1423.
9. Adams H. R., Bendixen B. H., Kappelle L. J. et al. Classification of subtype of acute ischemic stroke. Definitions for use in a multicenter clinical trial. TOAST. Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment // Stroke. – 1993; 24 (1): 35-41.

G.K. Barkun¹, L.N. Zhuravleva¹, V.E. Potapova¹, T.J. Bakhtina², N.A. Kuznetsova², T.V. Gulyayeva², N.Z. Svirido³

¹ Educational Institution "Vitebsk State Order of Peoples' Friendship Medical University"

² Healthcare Institution "Vitebsk regional children's clinical center"

³ Healthcare Institution "2nd city children's clinical hospital"

A CASE OF ISCHEMIC STROKE IN A CHILD OF THE FIRST YEAR OF LIFE

Abstract

Children's stroke is a disabling disease that leads to death in 3-30% of cases, and 60-90% of children later have persistent neurological deficits in form of motor and cognitive disorders, as well as neuropsychiatric and motor development disorders. The causes of the disease are not fully established. A large number of pathological conditions are known that can cause the development of acute cerebral ischemia. The article presents a clinical case when a child who suffered a mild coronavirus infection had a "cerebral catastrophe". Ischemic stroke in a child of the first year of life.

Key words: stroke, children, cerebral deficit, computer tomography.

ВНИМАНИЮ АВТОРОВ

Журнал «Охрана материнства и детства» включен в Перечень научных изданий Республики Беларусь и Российской Федерации для опубликования результатов диссертационных исследований по медицинской отрасли науки.

Журнал публикует:

- Оригинальные исследования;
- Лекции;
- Обзоры;
- Опыт применения;
- Случаи из практики.

Требования к оформлению статьи:

• Объем научной статьи должен составлять не менее 0,35 авторского листа (14 000 печатных знаков, включая пробелы между словами, знаки препинания, цифры и др.), что соответствует 8-и страницам текста, напечатанного через 2 интервала между строками.

- Краткие сообщения – 3 страницы.
- Обзор литературы – 15 страниц.

• В редакцию направляются два экземпляра рукописи.

• Размеры полей: сверху, снизу – 2,5 см, слева, справа – 2 см.

• Текст статьи и графических файлов иллюстраций необходимо выслать на e-mail редакции.

• При подготовке текста статьи на компьютере необходимо использовать программы Microsoft Word.

• Рукопись статей представляются на русском языке (для иностранных авторов возможно изложение материала на английском языке).

Каждая статья должна включать следующие элементы:

• реферат, ключевые слова (не более 6) для составления указателя;

- сведения об авторах;
- введение;

• основную часть, включающую разделы: «Материал и методы», «Результаты и обсуждение», «Выводы», «Список использованной литературы».

Сведения об авторах:

• фамилии и инициалы авторов;

• их место работы и должности;

• электронный адрес и телефон того автора, с кем следует вести редакционную переписку и кому следует отсылать корректуру;

• переписка с авторами осуществляется только по электронной почте.

Структура статьи:

• Название статьи должно отражать основную идею выполненного исследования, быть, по возможности, кратким, содержать ключевые слова, позволяющие индексировать данную статью.

• Структурированная аннотация, включающая разделы «Цель», «Материалы и методы», «Результаты», «Заключение», на русском и английском языках (100–150 слов) должна ясно излагать содержание статьи и быть пригодной для опубликования в аннотациях к журналам отдельно от статьи.

• В аннотации на английском языке обязательно указываются фамилии и инициалы авторов на английском языке.

• В разделе «Введение» должен быть дан краткий обзор литературы по данной проблеме, указаны нерешенные ранее вопросы, сформулирована и обоснована цель работы и, если необходимо, указана ее связь с важными научными и практическими направлениями. Во введении следует избегать специфических понятий и терминов. Анализ источников, использованных при подготовке научной статьи, должен свидетельствовать о знании автором (авторами) статьи научных достижений в соответствующей области.

• Обязательными являются ссылки на работы других авторов. При этом должны присутствовать ссылки на публикации последних лет, включая зарубежные публикации в данной области.

• Основная часть статьи должна содержать описание методики, аппаратуры, объектов исследования и подробно освещать содержание исследований, проведенных автором (авторами). Полученные результаты должны быть обсуждены с точки зрения их научной новизны и сопоставлены с соответствующими известными данными.

• Основная часть статьи может делиться на подразделы (с разъяснительными заголовками) и содержать анализ последних публикаций, посвященных решению вопросов, относящихся к данным подразделам.

