STOP COVID-19

Международный научно-практический журнал

РЕПРОДУКТИВНОЕ ЗДОРОВЬЕ Восточная Европа

2022, том 12, № 1

Reproductive Health. Eastern Europe

International Scientific Journal

2022 Volume 12 Number 1

Тайны человеческой жизни велики,
а любовь – самая недоступная из этих тайн.

Тургенев И.С.

ISSN 2226-3276 (print)
ISSN 2414-3634 (online)

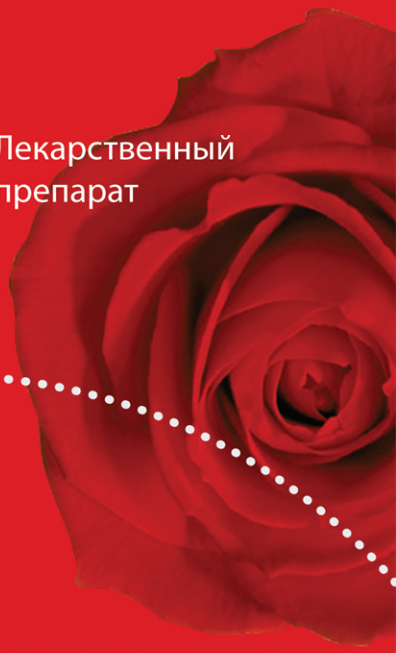
ПИ ПРОФЕССИОНАЛЬНЫЕ ИЗДАНИЯ

Белара

30 мкг этинилэстродиола + 2 мг хлормадинон ацетата

Комбинированный низкодозированный оральный контрацептив с гестагеном, обладающим антиандрогенными свойствами

Лекарственный препарат



120 RG ЛЕТ

Гедеон Рихтер ОАО

Имеются противопоказания и нежелательные реакции.
При беременности и кормлении грудью противопоказан.
На правах рекламы.

ЖЕНЩИНАМ С ЦЕЛЬЮ ПРЕРЫВАНИЯ БЕРЕМЕННОСТИ В ТЕЧЕНИЕ ПЕРВЫХ ДЕВЯТИ НЕДЕЛЬ БЕРЕМЕННОСТИ ИЛИ В ПЕРИОД ДО 63 ДНЕЙ ПОСЛЕ ПОСЛЕДНЕЙ МЕНСТРУАЦИИ.

КОМБИНАЦИЯ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ ДЛЯ ПРЕРЫВАНИЯ БЕРЕМЕННОСТИ В ОПТИМАЛЬНЫХ ДОЗИРОВКАХ В ОДНОЙ УПАКОВКЕ

Медабон®

ЕСЛИ БЕРЕМЕННОСТЬ, ТО ЖЕЛАННАЯ

1 таблетка мифепристона 200 мг +
4 вагинальные таблетки мизопростола 200 мкг

ПРЕИМУЩЕСТВА:

- Нет необходимости длительно находиться в стационаре
- Надежность результата
- Комфортный и не травматичный метод для женщины
- Благоприятный прогноз для репродуктивной системы

РЕКЛАМА. ЛЕКАРСТВЕННЫЙ ПРЕПАРАТ. ИМЕЮТСЯ ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ И НЕЖЕЛАТЕЛЬНЫЕ РЕАКЦИИ.

Производитель: Sun Pharmaceutical Industries Ltd, Индия

Представительство ООО «Sun Pharmaceutical Industries Ltd.»
в Республике Беларусь 220113, г. Минск, ул. Мележа, д.1, офис 1118,
тел./факс (017) 364 54 57 e-mail: minsk-office@sunpharma.org
www.sunpharma.com

SUN PHARMA

Сустен

Микронизированный прогестерон,
капсулы 100мг №30, 200мг №10

Поддерживает беременность

ОСУЩЕСТВЛЯЕТ МЕЧТЫ О МАТЕРИНСТВЕ

- **Структурно идентичен эндогенному прогестерону**
- **Безопасен для матери и плода на ранних и поздних сроках гестации[1, 2]**
- **Имеет два пути введения - пероральный и вагинальный**
- **Официально разрешен для предупреждения преждевременных родов у женщин группы риска до 35 недели беременности, что прописано в инструкции по медицинскому применению**

SUN PHARMA

Представительство
ООО "Sun Pharmaceutical Industries Ltd."
в Республике Беларусь
220113, г. Минск
ул. Мележа, д. 1, офис 1118
тел./факс (017) 364 54 57
e-mail: minsk-office@sunpharma.org
www. sunpharma.com
Производитель: Sun Pharmaceutical Industries Ltd, Индия

[1] The American College of Obs & Gync, No 565, June 2013
[2] Ferti Steril, 2008 April; 89(4): 789-92

На правах рекламы. Лекарственный препарат.

Имеются противопоказания и нежелательные реакции.
Имеются особые условия по применению во время беременности.

Рег. уд. МЗ РБ №9842/11/17 от 22.02.2017 г.

За дополнительной информацией обращаться по адресу:
ООО «Байер ВР», 220089, г. Минск, пр-т Дзержинского, д. 57, 14 этаж, пом. 54.
Тел.: +375 17 239 54 20 Факс: +375 17 336 12 36
www.bayer.ru

ДЛЯ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ СРЕДИ ПРОФЕССИОНАЛОВ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ.

LMR-CH-20210419-32

РЕКЛАМА. ЛЕКАРСТВЕННЫЙ ПРЕПАРАТ. ПЕРЕД ПРИМЕНЕНИЕМ ПРОКОНСУЛЬТИРУЙТЕСЬ С ВРАЧОМ

Имеются противопоказания и нежелательные реакции. Производитель: Байер Консьюмер Кэр А Г, Швейцария

BAYER

ПРОФЕССИОНАЛЬНЫЕ
ИЗДАНИЯ

WWW.RECIPE.BY

ПИШУТ И ЧИТАЮТ ВРАЧИ

Международный научно-практический журнал

РЕПРОДУКТИВНОЕ ЗДОРОВЬЕ Восточная Европа

rz.recipe.by
rz.recipe.com.ua

2022, том 12, № 1

Основан в 2011 г.

Беларусь

Учредители:
УП «Профессиональные издания»,
БелНПОО «Ассоциация акушеров-гинекологов и неонатологов»

Журнал зарегистрирован
Министерством информации Республики Беларусь
Регистрационное свидетельство № 457

Адрес редакции:
220049, ул. Кнорина, 17,
г. Минск, Республика Беларусь.
Тел.: (017) 322-16-85, 322-16-78,
e-mail: rz@recipe.by,
www.recipe.by

Директор Евтушенко Л.А.
Заместитель главного редактора Дроздов Ю.В.
Руководитель службы рекламы и маркетинга Коваль М.А.
Технический редактор Каулькин С.В.

Украина

Учредители:
УП «Профессиональные издания»,
Национальный медицинский университет имени А.А. Богомольца

Журнал зарегистрирован
в Государственной регистрационной службе Украины
Регистрационное свидетельство КВ №24697-14637ПР

Адрес редакции:
ООО «Профессиональные издания. Украина»
04116, г. Киев, ул. Старокиевская, 10-Г, сектор «В», офис 201

Контакты:
Тел.: +38 (096) 851-40-34
e-mail: admindom@ukr.net

Отдел рекламы:
Тел.: +38 (067) 102-73-64
e-mail: pi_info@ukr.net

Россия

Учредитель:
ООО «Вилин»

Журнал зарегистрирован
Федеральной службой по надзору в сфере связи, информационных технологий и массовых коммуникаций (Роскомнадзор) 18 декабря 2015 г.
Свидетельство ПИ № ФС77-64064

Представитель в России:
ООО «Вилин»
214006, Смоленск, пст Пасово.
Тел./факс: +7 920 301 00 19,
e-mail: office@recipe.by

Подписка
В каталоге РУП «Белпочта» (Беларусь): индивидуальный индекс 01235; ведомственный индекс 012352.

01235 – единый индекс в электронных каталогах «Газеты и журналы» на сайтах агентств:
ООО «Информнаука» (Российская Федерация), ЗАО «МК-Периодика» (Российская Федерация),
ГП «Пошта Молдовей» (Молдова), АО «Летувос паштас» (Литва), ООО «Подписное агентство PKS» (Латвия),
Фирма «INDEX» (Болгария), Kubon&Sagner (Германия).
60207 – индекс ГП «Пресса» (Украина).

Электронная версия журнала доступна на сайте rz.recipe.by, rz.recipe.com.ua, в Научной электронной библиотеке elibrary.ru, в базе данных East View, в электронной библиотечной системе IPRbooks.

По вопросам приобретения журнала обращайтесь в редакции в Минске и Киеве.

Журнал выходит 1 раз в 2 месяца.
Цена свободная.

Подписано в печать: 31.01.2022.
Тираж 1 500 экз. (Беларусь)
Тираж 4 500 экз. (Украина)
Тираж 3 500 экз. (Россия)
Заказ № .....
Формат 70x100 1/16. Печать офсетная.

Отпечатано в типографии
Производственное дочернее унитарное предприятие
«Типография Федерации профсоюзов Беларуси».
Свидетельство о государственной регистрации издателя, изготовителя, распространителя печатных изданий №2/18 от 26.11.2013.
пл. Свободы, 23-103, г. Минск. ЛП №02330/54 от 12.08.2013.