Оформление графических материалов:

• Иллюстрации, формулы, уравнения и сноски, встречающиеся в статье, должны быть пронумерованы в соответствии с порядком цитирования в тексте.

• На обороте каждой иллюстрации следует указать «верх», номер рисунка, а также фамилию первого автора.

• Толщина линий на рисунках должна быть та-

кой, чтобы после уменьшения она составила 0,2 мм.

- Размеры рисунков не должны превышать 20×25 см.
- К каждому экземпляру статьи следует приложить по одному экземпляру иллюстраций.
- Копии рисунков и фотографий для второго и третьего экземпляров статьи должны содержать все необходимые буквенные и цифровые надписи.
- Подписи к рисункам печатаются через два интервала на отдельном листе бумаги. Листы с подписями не скрепляются с самими рисунками.
- Формат рисунка может быть TIFF, JPEG, CDR; разрешение не менее 300 dpi.

Оформление таблиц:

- Каждая таблица должна быть отпечатана на отдельном листе бумаги через два интервала, иметь название и подстрочные примечания (если необходимо).
- Место, где в тексте должна быть помещена таблица, отмечается квадратом на левом поле, в котором ставится номер таблицы.
- В названиях таблиц и рисунков не должно быть сокращений.

Другие требования к оформлению:

- В разделе «Выводы» должны быть в сжатом виде сформулированы основные полученные результаты с указанием их новизны, преимуществ и возможностей применения и четко сформулированы выводы. При необходимости должны быть также указаны границы применимости полученных результатов.
- Все страницы, начиная с титульной, должны быть последовательно пронумерованы.
- Размерность величин должна быть выражена в единицах Международной Системы (СИ), однако при необходимости в скобках после единиц измерения СИ может быть указана размерность в других системах.

Оформление списка литературы:

- При оформлении списка литературы обратите внимание на правила оформления литературных источников (приказ Высшей аттестационной комиссии Республики Беларусь от 25. 06. 2014 № 159, <https://vak.gov.by/bibliographicDescription>).
- Список включает работы отечественных и зарубежных авторов. В оригинальных статьях желательно цитировать не более 15-и источников, в обзорах литературы – не более 50. В статье не допускаются ссылки на авторефераты диссертационных работ или сами диссертации, т. к. они являются рукописями.

Общие требования к статье:

- Статья должна быть тщательно отредактирована и выверена автором.

- Нежелательно использовать необщепринятые сокращения.

- Направление в редакцию ранее опубликованных или принятых к печати в других изданиях работ не допускается.

- Статьи принимаются редакцией при наличии направления учреждения, визы руководителя и обязательно при наличии экспертного заключения (выписки из протокола заседания коллектива, где проводилось исследование) о возможности опубликования материалов в печати и других средствах массовой информации. При направлении статей, в которых содержатся результаты диссертационных исследований, редакция обязательно должна быть информирована об этом.

- К статье обязательно прикладывают ксерокопии авторских свидетельств, патентов, удостоверений на изобретение. На новые методы лечения, новые лечебные препараты и аппаратуру (диагностическую и лечебную) должны быть представлены ксерокопии разрешения МЗ РБ (МЗ стран СНГ).

- Научные статьи аспирантов последнего года обучения (включая статьи, подготовленные ими в соавторстве), при условии их полного соответствия требованиям, предъявляемым редакцией, публикуются вне очереди.

- Рукописи статей рецензируются независимыми экспертами. Специалисты, осуществляющие рецензирование, назначаются редакционной коллегией журнала. В случае отказа в публикации статьи редакция направляет автору мотивированный отказ. По запросам экспертных советов редакция предоставляет копии рецензий в ВАК.

- Редакция оставляет за собой право сокращения публикуемых материалов и адаптации их к рубрикам журнала.

- Авторские материалы не обязательно отражают точку зрения редколлегии.

- Ответственность за качество публикации и ее содержание несет автор.

- Редакция не взимает плату за опубликование научных статей, в том числе и при внеочередной публикации рукописей аспирантов, докторантов, соискателей.

Рецензируемый научно-практический медицинский журнал

«ОХРАНА МАТЕРИНСТВА И ДЕТСТВА» №1 (41)

Зарегистрирован в Госкомпечати 25.03.2009 г., №120

Подписано в печать _____ Формат 62×84¹/₈

Бумага типографская №2, компьютерный набор

Усл. печатных листов _____

Тираж _____ экз.

Заказ № _____

Издательство Витебского государственного медицинского университета

210602, г. Витебск, пр-т Фрунзе, 27

ЛП № 02330/453 от 30.12.13.