© «Репродуктивное здоровье. Восточная Европа»
Авторские права защищены. Любое воспроизведение материалов издания возможно только с письменного разрешения редакции с обязательной ссылкой на источник.
© УП «Профессиональные издания», 2022
© Оформление и дизайн УП «Профессиональные издания», 2022

Главные редакторы:
Можейко Людмила Федоровна, доктор медицинских наук, профессор (Минск, Беларусь)
Венцковская Ирина Борисовна, доктор медицинских наук, профессор (Киев, Украина)

Председатель редакционной коллегии
Венцковский Борис Михайлович, член-корр. НАМН Украины, профессор, д.м.н. (Киев, Украина)

Ученый секретарь
Цапенко Т.В., к.м.н. (Киев, Украина)

Редакционная коллегия:
Барановская Е.И., д.м.н., профессор (Минск, Беларусь)
Бенюк В.А., д.м.н., профессор (Киев, Украина)
Вдовиченко Ю.П., д.м.н., профессор (Киев, Украина)
Вовк И.Б., д.м.н., профессор (Киев, Украина)
Воскресенский С.Л., д.м.н., профессор (Минск, Беларусь)
Гнатко Е.П., д.м.н., профессор (Киев, Украина)
Голяновский О.В., д.м.н., профессор (Киев, Украина)
Горовенко Н.Г., д.м.н., профессор (Киев, Украина)
Гресь А.А., д.м.н., профессор (Минск, Беларусь)
Гутикова Л.В., д.м.н., профессор (Гродно, Беларусь)
Дивакова Т.С., д.м.н., профессор (Витебск, Беларусь)
Дубоссарская З.М., д.м.н., профессор (Днепр, Украина)
Загородняя А.С., д.м.н., доцент (Киев, Украина)
Занько С.Н., д.м.н., профессор (Витебск, Беларусь)
Запорожан В.Н., академик НАМН Украины, д.м.н., профессор (Одесса, Украина)
Захаренкова Т.Н., к.м.н., доцент (Гомель, Беларусь)
Зверко В.Л., к.м.н., доцент (Гродно, Беларусь)
Иванюта С.О., д.м.н., профессор (Киев, Украина)
Каминский В.В., член-корр. НАМН Украины, д.м.н., профессор (Киев, Украина)
Киселева Н.И., д.м.н., профессор (Витебск, Беларусь)
Корнацкая А.Г., д.м.н., профессор (Киев, Украина)
Курлович И.В., к.м.н. (Минск, Беларусь)
Лакатош В.П., д.м.н., профессор (Киев, Украина)
Мавричев С.А., д.м.н. (Минск, Беларусь)
Медведь В.И., д.м.н., профессор (Киев, Украина)
Михалевич С.И., д.м.н., профессор (Минск, Беларусь)
Никитин О.Д., д.м.н., профессор (Киев, Украина)
Ниткин Д.М., д.м.н., профессор (Минск, Беларусь)
Пересада О.А., д.м.н., профессор (Минск, Беларусь)
Подольский В.В., д.м.н., профессор (Киев, Украина)
Потапов В.А., д.м.н., профессор (Днепр, Украина)
Рожковская Н.Н., д.м.н., профессор (Одесса, Украина)
Свинцицкий В.С., д.м.н., профессор (Киев, Украина)
Сенчук А.Я., д.м.н., профессор (Киев, Украина)
Сидоренко В.Н., д.м.н., профессор (Минск, Беларусь)
Скрипченко Н.Я., д.м.н. (Киев, Украина)
Строцкий А.В., д.м.н., профессор (Минск, Беларусь)
Татарчук Т.Ф., д.м.н., профессор (Киев, Украина)
Уварова Е.В., д.м.н., профессор (Москва, Россия)
Устинович Ю.А., д.м.н., доцент (Минск, Беларусь)
Чуканов А.Н., к.м.н., доцент (Минск, Беларусь)
Шишко Г.А., д.м.н., профессор (Минск, Беларусь)
Шунько Е.Е., д.м.н., профессор (Киев, Украина)

Рецензируемое издание
Журнал включен в международные базы SCOPUS, РИНЦ, EBSCO, Ulrich's Periodicals Directory.

Входит в Перечень научных изданий Республики Беларусь для опубликования результатов диссертационных исследований. Решение коллегии ВАК от 12.06.2009 (протокол №11/6).

Ответственность за точность приведенных фактов, цитат, собственных имен и прочих сведений, а также за разглашение закрытой информации несут авторы.
Редакция может публиковать статьи в порядке обсуждения, не разделяя точки зрения автора.

Ответственность за содержание рекламных материалов и публикаций с пометкой «На правах рекламы» несут рекламодатели.

Адасель®

Вакцина для профилактики дифтерии (с уменьшенным содержанием антигена), столбняка и коклюша (бесклеточная), адсорбированная

3-В-1 ДЛЯ БУСТЕРНОЙ ВАКЦИНАЦИИ

Первая и единственная вакцина АбКДС-М, которая показана для иммунизации беременных женщин, чтобы защитить их детей от коклюша с первого дня жизни.*

Признанное доверие к качеству, эффективности и безопасности вакцины Адасель®.

SANOFI PASTEUR

Коклюш – частое и опасное заболевание у детей до года:[1]

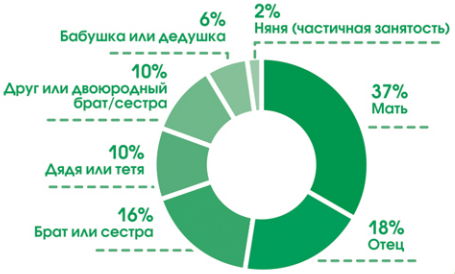
≈ 5 100 000 заболевших[2]

85 900 погибших[2]

... по всему миру за 1 год[2]

Дети и взрослые из ближайшего окружения могут непреднамеренно подвергнуть маленького ребенка риску заражения коклюшем, так как заболевание может начинаться бессимптомно.[3]

Источники передачи коклюша ребенку до года при тесном контакте.[4]



Родители, братья/сестры – основной источник передачи коклюша детям до года.[4]

Иммунизация женщин в период беременности – это очень эффективная стратегия защиты от коклюша детей, которые еще не достигли требуемого возраста для проведения и завершения первичной серии вакцинации.[5]

Адасель®

Адасель® показан для пассивной защиты детей первых месяцев жизни от коклюша за счет иммунизации беременных женщин во 2-ом или 3-ем триместре.[6]

Высокая эффективность вакцинации

> 90% (95% ДИ: 19,5 – 99,1) эффективность в профилактике коклюша в первые 3 месяца жизни ребенка[6]

Подтвержденный благоприятный профиль безопасности

У > 84 000 беременных женщин в исследованиях не было связанных с вакцинацией нежелательных явлений, влияющих на течение беременности и здоровье плода и новорожденного ребенка[6]**

Большой практический опыт вакцинации беременных

Успешно применяется в рутинной иммунизации беременных женщин с 2011 г.[7]***

Показания к вакцинации в период беременности зарегистрированы в более чем 36 странах мира.

АбКДС-М – вакцина для профилактики дифтерии (с уменьшенным содержанием антигена), коклюша (с уменьшенным содержанием антигена, бесклеточная) и столбняка

1. Kilgore PE, Salim AM, Zervos MJ, Schmitt HJ. Pertussis: Microbiology, Disease, Treatment, and Prevention. Clin Microbiol Rev. 2016;29:449–486.
2. Yeung KHT, Duclos P, Nelson EAS, Hutubessy RCW. An update of the global burden of pertussis in children younger than 5 years: a modelling study. Lancet Infect Dis. 2017;17:974–980.
3. Fedele G, Carollo M, Palazzo R, et al. Parents as source of pertussis transmission in hospitalized young infants. Infection. 2017;45:171–178.
4. Wendelboe AM, et al. Transmission of Bordetella pertussis to young infants. Pediatr Infect Dis J 2007;26(4):293-299.
5. Baxter R, Bartlett J, Fireman B, et al. Effectiveness of vaccination during pregnancy to prevent infant pertussis. Pediatrics. 2017;139(5):e20164091.
6. Общая характеристика лекарственного препарата Адасель® от 23.09.2021 г.
7. Kharbanda EO, Vazquez-Benitez G, Lipkind HS, et al. Evaluation of the association of maternal pertussis vaccination with obstetric events and birth outcomes. JAMA. 2014;312:1897–1904.

* Как минимум, в 45 странах действуют официальные рекомендации по профилактике коклюша у детей в первые месяцы жизни путем вакцинации матерей АбКДС-М в период беременности. Среди них: США, Канада, Австралия, Австрия, Бельгия, Эстония, Латвия, Польша, Чехия, Румыния, Словакия, Великобритания, Индия, Тайланд, Перу, Чили, Бразилия, Парагвай и др.

** Получали вакцину Адасель® и Адасель-Полио (не зарегистрирована в Беларуси) во 2-ом или 3-ем триместре беременности.

*** В США. Большинство введеных беременным женщинам доз АбКДС-М принадлежало Адасель®.

MAT-BY-2200009 - 1.0 -02/2022

ЛЕКАРСТВЕННЫЙ ПРЕПАРАТ. ПЕРЕД НАЗНАЧЕНИЕМ ОЗНАКОМЬТЕСЬ С ПОЛНОЙ ИНСТРУКЦИЕЙ ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ.
Реклама. Имеются противопоказания и нежелательные реакции. Может применяться во время беременности.
Краткая общая характеристика лекарственного препарата Адасель® от 23.09.2021 г. - см. на обороте.

АДАСЕЛЬ®: общая характеристика лекарственного препарата. Торговое название препарата: Адасель®. Международное непатентованное название: Вакцина для профилактики дифтерии (с уменьшенным содержанием антигена), столбняка и коклюша (с уменьшенным содержанием антигена, бесклеточная), комбинированная, адсорбированная.

Состав

Активные вещества: одна доза (0,5 мл) содержит: столбнячный анатоксин, адсорбированный 5 Lf (более 20 МЕ); дифтерийный анатоксин, адсорбированный 2 Lf (более 2 МЕ); бесклеточная коклюшная вакцина, содержащая коклюшный анатоксин адсорбированный 2,5 мкг; филаментозный гемагглютинин, адсорбированный 5 мкг; агглютиногены фимбрий типов 2 и 3 (ФИМ), адсорбированные 5 мкг; пертактин адсорбированный 3 мкг.

Показания к применению

Активная иммунизация путем ревакцинации лиц в возрасте от 4-х лет и старше для профилактики столбняка, дифтерии, коклюша. Пассивная защита детей от коклюша в период младенчества за счет иммунизации беременных женщин.

Способ применения и дозы

Вакцину в дозе 0,5 мл вводят внутримышечно в дельтовидную мышцу плеча. Ревакцинация проводится путем однократного введения дозы (0,5 мл) для всех указанных возрастных групп. Введение вакцины Адасель® не противопоказано лицам с незавершенной первичной серией иммунизации или отсутствием в анамнезе информации о ранее проведенной вакцинации. Ответ на ревакцинацию будет наблюдаться только у лиц, которым была проведена первичная серия иммунизации, или перенесших заболевание. Вакцину Адасель® используют для ревакцинации с целью повышения иммунитета против дифтерии, столбняка и коклюша каждые 5-10 лет; для лечения пациентов с травмами, имеющими риск столбняка, с одновременным назначением противостолбнячного иммуноглобулина или без него; беременным женщинам во втором или третьем триместре беременности для обеспечения пассивной защиты детей от коклюша.

Противопоказания

Реакция гиперчувствительности в анамнезе, развившаяся на введение вакцин против дифтерии, столбняка, коклюша; на любой другой компонент вакцины; на любое вещество, которое может присутствовать в неопределяемых следовых количествах в результате процесса производства. Не следует назначать лицам, у которых развилась энцефалопатия неизвестной этиологии в течение 7 дней после иммунизации вакциной, содержащей коклюшный компонент. Как и в случае с другими вакцинами, применение Адасель® следует отложить у лиц с острым заболеванием, сопровождающимся высокой температурой. Наличие инфекционного заболевания, протекающего в легкой форме, не является противопоказанием к введению вакцины.

Особые указания

Требуется анализ анамнеза: гиперчувствительность к вакцине или к вакцине с аналогичными компонентами, анамнез предыдущей иммунизации, наличие противопоказаний к иммунизации, нежелательной реакции после предыдущей дозы вакцины. Обморок может возникать после введения или даже перед введением инъекционных вакцин, в том числе Адасель®. Как и любая вакцина, вакцина Адасель® может не защищать 100% вакцинированных. При остром заболевании или лихорадке вакцинацию следует отложить. Заболевание с субфебрильной температурой тела обычно не должно являться причиной откладывания вакцинации. У лиц с нарушением свертываемости крови (например, с гемофилией или тромбоцитопенией), находящихся на антикоагулянтной терапии внутримышечные инъекции проводить не следует, кроме случаев, когда польза от введения вакцины Адасель® превышает риск. Реакции гиперчувствительности к любому компоненту вакцины могут возникать после введения Адасель®. У пациентов со сниженным иммунитетом (заболевание или иммуносупрессивная терапия), ожидаемый иммунный ответ может быть не достигнут. При возможности, вакцинацию следует отложить до окончания иммуносупрессивной терапии. Вакцинацию пациентов с хроническими иммунодефицитными состояниями (например, у пациентов с ВИЧ-инфекцией, следует проводить даже в случае сниженного иммунного ответа). Адасель® не следует вводить лицам с прогрессирующими или нестабильными неврологическими расстройствами, неконтролируемой эпилепсией или прогрессирующей энцефалопатией, пока не будет определена схема лечения, достигнута стабилизация состояния, и польза от введения препарата будет превышать риск. Если синдром Гийена-Барре развивается в течение 6 недель после введения вакцины, содержащей столбнячный анатоксин, решение о вакцинации должно быть принято после оценки потенциальной пользы и возможного риска.

Лекарственные взаимодействия

Адасель® можно вводить одновременно (разными шприцами, в разные участки тела) с инактивированной противогриппозной вакциной, вакциной для профилактики гепатита В, папилломавируса, четырехвалентной полисахаридной конъюгированной менингококковой вакциной (A, C, Y и W-135), вакциной для профилактики полиомиелита инактивированной, вакциной для профилактики полиомиелита пероральной. Иммуносупрессивная терапия, включая лучевую терапию, применение антиметаболитов, алкилирующих препаратов, цитотоксических препаратов и глюкокортикостероидов (в дозах выше терапевтических), может снижать иммунный ответ на вакцину.

Применение при беременности и в период лактации

Адасель® показан в период беременности для пассивной иммунизации детей от коклюша в период раннего младенчества. В период лактации эффект Адасель® не оценивался; следует оценивать риски и пользу от вакцинации.

Побочные действия*

Очень часто: анорексия, головная боль, диарея, тошнота, боль в теле или мышечная слабость, боль или отеки в области суставов, миалгия, болезненность, отек, покраснение в месте инъекции, повышенная утомляемость, озноб, недомогание. *Часто*: тошнота, рвота, кожная сыпь, увеличение подмышечных лимфатических узлов, озноб, лихорадка.

Форма выпуска

По 0,5 мл/доза во флаконе №1 или 5 в упаковке вместе с инструкцией по применению.

Условия отпуска из аптек

По рецепту. Держатель РУ: Санофи Пастер Лимитед, Канада.

*Полную информацию Вы можете найти в утвержденной общей характеристике лекарственного препарата Адасель® от 23.09.2021 г. Регистрационное удостоверение: 10435/15/19/20 от 04.06.2020 г., действительно бессрочно.

ЛЕКАРСТВЕННЫЙ ПРЕПАРАТ. ПЕРЕД НАЗНАЧЕНИЕМ ОЗНАКОМЬТЕСЬ С ПОЛНОЙ ИНСТРУКЦИЕЙ ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ.

Реклама. Материал для специалистов здравоохранения. Имеются противопоказания и нежелательные реакции. Может применяться во время беременности.

MAT-BY-2200009 - 1.0 -02/2022

Представительство АО «Sanofi-Aventis Groupe», Французская Республика, в Республике Беларусь, 220004, Минск, ул. Димитрова 5, офис 5/2. Тел. +375 17 203 33 11

SANOFI PASTEUR

International Scientific Journal
REPRODUCTIVE HEALTH. EASTERN EUROPE
REPRODUKTIVNOE ZDOROV'E . VOSTOCHNAJA EVROPA

rz.recipe.by
rz.recipe.com.ua

2022 Volume 12 Number 1

Founded in 2011

Belarus

Founders:
UE "Professional Editions",
Belarusian Association of Obstetricians, Gynecologists and Neonatologists

The journal is registered in the Ministry of information of the Republic of Belarus
Registration certificate № 457

Address of the editorial office:
220049, Minsk, Knorin str., 17,
Republic of Belarus.
Phone: (017) 322-16-78, 322-16-85,
e-mail: rz@recipe.by,
www.recipe.by

Director Evtushenko L.
Deputy editor-in-chief Drozdov Yu.
Head of advertising and marketing Koval M.
Technical editor Kaulkin S.

Ukraine

Founders:
UE "Professional Editions",
Bogomolets A.A. National Medical University

The journal is registered
at the State registry of Ukraine
Registration certificate №24697-14637PR

Address of the editorial office:
LLC "Professional Editions. Ukraine"
04116, Kyiv, Starokievskaya st., 10-G, sector "B", office 201

Contacts:
Phone: +38 (096) 851-40-34
e-mail: admindom@ukr.net

Advertising department:
Phone: +38 (067) 102-73-64
e-mail: pi_info@ukr.net

Russia

Founder:
LLC "Vilin"

The journal is registered
Federal Service for Supervision of Communications, Information Technology and Mass Media (Roskomnadzor)
December 18, 2015
Certificate PI number FS77-64064

Representative in Russia:
LLC "Vilin"
214006, Smolensk, Pasovo.
Phone/fax: +7 920 301 00 19,
e-mail: office@recipe.by

Subscription:
In the Republican unitary enterprise "Belposhta" individual index – 01235; departmental index – 012352.

Index **01235** in the electronic catalogs "Newspapers and Magazines" on web-sites of agencies:
LLC "Interpochta-2003" (Russian Federation); LLC "Informnauka" (Russian Federation); JSC "MK-Periodika" (Russian Federation);
SE "Poshta Moldovey" (Moldova); JSC "Letuvos pashtas" (Lithuania); LLC "Subscription Agency PKS" (Latvia); "INDEX" Firm agency (Bulgaria);
Kubon&Sagner (Germany).
Index **60207** in the SE "Press" (Ukraine).

The electronic version of the journal is available on rz.recipe.by, rz.recipe.com.ua, on the Scientific electronic library elibrary.ru, in the East View database, in the electronic library system IPRbooks.

For information about purchasing please contact any of our company offices in Minsk or Kyiv.

The frequency of journal is 1 time in 2 months.
The price is not fixed.

Sent for the press 31.01.2022.
Circulation is 1 500 copies (Belarusian).
Circulation is 4 500 copies (Ukraine).
Circulation is 3 500 copies (Russian).
Order №

Format 70x100 1/16. Litho

Printed in printing house

© "Reproductive health. Eastern Europe"
Copyright is protected. Any reproduction of materials of the edition is possible only with written permission of edition with an obligatory reference to the source.
© "Professional Editions" Unitary Enterprise, 2022
© Design and decor of "Professional Editions" Unitary Enterprise, 2022

Editors-in-Chief:
Ludmila F. Mozheyko, Doctor of Medical Sciences, Professor (Minsk, Belarus)
Irina B. Ventskovskaya, Doctor of Medical Sciences, Professor (Kyiv, Ukraine)

The Chairman of the Editorial Board
Ventskovsky B., Doctor of Medical Sciences, Professor, associate of the NAMS of Ukraine (Kyiv, Ukraine)

Scientific secretary
Tatyana V. Tsapenko, Candidate of Medical Sciences (Kyiv, Ukraine)

Editorial Board:
Elena I. Baranovskaya, Doctor of Medical Sciences, Professor (Minsk, Belarus)
Vasily A. Beniuk, Doctor of Medical Sciences, Professor (Kyiv, Ukraine)
Alexey N. Chukanov, Candidate of Medical Sciences, rector BelMAPE (Minsk, Belarus)
Tatiana S. Divakova, Doctor of Medical Sciences, Professor (Vitebsk, Belarus)
Zinaida M. Dubossarskaya, Doctor of Medical Sciences, Professor (Dnepr, Ukraine)
Elena P. Gnatko, Doctor of Medical Sciences, Professor (Kyiv, Ukraine)
Oleg V. Golianovsky, Doctor of Medical Sciences, Professor (Kyiv, Ukraine)
Natalia G. Gorovenko, Doctor of Medical Sciences, Professor (Kyiv, Ukraine)
Arkady A. Gres, Doctor of Medical Sciences, Professor (Minsk, Belarus)
Ludmila V. Gutikova, Doctor of Medical Sciences, Professor (Grodno, Belarus)
Sergei O. Ivaniuta, Doctor of Medical Sciences, Professor (Kyiv, Ukraine)
Vyacheslav V. Kaminsky, Doctor of Medical Sciences, Professor, Associate of the NAMS of Ukraine (Kyiv, Ukraine)
Natalia I. Kiseleva, Doctor of Medical Sciences, Professor (Vitebsk, Belarus)
Alla G. Kornatskaya, Doctor of Medical Sciences, Professor (Kyiv, Ukraine)
Ivan V. Kurlovich, Candidate of Medical Sciences (Minsk, Belarus)
Vladimir P. Lakatosh, Doctor of Medical Sciences, Professor (Kyiv, Ukraine)
Sergey A. Mavrichev, Doctor of Medical Sciences (Minsk, Belarus)
Vladimir I. Medved, Doctor of Medical Sciences, Professor (Kyiv, Ukraine)
Stanislava I. Mikhalevich, Doctor of Medical Sciences, Professor (Minsk, Belarus)
Oleg D. Nikitin, Candidate of Medical Sciences, Associate Professor (Kyiv, Ukraine)
Dmitry M. Nitkin, Candidate of Medical Sciences, Associate Professor (Minsk, Belarus)
Olga A. Peresada, Doctor of Medical Sciences, Professor (Minsk, Belarus)
Vasily V. Podolsky, Doctor of Medical Sciences, Professor (Kyiv, Ukraine)
Valentin A. Potapov, Doctor of Medical Sciences, Professor (Dnepr, Ukraine)
Natalia N. Rozhkovskaya, Doctor of Medical Sciences, Professor (Odessa, Belarus)
Anatoly Y. Senchuk, Doctor of Medical Sciences, Professor (Kyiv, Ukraine)
Georgy A. Shishko, Doctor of Medical Sciences, Professor (Minsk, Belarus)
Valentina N. Sidorenko, Doctor of Medical Sciences, Professor (Minsk, Belarus)
Natalia Y. Skripchenko, Doctor of Medical Sciences, Professor (Kyiv, Ukraine)
Elizaveta E. Shunko, Doctor of Medical Sciences, Professor (Kyiv, Ukraine)
Aleksandr V. Strotsky, Doctor of Medical Sciences, Professor (Minsk, Belarus)
Valentin S. Svintsitsky, Doctor of Medical Sciences, Professor (Kyiv, Ukraine)
Tatiana F. Tatarchuk, Doctor of Medical Sciences, Professor (Kyiv, Ukraine)
Yuri A. Ustinovich, Doctor of Medical Sciences, Associate Professor (Minsk, Belarus)
Elena V. Uvarova, Doctor of Medical Sciences, Professor (Moscow, Russia)
Yuri P. Vdovichenko, Doctor of Medical Sciences, Professor (Kyiv, Ukraine)
Sergei L. Voskresensky, Doctor of Medical Sciences, Professor (Minsk, Belarus)
Iraida B. Vovk, Doctor of Medical Sciences, Professor (Kyiv, Ukraine)
Alexandra S. Zagorodnia, Doctor of Medical Sciences, Associate Professor (Kyiv, Ukraine)
Tatiana N. Zakharenkova, Candidate of Medical Sciences, Associate Professor (Gomel, Belarus)
Sergei N. Zanko, Doctor of Medical Sciences, Professor (Vitebsk, Belarus)
Valery N. Zaporozhan, Doctor of Medical Sciences, Professor, Member of the NAMS of Ukraine (Odessa, Ukraine)
Vladimir L. Zverko, Candidate of Medical Sciences, Associate Professor (Grodno, Belarus)

Peer-reviewed edition
The journal is included into an international scientific databases, SCOPUS RSCI, EBSCO, Ulrich's Periodicals Directory.

The journal is included into a List of scientific publications of the Republic of Belarus for the publication of the results of the dissertation research. HCC board decision of 12.06.2009 (protocol № 11/6).

Responsibility for the accuracy of the given facts, quotes, own names and other data, and also for disclosure of the classified information authors bear. Editorial staff can publish articles as discussion, without sharing the point of view of the author.

Responsibility for the content of advertising materials and publications with the mark "On the Rights of Advertising" are advertisers.

ЗАБОТИМСЯ ВМЕСТЕ!

Гексаксим®

Конъюгированная адсорбированная вакцина для профилактики дифтерии, столбняка, коклюша (бесклеточной), гепатита В (рекомбинантной), полиомиелита (инактивированной) и инфекций, вызванных ХИБ

6-В-1 ГОТОВАЯ К ИСПОЛЬЗОВАНИЮ ВАКЦИНА

Мы знаем, что Вы хотите самого лучшего для ваших маленьких пациентов.
Вот почему мы стремимся постоянно поддерживать Вас, заботясь о качестве каждой дозы вакцины Гексаксим® – от момента ее создания на современном производстве, до момента вакцинации, когда ребенок получает защиту от шести основных инфекций: дифтерии, столбняка, коклюша, гепатита В, полиомиелита и заболеваний, вызванных Haemophilus influenzae типа b. [1.13]
Мы делаем все от нас зависящее, чтобы все малыши были защищены, а их родители были счастливы.
Мы знаем, что Вы всегда будете заботиться о них. И мы тоже.

ЭКОНОМИЯ ВРЕМЕНИ
И УМЕНЬШЕНИЕ ОШИБОК ПРИ ВАКЦИНАЦИИ [a1]

С 6-В-1 ПОЛНОСТЬЮ ЖИДКОЙ, ГОТОВОЙ К ИСПОЛЬЗОВАНИЮ ВАКЦИНОЙ [b2]

Гексаксим®

в 2 раза меньше времени на подготовку [1]

в 5 раз меньше ошибок иммунизации [a1]

по сравнению с шестивалентной вакциной, требующей восстановления ХИБ-компонента

- **Высокая эффективность в защите от шести основных инфекций (дифтерии, столбняка, коклюша, гепатита В, полиомиелита и заболеваний, вызванных Haemophilus influenzae типа b)** [2]
- **Содержит бесклеточный коклюшный компонент, переносится лучше, чем вакцины с цельноклеточным коклюшным компонентом** [2–8]
- **Упрощает процедуру вакцинации детей вакциной «6-в-1», полностью жидкой, готовой к использованию** [b2]
- **Единственная шестивалентная вакцина, преквалифицированная ВОЗ** [10]
- **Экспертиза и качество Sanofi Pasteur** [2,9]

№1 Шестивалентная вакцина [12]

Доверие врачей и родителей: использовано более 110 миллионов доз в 120 странах мира [12]

a. В исследовании проводилось сравнение вакцины Гексаксим (полностью жидкая форма выпуска) с вакциной, требующей восстановления ХИБ. Рандомизированное, перекрестное, открытое исследование трудового процесса во времени. Медицинские работники подготавливали Гексаксим и шестивалентную контрольную вакцину (с восстановлением) в перекрестном порядке. Время фиксировалось с помощью видеооборудования, проводилась оценка случаев неправильного обращения с вакциной при подготовке к введению при систематическом просмотре видео. Неправильное обращение относилось к ошибкам иммунизации согласно протоколу исследования: касание пальцами: резинового колпачка флакона после снятия защитного пластикового колпачка, верхней части шприца после удаления защитного колпачка, стерильной части иглы, используемой для восстановления или для инъекций; утечка жидкости во время подготовки; пропуск этапа восстановления ХИБ-вакцины; к концу процесса приготовления вакцины из шприца не был выпущен воздух; игла застряла во время подготовки вакцины; вакцина была приготовлена с использованием только одной иглы; медицинский работник произвел неполное всасывание содержимого флакона с ХИБ-вакциной в шприц. **b.** Готовая к использованию: полностью жидкая форма выпуска, перед введением не требуется восстановления ХИБ. **c.** В 2019 году Гексаксим (Sanofi Pasteur) - лидер рынка шестивалентных вакцин (102 страны) с долей 62% в дозах. Доля вакцины Infanrix Hexa 32% (GSK), вакцины Вакселис (Sanofi Pasteur + Merck (MSD)) 6%.

1. De Coster I, et al. Vaccine. 2015;33(32):3976–3982. 2. Общая характеристика лекарственного препарата ГЕКСАКСИМ™/HEXAXIM™ от 10.08.2021г. 3. Lyseng-Williamson KA, McCormack PL. Drugs Ther Perspect. 2013;29:329–355. 4. Aquino, AG, et al. Vaccine. 2012;30:6492–6500. 5. Kosalaraksa P et al. Int J Infect Dis. 2011;15(4):e249-256. 6. Lanata C, et al. J Vaccines Vaccin. 2012;3(1):1-6. 7. Vesikari T, et al. Pediatr Infect Dis J. 2017;36(1):87-93. 8. Lopez P, et al. Pediatr Infect Dis J. 2017;36(11):e272–282. 9. Vidor E and Soubeyrand B. Expert Rev Vaccines. 2016;15(12):1575-1582. 10. WHO Prequalified Vaccines, available at: https://extranet.who.int/pqvdata/Browse.aspx?nav=3 Дата доступа: 05.03.2021. 11. ReportLinker. «A white paper to understand the market structure of pediatric pertussis combination vaccines; Hexavalent vaccine market study» 23rd of November, 2020 https://www.reportlinker.com/insight/sanofis-pediatric-vaccine-hexavim-administered-hexavalent-vaccine-world-62-share-volume.html Дата доступа 05.03. 2021. 12. Sanofi Pasteur. Данные компании по продажам, 2019; 13. Vidor E and Plotkin SA. Hum Vacc. 2008;4(5):328–340.

ГЕКСАКСИМ™/HEXAXIM™: общая характеристика лекарственного препарата. Торговое название препарата: ГЕКСАКСИМ™/HEXAXIM™. Международное непатентованное название: Вакцина для профилактики дифтерии, столбняка, коклюша (ацеллюлярный компонент), гепатита В рекомбинантная, полиомиелита инактивированная и заболеваний, вызванных Haemophilus influenzae типа b конъюгированная, адсорбированная. Состав: Активные вещества: одна доза (0,5 мл) содержит: дифтерийный анатоксин ≥20 МЕ; столбнячный анатоксин ≥ 40 МЕ; антигены Bordetella pertussis: коклюшный анатоксин 25 мкг, филаментный гемагглютинин 25 мкг; инактивированные вирусы полиомиелита типа 1: 40D-единиц, типа 2: 8D-единиц; типа 3: 32D-единицы; поверхностный антиген вируса гепатита В 10 мкг; полисахарид Haemophilus influenzae тип b 12 мкг, конъюгированный со столбнячным протеином 22-36 мкг. Показания к применению: для первичной вакцинации и ревакцинации детей в возрасте от 6-ти недель против дифтерии, столбняка, коклюша, гепатита В, полиомиелита и инвазивных инфекций, вызванных Haemophilus influenzae тип b (Hib). Вакцину следует использовать согласно официальным рекомендациям. Способ применения и дозы: Вакцину вводят внутримышечно, рекомендуемое место введения передненаружная поверхность бедра у младенцев и детей до 2х лет, дельтовидная мышца – для детей старшего возраста (возможно с 15-ти месячного возраста). Первичная серия иммунизации и ревакцинация проводятся согласно официальным рекомендациям. Противопоказания: анафилактическая реакция на предыдущее введение вакцины Гексаксим™; гиперчувствительность к действующим веществам, к каким-либо вспомогательным веществам, к следовым количествам веществ (глютаральдегида, формальдегида, неомицина, стрептомицина и полимиксина В), к любой вакцине против коклюша или на предыдущее введение вакцины Гексаксим™, или вакцины, содержащей такие же компоненты или составляющие; энцефалопатия неизвестной этиологии, которая развивалась на протяжении 7 дней после введения любой вакцины, содержащей коклюшный компонент (цельноклеточный или ацеллюлярный). При таких условиях вакцинацию против коклюша следует прекратить и курс вакцинации продолжать вакцинами против дифтерии, столбняка, гепатита В, полиомиелита и инвазивных заболеваний, вызванных Haemophilus influenzae тип b; прогрессирующее неврологическое расстройство или неконтролируемая эпилепсия. В этих случаях вакцину против коклюша не следует назначать этим лицам, пока не будет подобрана схема лечения, не стабилизируется состояние и пока польза в какой степени не превысит риск. Подобно другим вакцинам, введение Гексаксима™ лицам с острыми тяжелыми лихорадочными заболеваниями следует отложить. Особые указания: Иммунизацию следует отложить при наличии острого или инфекционного заболевания с умеренным или высоким повышением температуры тела. Незначительные проявления инфекционного заболевания и/или повышение температуры не являются причиной откладывания вакцинации. Перед вакцинацией необходимо ознакомиться с анамнезом пациента. Введение вакцины Гексаксим™ должно быть тщательно обосновано для лиц, имевших серьезную или тяжелую реакцию в течение 48 часов после предыдущего введения вакцины, содержащей такие же компоненты. Должны быть приняты все необходимые меры предосторожности для предотвращения аллергической или другой реакции. Решение о вакцинации с осторожностью, если после предыдущего введения коклюшной вакцины имелся место: температура ≥ 40 °C в течение 48 часов, не связанная с другой причиной; коллапс или шокоподобное состояние в течении 48 часов после вакцинации; продолжительный, неутихающий плач в течении 48 часов после вакцинации, продолжительностью 3 часа и больше; фебрильные или афебрильные судороги в течение 3-х дней после вакцинации. Иммуногенность может быть снижена у пациентов с иммунодефицитами и при лечении иммуносупрессивными препаратами (рекомендуется отложить проведение вакцинации до завершения такой терапии или заболевания). Вакцинация лиц с хроническим иммунодефицитом, таких как ВИЧ-инфекция, рекомендована, даже если иммунный ответ может быть снижен. Гексаксим™ может применяться у недоношенных детей. Следует учитывать потенциальный риск апноэ и необходимость респираторного мониторинга в течение 48-72 часов при применении у очень недоношенных детей (родившимся в срок ≤ 28 недель беременности). Благодаря большой пользе вакцинации в данной группе детей, вакцинацию не следует задерживать или откладывать. Лекарственные взаимодействия: Гексаксим™ можно применять одновременно с пневмококковой полисахаридной конъюгированной вакциной; вакцинами для профилактики кори, эпидемического паротита, краснухи, ротавирусной вакциной, менингококковой конъюгированной вакциной против серогруппы С или против серогрупп A, C, W-135 и Y; введения в разные участки тела. Гексаксим™ и вакцины против ветряной оспы не должны вводиться одновременно. Применение при беременности и в период лактации: не применяется. Побочные действия*: Очень часто: анорексия (потеря аппетита), плач, сонливость, рвота; болезненность, покраснение, отек в месте инъекции, раздражительность, повышение температуры тела ≥ 38,0 °C. Часто: необычный плач (длительный), диарея, уплотнения в месте инъекции. Форма выпуска: суспензия для инъекций по 0,5 мл (1 доза) в предварительно заполненных шприцах с 2-мя отдельными иглами №1 или 10 шприцев в упаковке или во флаконах № 10 в упаковке вместе с инструкцией по применению. Условия отпуска из аптек: По рецепту. Держатель РУ: Санофи Пастер С.А., Франция.

*Полную информацию Вы можете найти в утвержденной общей характеристике лекарственного препарата ГЕКСАКСИМ™/HEXAXIM™ от 10.08.2021 г. Регистрационное удостоверение: 10253/14/17/19/21 от 10.08.2021 г, действительно бессрочно.

MAT-BY-2100453-1.0-12/2021

ЛЕКАРСТВЕННЫЙ ПРЕПАРАТ. ПЕРЕД НАЗНАЧЕНИЕМ ОЗНАКОМЬТЕСЬ С ПОЛНОЙ ИНСТРУКЦИЕЙ ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ.

Реклама. Материал для специалистов здравоохранения. Имеются противопоказания и нежелательные реакции. Не применяется во время беременности.

Представительство АО «Sanofi-Aventis Groupe», Французская Республика, в Республике Беларусь,
220004, Минск, ул. Димитрова 5, офис 5/2. Тел. +375 17 203 33 11

SANOFI PASTEUR

Негормональная терапия

1 таблетка в сутки

Симидона

Негормональная терапия **климактерического синдрома**

- Безопасная альтернатива МГТ*[2,4,5]
- Вазомоторные, психоэмоциональные и вегетативные нарушения[2,3]
- Индивидуальный подбор дозировки[2,3]
- Способствует сохранению метаболических показателей[6]

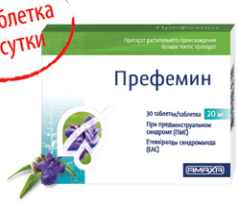
Состав 6,5 мг / 13 мг нативного экстракта корневищ Цимицифуги (42,25 / 84,5 мг сухого вещества)

Способ применения: 1 таб. один раз в день в течение минимум 6 недель[1]. Рекомендуемое долгосрочное использование

cimidona-amaxa.com

[1] Инструкция по применению Симидона.
[2] Shellenberg Ret al. (2013) Dose-Dependent Effects of the Cimicifuga racemosa Extract Ze 450 in the Treatment of Climateric Complaints: A Randomized, Placebo-Controlled Study. Evidence-based complementary and alternative medicine Epub 2012 Dec 23. [3] Lopatka et al. (2007) Die Traubensilberkerze in der Behandlung menopausaler Beschwerden- Ergebnisse einer Therapiebeobachtung mit cimifemin®uno. Medizin for die Frau. Journal for Menopause 02/2007. [4] Viereck V et al. (2005) Black cohosh: just another phytoestrogen? Trends in endocrinology and metabolism. 16(5):214-221. [5] Garita-Hernandez M (2007) The growth inhibitory activity of the Cimicifuga racemosa extract Ze 450 is mediated through estrogen and progesterone receptors-independent pathways. Planta medica. 72(4):317-323. Регистрационное удостоверение Симидона уно: № 10675/18/19 от 03.12.2018 г., Симидона форте: № 10676/18 от 03.12.2018 г. [6] Monocentric retrospective cohort study (CIMBOUC), Stute P., Ost L., Butikofer L., Bern, 2009-2016. *Менопаузальная гормональная терапия

1 таблетка в сутки



Префемин

Негормональная терапия **нарушений менструальной функции**

- Снижение выработки пролактина[1]
- При нарушениях менструального цикла[2,3]
- При мастодинии и масталгии[2,3]
- При дисфункциональных кровотечениях[6]
- При предменструальном синдроме[6]

Состав 20 мг нативного экстракта Прутняка обыкновенного (180 мг сухого вещества)

Способ применения: 1 таб. один раз в день, минимальный курс лечения 3 месяца[1]

prefemin-amaxa.com

[1] Инструкция по применению Префемин.
[2] Schellenberg R (2001) Treatment for the premenstrual syndrome with agnus-castus fruit extract: prospective, randomised, placebo controlled study. BMJ 322(7279):134-137. [3] Shellenberg R (2012) Dose-dependent efficacy of Vitex agnus-castus extract Ze 440 in petients suffering from premenstrual syndrome. Phytomedicine 19(14):1325-31. [4] Falch B S et al. (2003) Die Behandlung des pramenstruellen Syndroms (PMS). Eine Therapiebeobachtung mit dem Vitex agnus-castus-Extrakt Ze 440. Schweizerische Medizinische Zeitschrift fur Phytotherapie 3(2). [5] Berger D (2000) Efficacy of Vitex agnus-castus L. extract Ze 440 in patients with premenstrual syndrome (PMS). Arch Gynecol Obstet 264:150-153. [6] Eltbogen R (2015) Vitex agnus-castus Extract (Ze 440) Improves Symptoms in Women with Menstrual Cycle Irregularities. Journal fur Gynakologische Endokrinologie 2015; 25 (2): 10-15.
Регистрационное удостоверение Префемин: № 10646/18 от 30.05.2018 г.

РЕКЛАМА ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ.
Имеются противопоказания и нежелательные реакции.
Не рекомендуется применять во время беременности.

AMAXA

Оригинальные исследования

Прибушеня О.В., Головатая Е.И., Наумчик И.В.
Современный взгляд на синдром Дауна и итоги пренатального скрининга в Республике Беларусь 10

Головатая Е.И., Прибушеня О.В.,
Профессия генетического консультанта: становление и современные тенденции развития 20

Венчикова Н.А., Ершова-Павлова А.А., Новикова И.В., Лазаревич А.А., Наумчик И.В.
Современный подход к пренатальной ультразвуковой диагностике аномалий развития орофациальной области.....29

Главацкая Е.Н., Прибушеня О.В., Наумчик И.В.
Возможности использования микроаномалий развития лица плода для пренатальной диагностики генетических синдромов.....38

Головатая Е.И., Голубева С.В., Мотюк И.Н.
Легко ли поставить цитогенетический диагноз? Примеры двух клинических случаев с мозаицизмом по 18-й хромосоме.....48

Гусина А.А., Гусина Н.Б., Наумчик И.В., Румянцева Н.В., Кулак В.Д., Мотюк И.Н., Будейко Е.С., Мясников С.О., Криницкая К.А., Сталыбко А.С.
Молекулярно-генетическая характеристика муколипидозов II/III альфа/бета в Республике Беларусь.....57

Демидчик В.Ю., Шелкович С.Е., Прибушеня О.В., Дусь И.Л., Ринкевич Е.П.
Периконцепционное медико-генетическое консультирование и первый опыт проведения вспомогательных репродуктивных технологий у пациентов с впервые выявленным раком молочной железы и нереализованной репродуктивной функцией.....67

Зобикова О.Л., Прибушеня О.В., Бучель Ю.Ю., Тарлецкая О.А., Куренева О.М.
Использование пренатальной магнитно-резонансной томографии в диагностике аномалий развития структур конечного мозга 72

Лазаревич А.А.
Синдром расщепления хорды в первом триместре беременности.....83

Прибушеня О.В., Зобикова О.Л., Главацкая Е.Н.
Дихориальная диамниотическая двойня с синдромом Дауна и анофтальмом у обоих плодов 89

Медведева Н.Н., Прибушеня О.В.
Генетически обусловленная низкорослость в практике акушера-гинеколога.....95

Ринкевич Е.П., Хурс О.М., Прибушеня О.В.
Нарушение формирования пола 46,XY. Алгоритм обследования и лечения..... 102

Юркевич Т.Ю., Прибушеня О.В., Гасич Е.Л., Ринкевич Е.П.
Диагностика наследственной и врожденной патологии у плодов и новорожденных от женщин, перенесших инфекцию COVID-19 в I и II триместрах беременности..... 109

Практикующему врачу

Пересада О.А., Зновец Т.В., Шиптенко И.Л., Котова Г.С., Милюк Н.С., Юркевич М.В., Шереметьева Л.З., Соколовская М.Н.
Использование препарата Хофитол в комплексном лечении пиелонефрита у беременных 120

Гутикова Л.В., Давиде Карати
Рациональная терапия бактериального вагиноза у беременных перед родами для снижения частоты родового травматизма..... 132

Грудницкая Е.Н., Поддубный А.А., Порфенович Н.В.
Префемин – эффективное негормональное лечение менструальной дисфункции 140

IN THE ISSUE

Original Research

Pribushenya A., Golovataya E., Naumchik I.
Current View on Down Syndrome and the Results of Prenatal Screening in the Republic of Belarus 11

Golovataya E., Pribushenya A.
Profession of a Genetic Consultant: Formation and Modern Development Trends 21

Venchikova N., Ershova-Pavlova A., Novikova I., Lazarevich A., Naumchik I.
Modern Approach to Prenatal Ultrasound Diagnosis of Developmental Anomalies of the Orophacial Region 30

Glavatskaya E., Pribushenya O., Naumchik I.
Possibilities of Using Microanomalies of Fetal Facial Development for Prenatal Diagnosis of Genetic Syndromes 38

Golovataya E., Holubeva S., Matsiuk I.
Is It Easy to Supply a Cytogenetic Diagnosis? Examples of Two Clinical Cases with Mosaicism on the 18th Chromosome 49

Gusina A., Gusina N., Naumchik I., Rumiantsava N., Kulak V., Motyuk I., Budzeika E., Miasnikov S., Krinitskaya K., Stalybko A.
Molecular Characterization of Mucolipidosis II/III A/B in the Republic of Belarus 58

Demidchik V., Shelkovich S., Pribushenya O., Dus I., Rinkevich E.
Periconceptional Genetic Counseling and the First Experience of Assisted Reproductive Technologies in Patients, which Diagnosed Breast Cancer with Unrealized Reproductive Function 68

Zobikova O., Pribushenya O., Buchel Y., Tarletskaya O., Kureneva O.
Prenatal Magnetic Resonance Imaging in the Diagnosis of Malformation Forebrain 73

Lazarevich A.
Split Notochord Syndrome in the First Trimester of Pregnancy 84

Pribushenya O., Zobikova O., Glavatskaya E.
Dichorionic Diamniotic Twin with Down Syndrome and Anoftalm in Both Fetuses 89

Medvedeva N., Pribushenya O.
Genetically Determined Short Stature in the Practice of an Obstetrician-Gynecologist 95

Rinkevich E., Khurs O., Pribushenya O.
46,XY Disoder of Sex Development. Algorithm of Genetic Diagnosis and Management 103

Yurkevich T., Pribushenya O., Gasich E., Rinkevich E.
Features of the Course of Pregnancy and Childbirth in Women with COVID-19 Infection in the First and Second Trimesters of Pregnancy 110

For the Practitioner

Peresada O., Znovets T., Shiptenko I., Kotova G., Miliuk N., Yurkevich M., Sheremetyeva L., Sokolovskaya M.
The Use of Chophytol in the Complex Treatment of Pyelonephritis in Pregnant Women 120

Gutikova L., Davide Carati
Rational Therapy of Bacterial Vaginosis in Pregnant Women before Childbirth to Reduce of the Frequency of Birth Injuries 133

Grudnitskaya E., Poddubny A., Porfenovich N.
Prefemin is an Effective Non-Hormonal Treatment of Menstrual Dysfunction 140

НА ПЕРВУЮ | НА СЛЕДУЮЩУЮ | НА ПРЕДЫДУЩУЮ | К СОДЕРЖАНИЮ

ИХ ЖИЗНЬ, ВАША ЗАБОТА, НАША ПОДДЕРЖКА

Адасель®

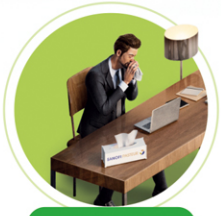
Вакцина для профилактики дифтерии (с уменьшенным содержанием антигена), столбняка и коклюша (бесклеточная), адсорбированная

3-В-1 ДЛЯ БУСТЕРНОЙ ВАКЦИНАЦИИ

Вакцинация на протяжении жизни так же важна, как в детстве.
Иммунитет против столбняка, дифтерии и коклюша со временем постепенно ослабевает, что повышает для любого человека риск заболеть. Вот почему для ревакцинации против этих инфекций была разработана вакцина **Адасель**® с уменьшенным содержанием антигена дифтерии и бесклеточным коклюшным компонентом (АбкдС). **Адасель**® помогает усилить иммунитет против 3-х инфекций у детей с 4-х лет и взрослых.[1]
Санофи Пастер разрабатывает, совершенствует и производит вакцины на протяжении десятилетий, тем самым поддерживая врачей во всем мире в их повседневной практике. Давайте объединим усилия в защите пациентов на протяжении их жизни!

ДЕТИ

ПОДРОСТКИ



ВЗРОСЛЫЕ

БЕРЕМЕННЫЕ ЖЕНЩИНЫ

Адасель® показан для пассивной защиты детей первых месяцев жизни от коклюша за счет иммунизации беременных женщин во 2-ом или 3-ем триместре.

Адасель®

- **Высокая иммуногенность:** 94–100% пациентов через 1 месяц после вакцинации достигли серо-протекции **против дифтерии***, 100% **против столбняка**, 82,7–94,9% **против коклюша**[*1,2]
- **Хороший профиль переносимости** у детей с 4-х лет и взрослых[** 1]
- **Более 20 лет опыта применения:** более 210 миллионов доз использовано по всему миру[3]
- **Удобно применять в ежедневной практике:** «3-в-1», можно вводить с вакциной против гриппа[***1]

*Доля пациентов (%), достигших через 1 месяц серопротекции (≥ 0.1 МЕ/мл) против дифтерии и столбняка. Коклюш: для подростков и взрослых ответ на ревакцинацию определяется как 2-х кратное увеличение концентрации антител против коклюша у лиц с высоким содержанием антител перед ревакцинацией, и 4-х кратное увеличение у лиц с низкой концентрацией антител перед вакцинацией.

** Полную информацию Вы можете найти в утвержденной общей характеристике лекарственного препарата Адасель® от 23.09.2021 г.

***В разные участки тела

1. Общая характеристика по применению лекарственного препарата Адасель® от 23.09.2021; 2.Td506. Adacel Product Monograph, 2012: 23-32; 3. Sanofi Pasteur data on file. Обновлено в марте, 2019

АДАСЕЛЬ®; общая характеристика лекарственного препарата. Торговое название препарата: Адасель®. Международное непатентованное название: Вакцина для профилактики дифтерии (с уменьшенным содержанием антигена), столбняка и коклюша (с уменьшенным содержанием антигена, бесклеточная), комбинированная, адсорбированная. Состав: Активные вещества: одна доза (0,5 мл) содержит: столбнячный анатоксин, адсорбированный 5 Lf (более 20 МЕ); дифтерийный анатоксин, адсорбированный 2 Lf (более 2 МЕ); бесклеточная коклюшная вакцина, содержащая коклюшный анатоксин адсорбированный 2,5 мкг; филаментозный гемагглютинин, адсорбированный 5 мкг; агглютиногены фимбрий типов 2 и 3 (ФИМ), адсорбированные 5 мкг; пертактин адсорбированный 3 мкг. Показания к применению: Активная иммунизация путем ревакцинации лиц в возрасте от 4-х лет и старше для профилактики столбняка, дифтерии, коклюша. Пассивная защита детей от коклюша в период младенчества за счет иммунизации беременных женщин. Способ применения и дозы: Вакцину в дозе 0,5 мл вводят внутримышечно в дельтовидную мышцу плеча. Ревакцинация проводится путем однократного введения дозы (0.5 мл) для всех указанных возрастных групп. Введение вакцины Адасель® не противопоказано лицам с незавершенной первичной серией иммунизации или отсутствием в анамнезе информации о ранее проведенной вакцинации. Ответ на ревакцинацию будет наблюдаться только у лиц, которым была проведена первичная серия иммунизации, или перенесших заболевание. Вакцину Адасель® используют для ревакцинации с целью повышения иммунитета против дифтерии, столбняка и коклюша каждые 5-10 лет; для лечения пациентов с травмами, имеющими риск столбняка, с одновременным назначением противостолбнячного иммуноглобулина или без него; беременным женщинам во втором или третьем триместре беременности для обеспечения пассивной защиты детей от коклюша. Противопоказания: Реакция гиперчувствительности в анамнезе, развившаяся на введение вакцин против дифтерии, столбняка, коклюша; на любой другой компонент вакцины; на любое вещество, которое может присутствовать в неопределенных следовых количествах в результате процесса производства. Не следует назначать лицам, у которых развилась энцефалопатия неизвестной этиологии в течение 7 дней после иммунизации вакциной, содержащей коклюшный компонент. Как и в случае с другими вакцинами, применение Адасель® следует отложить у лиц с острым заболеванием, сопровождающимся высокой температурой. Наличие инфекционного заболевания, протекающего в легкой форме, не является противопоказанием к введению вакцины. Особые указания: требуется анализ анамнеза: гиперчувствительность к вакцине или к вакцине с аналогичными компонентами, анамнез предыдущей иммунизации, наличие противопоказаний к иммунизации, нежелательной реакции после предыдущей дозы вакцины. Обморок может возникать после введения или даже перед введением инъекционных вакцин, в том числе Адасель®. Как и любая вакцина, вакцина Адасель® может не защищать 100% вакцинированных. При остром заболевании или лихорадке вакцинацию следует отложить. Заболевание с субфебрильной температурой тела обычно не должно являться причиной откладывания вакцинации. У лиц с нарушением свертываемости крови (например, с гемофилией или тромбоцитопенией), находящихся на антикоагулянтной терапии внутримышечные инъекции проводить не следует, кроме случаев, когда польза от введения вакцины Адасель® превышает риск. Реакции гиперчувствительности к любому компоненту вакцины могут возникать после введения Адасель®. У пациентов со сниженным иммунитетом (заболевание или иммуносупрессивная терапия), ожидаемый иммунный ответ может быть не достигнут. При возможности, вакцинацию следует отложить до окончания иммуносупрессивной терапии. Вакцинацию пациентов с хроническими иммунодефицитными состояниями (например, у пациентов с ВИЧ-инфекцией, следует проводить даже в случае сниженного иммунного ответа). Адасель® не следует вводить лицам с прогрессирующими или нестабильными неврологическими расстройствами, неконтролируемой эпилепсией или прогрессирующей энцефалопатией, пока не будет определена схема лечения, достигнута стабилизация состояния, и польза от введения препарата будет превышать риск. Если синдром Гийена-Барре развивается в течение 6 недель после введения вакцины, содержащей столбнячный анатоксин, решение о вакцинации должно быть принято после оценки потенциальной пользы и возможного риска. Лекарственные взаимодействия: Адасель® можно вводить одновременно (разными шприцами, в разные участки тела) с инактивированной противогриппозной вакциной, вакциной для профилактики гепатита В, папилломавируса, четырехвалентной полисахаридной конъюгированной менингококковой вакциной (A, C, Y и W-135), вакциной для профилактики полиомиелита инактивированной, вакциной для профилактики полиомиелита пероральной. Иммуносупрессивная терапия, включая лучевую терапию, применение антиметаболитов, алкилирующих препаратов, цитотоксических препаратов и глюкокортикостероидов (в дозах выше терапевтических), может снижать иммунный ответ на вакцину. Применение при беременности и в период лактации: Адасель® показан в период беременности для пассивной иммунизации детей от коклюша в период раннего младенчества. В период лактации эффект Адасель® не оценивался; следует оценивать риски и пользу от вакцинации. Побочные действия*: Очень часто: анорексия, головная боль, диарея, тошнота, боль в теле или мышечная слабость, боли или отеки в области суставов, миалгия, болезненность, отек, покраснение в месте инъекции, повышенная утомляемость, озноб, недомогание. Часто: тошнота, рвота, кожная сыпь, увеличение подмышечных лимфатических узлов, озноб, лихорадка. Форма выпуска: По 0,5 мл/доза во флаконе №1 или 5 в упаковке вместе с инструкцией по применению. Условия отпуска из аптек: По рецепту. Держатель РУ: Санофи Пастер Лимитед, Канада.

*Полную информацию Вы можете найти в утвержденной общей характеристике лекарственного препарата Адасель® от 23.09.2021 г. Регистрационное удостоверение: 10435/15/19/20 от 04.06.2020 г., действительно бессрочно.

MAT-BY-2100401-1.0-12/2021

ЛЕКАРСТВЕННЫЙ ПРЕПАРАТ. ПЕРЕД НАЗНАЧЕНИЕМ ОЗНАКОМЬТЕСЬ С ПОЛНОЙ ИНСТРУКЦИЕЙ ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ.

Реклама. Материал для специалистов здравоохранения. Имеются противопоказания и нежелательные реакции. Может применяться во время беременности.

**Представительство АО «Sanofi-Aventis Groupe», Французская Республика, в Республике Беларусь,
220004, Минск, ул. Димитрова 5, офис 5/2. Тел. +375 17 203 33 11**

SANOFI PASTEUR

МАГНЕРОТ®

МАГНИЙ+ОРОТОВАЯ КИСЛОТА

WÖRWAG PHARMA

Больше, чем магний

МАГНИЙ:

- Регуляция процессов возбуждения/торможения в нервной системе
- Регуляция мышечного тонуса, процессов сокращения и расслабления мышц
- Нормализация функций сердечно-сосудистой системы

ОРОТОВАЯ КИСЛОТА:

- Улучшение белкового и энергетического обмена
- Оптимизация переносимости гипоксии
- Кардио- и гепатопротектор

Сферы применения*

кардиология

неврология

акушерство и гинекология

спортивная медицина

Схема приема:
по 2 таблетки 3 раза в день – 7 дней, затем – по 1 таблетке 2-3 раза в день;
при судорогах икроножных мышц: по 2-3 таблетки вечером

*при симптомах дефицита магния

Таблетки №20, №50

Представительство компании «Вёрваг Фарма ГмбХ и Ко. КГ» (Германия) в Республике Беларусь:
220004, г. Минск, ул. Раковская, д. 12, офис 201, тел./факс: (017) 203-59-42, (017) 203-07-51

РЕКЛАМА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА.

Имеются противопоказания и нежелательные реакции. Магнерот может применяться в терапевтических дозах при соответствующих показаниях во время беременности.

Уважаемые коллеги, друзья!

Одна из главных задач демографической политики в Республике Беларусь – укрепление здоровья населения, минимизация заболеваемости, формирование в обществе здорового образа жизни. Сегодня акушерство, гинекология и перинатология не только в нашей стране, но и во всем мире являются высокотехнологичными специальностями. Поэтому не случайно мы являемся свидетелями стремительного развития медицинской науки и практики за счет новых достижений молекулярной биологии, генетики, фармакологии, информационных технологий. Эти достижения реализуются в принципиально новых диагностических и лечебных подходах, требующих высококвалифицированных специалистов.

Журнал «Репродуктивное здоровье. Восточная Европа» продолжит и в 2022 году обеспечивать информационную поддержку широкой аудитории специалистов в области репродуктивного здоровья населения стран ближнего и дальнего зарубежья. Усилия редакции и авторов не напрасны – в ноябре 2021 года экспертный совет принял важное решение о включении нашего журнала в перечень ведущих рецензируемых журналов авторитетной международной библиографической и реферативной базы данных Scopus. Несомненно, это позволит расширить нашу читательскую аудиторию, а также привлечь новых зарубежных авторов.

Искренне хочу пожелать всем вам в новом году успехов, плодотворной и содержательной работы, благополучия и здоровья!

Можейко Л.Ф.,
главный редактор в Беларуси,
председатель БНПОО «Ассоциация акушеров-гинекологов и неонатологов», зав. кафедрой акушерства и гинекологии УО «Белорусский государственный медицинский университет»,
д. м. н., профессор

**Памяти учителя, члена-корреспондента НАНБ и РАН,
доктора медицинских наук, профессора Геннадия Ильича Лазюка
посвящается**

Уважаемые коллеги!

Медицинская генетика изучает роль наследственности в патологии человека, закономерности передачи от поколения к поколению наследственных болезней, разрабатывает методы диагностики, лечения и профилактики наследственной патологии, включая болезни с наследственной предрасположенностью.

В начале XXI века человечество впервые приобрело знания о достоверной последовательности собственной ДНК. Установлен перечень генов, идет кропотливая ежедневная работа по идентификации и описанию мутаций и полиморфных вариантов в ДНК-последовательности и количестве копий. Быстро накапливаются базы данных, которые соотносятся с клиническими проявлениями различных болезней и предрасположенностью к ним. С такими знаниями приходят огромные возможности, а также большие обязанности и ответственность.

Появились такие разделы медицинской генетики, как генетика репродукции, изучающая особенности образования гамет и эмбрионов на ранних стадиях развития с использованием генетических методов, фармакогенетика – анализирует генетические факторы, управляющие распределением и метаболизмом лекарств в организме, генетика поведения – изучает наследственные факторы, определяющие поведение больных и здоровых людей и др.

Главной целью медицинской генетики является определение предсказательного значения генотипа, то есть оценка возможности использования генетической информации для диагностики и лечения болезней человека.

В основе работы медицинской генетики лежит медико-генетическое консультирование – важная область клинической генетики, связанная с постановкой диагноза, оценкой риска и предполагающая общение с пациентом. Медико-генетическое консультирование – это процесс, в результате которого пациенты или их родственники с риском наследственного или предположительно наследственного заболевания получают сведения о последствиях данного заболевания, вероятности его развития и наследования, а также о способах его предупреждения и лечения.

В настоящее время медицинская генетика стала мультидисциплинарной областью знаний. Генетические исследования проводятся в неврологии, онкологии, психиатрии, кардиологии и многих других специальностях. Полученные молекулярно-генетические и цитогенетические данные требуют оценки, осмысления и профессионального изложения пациенту и членам его семьи. Многие специальности сегодня нуждаются в подготовке молодых креативных кадров, специалистов-генетиков.

Научные публикации данного номера охватывают широкий спектр вопросов в разных медицинских областях и включают онкологию, офтальмологию, акушерство и гинекологию, наследственные болезни.

Завершить вступительное слово хочется словами профессора Р.Л. Ньюссбаума: «Генетика в медицине – знание не ради знания самого по себе, а ради улучшения здоровья, облегчения страданий и повышения человеческого достоинства».

Прибушеня О.В.,
доктор медицинских наук, доцент

DOI: https://doi.org/10.34883/PI.2022.12.1.001
УДК 616.714-007.125-07-053.1(476)

Прибушеня О.В.[1, 2] ✉, Головатая Е.И.[1, 2], Наумчик И.В.[1]
[1] Республиканский научно-практический центр «Мать и дитя», Минск, Беларусь
[2] Белорусская медицинская академия последипломного образования, Минск, Беларусь

Современный взгляд на синдром Дауна и итоги пренатального скрининга в Республике Беларусь

Вклад авторов: концепция, дизайн исследования, сбор материала, обработка, написание текста – Прибушеня О.В.; сбор материала – Головатая Е.И.; редактирование – Наумчик И.В.
Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Подана: 22.10.2021
Принята: 31.01.2022
Контакты: pribushenya@yandex.ru

Резюме

Представлен анализ частоты синдрома Дауна у новорожденных и среди всех зарегистрированных в белорусском регистре случаев врожденных пороков развития за период с 1990 по 2020 г. В целом динамика частоты синдрома Дауна среди живорожденных за период 2006–2020 гг. остается устойчивой 0,45–0,6‰, что связано с внедрением пренатального скрининга на выявление синдрома Дауна. При этом частота всех зарегистрированных случаев неуклонно росла и за последние 15 лет увеличилась почти в 2 раза, что связано с увеличением возраста матерей. В 2020 г. комбинированный скрининг выполнен в 71% случаев среди всех беременных в Республике Беларусь. Чувствительность скрининга составила 86%, в группе высокого риска – 3,3%. Беременные старше 35 лет составили 17%. Всего в рамках пренатального обследования за год выявлено 330 случаев хромосомных болезней, из них синдром Дауна – 158. Эффективность инвазивных пренатальных процедур составила 1:12 по хромосомным болезням и 1:24 по синдрому Дауна. При анализе причин рождения детей с синдромом Дауна установлено, что 24 (46%) женщины отказались от обследования (от проведения скрининга и/или от проведения инвазивной пренатальной диагностики), 6 – не состояли на учете, 4 – отказались от прерывания беременности по медико-генетическим показаниям при установленном диагнозе синдрома Дауна, а 18 (35%) – не попали в группу высокого риска. Таким образом, в подавляющем большинстве случаев беременные женщины отказались от обследования или от прерывания беременности с уже установленным диагнозом.

Ключевые слова: синдром Дауна, хромосомная болезнь, пренатальный скрининг, инвазивная пренатальная диагностика, частота

Pribushenya A.[1, 2] ✉, Golovataya E.[1, 2], Naumchik I.[1]
[1] Republican Scientific and Practical Centre "Mother and Child", Minsk, Belarus
[2] Belarusian Medical Academy of Postgraduate Education, Minsk, Belarus

Current View on Down Syndrome and the Results of Prenatal Screening in the Republic of Belarus

Authors' contribution: research concept and design, material collection, processing, writing text – Pribushenya O.; editing, material collection – Golovataya E.; editing text – Naumchik I.
Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Submitted: 22.10.2021
Accepted: 31.01.2022
Contacts: pribushenya@yandex.ru

Abstract

We present analysis of the frequencies of Down syndrome in newborns and among all cases of congenital malformations registered in the Belarusian register for the period from 1990 to 2020. In general, the dynamics of DS frequencies among live births for the period 2006–2020. remains stable 0.45–0.6‰, which is associated with the introduction of prenatal screening to detect Down syndrome. At the same time, the frequency of all registered cases has been steadily increasing and has almost doubled over the past 15 years, which is associated with an increase in the age of mothers. In 2020, combined screening was performed for 71% of all pregnant women in the Republic of Belarus. The screening sensitivity was 86%, with the high-risk group being 3.3%. Pregnant women over 35 years old accounted for 17%. In total, 330 cases of chromosomal diseases were identified within the framework of prenatal examination per year, of which Down's syndrome – 158. The effectiveness of invasive prenatal procedures was 1:12 for chromosomal diseases and 1:24 for Down's syndrome. When analyzing the reasons for the birth of children with Down syndrome, it was found that 24 (46%) women refused to be examined (from screening and/or from conducting invasive prenatal diagnostics), 6 – were not registered, 4 – refused to terminate their pregnancy due to medical genetic indications with established Down syndrome and 18 (35%) did not fall into the high-risk group. Thus, in the overwhelming majority of cases, a pregnant woman refused to be examined or to terminate a pregnancy with an already established diagnosis.
Keywords: Down syndrome, chromosomal disease, prenatal screening, invasive prenatal diagnosis, prevalence

■ ВВЕДЕНИЕ

Синдром Дауна (СД) – наиболее частая форма трисомии хромосом человека, выделенная в самостоятельную нозологическую единицу английским врачом John Langdon Down в 1866 г. под названием «монголоидная идиотия».

Частота СД колеблется от 1 до 2 случаев на 1000 новорожденных, в основном в зависимости от демографических характеристик исследуемой популяции. В Республике Беларусь ежегодно регистрируется около 200 случаев СД у детей и плодов, и

НА ПЕРВУЮ | НА СЛЕДУЮЩУЮ | НА ПРЕДЫДУЩУЮ | К СОДЕРЖАНИЮ

частота среди всех зарегистрированных составляет 1:400–500 и 1:1730–2050 среди новорожденных [1].

СД – комплекс множественных врожденных пороков развития (МВПР), характеризующийся черепно-лицевыми дисморфиями, аномалиями сердечно-сосудистой системы и др. СД относится к группе нелетальных состояний, что делает актуальным профилактические мероприятия по предотвращению рождения детей с этой патологией. Пренатальный диагноз устанавливается путем комплекса исследований, основные из которых пренатальный комбинированный скрининг, тотальные ультразвуковые (УЗИ) и селективные цитогенетические исследования. Биохимические и ультразвуковые исследования позволяют только заподозрить хромосомную болезнь (ХБ), то есть выделить беременных группы высокого риска. Постановка диагноза возможна при проведении инвазивной пренатальной диагностики.

СД может быть диагностирован при цитогенетическом анализе клеток биоптата ворсин хориона (БВХ) и клеток амниотической жидкости в группах высокого риска. Существует два цитогенетических варианта СД: трисомный и транслокационный, соотношение между ними составляет примерно 93:6. В 0,9% случаев встречаются мозаичные формы. Фенотипические проявления всех форм синдрома одинаковы.

■ МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Обзор литературы выполнялся в поисковых системах PubMed с использованием ключевых слов «синдром Дауна», «трисомия 21».

УЗИ проводилось в сроке 10–13 недель на сканерах Voluson 730(GE) с использованием трансабдоминального конвексного (5 МГц) и трансвагинального (7 МГц) датчиков.

Цитогенетические и биохимические анализы выполнялись генетической лабораторией Республиканского научно-практического центра (РНПЦ) «Мать и дитя» (Минск) и областными медико-генетическими центрами. Для расчета комбинированного риска первого триметра нами использовалась оригинальная компьютерная программа, написанная в конце 90-х гг. при участии Cuckle H.S. [2]. С 2015 г. расчет риска в областных медико-генетических центрах выполнялся с использованием программ «Life Cicle», за исключением Гродненской области, использующей программу Astraia. Учитывались следующие параметры: возраст беременной, толщина воротникового пространства (ТВП), альфа-фетопротеин (АФП), β-цепь хорионического гонадотропина (β-ХГ), ассоциированный с беременностью белок А (PAPP-A). За границу риска по СД (cut off) в Беларуси принимается риск 1:360, что соответствует риску рождения ребенка с СД у женщины 35 лет. Оценка риска проводилась при КТР 38–80 мм (по таблицам Hadllok). Забор крови для биохимических исследований выполнялся в день УЗИ при КТР 38–70,4 мм. Риск рассчитывался в течение последующих 24 часов, и при попадании пациентки в группу риска она вызывалась для медико-генетического консультирования (МГК), в ходе которого предлагалось провести инвазивную пренатальную диагностику [2, 3].

Кариотипирование клеток амниотической жидкости проводилось методом стандартного кариотипирования с помощью дифференциального окрашивания (GTG-banding). Кариотип записывался в соответствии с правилами международной номенклатуры [4].

НА ПЕРВУЮ | НА СЛЕДУЮЩУЮ | НА ПРЕДЫДУЩУЮ | К СОДЕРЖАНИЮ

РЕЗУЛЬТАТЫ

Популяционные скринирующие программы в Республике Беларусь проводятся с 1990 г., и подходы к скринингу, в том числе смещение скрининга в первый триместр, значительно изменили популяционную частоту СД в нашей стране. Данная стратегия пренатального скрининга типична для многих стран Европы и Северной Америки [5].

По данным Белорусского национального регистра ВПР, популяционная частота СД среди новорожденных в г. Минске в 1980-х гг. составляла 1:830 (рис. 1). В 1990–1996 гг. при проведении биохимического скрининга второго триместра (АФП+ХГ) популяционная частота СД была 1:1030. При проведении скрининга первого триместра с компьютерным расчетом риска по результатам измерения ТВП и возраста беременной в период с 2000 по 2006 г. популяционная частота СД снизилась до 1:1190. При проведении комбинированного скрининга первого триместра популяционная частота СД среди новорожденных стала 1:2500 в 2009 г., в то время как частота выявления СД (рожденные + прерванные) составила 1:455 (рис. 1). За счет изменения подходов к формированию групп риска по хромосомным болезням (ХБ) частота пренатального выявления СД ко всем зарегистрированным случаям увеличилась на 33% за указанный период.

В последнее десятилетие ситуация по организации пренатальной диагностики СД претерпела значительные изменения на всей территории Республики Беларусь.

Пренатальная диагностика ХБ выполняется медико-генетической службой республики в составе областных подразделений. РНПЦ «Мать и дитя» проводит исследования для Минска и Минской области, а также городской родильный дом № 2 г. Минска выполняет комбинированный скрининг для закрепленного региона обслуживания. Внедрение комбинированного скрининга первого триместра на территории всей республики началось в 2014 г., проходило поэтапно, что было связано с административно-организационными особенностями в регионах и привело к постепенному увеличению охвата беременных всей страны (рис. 2).

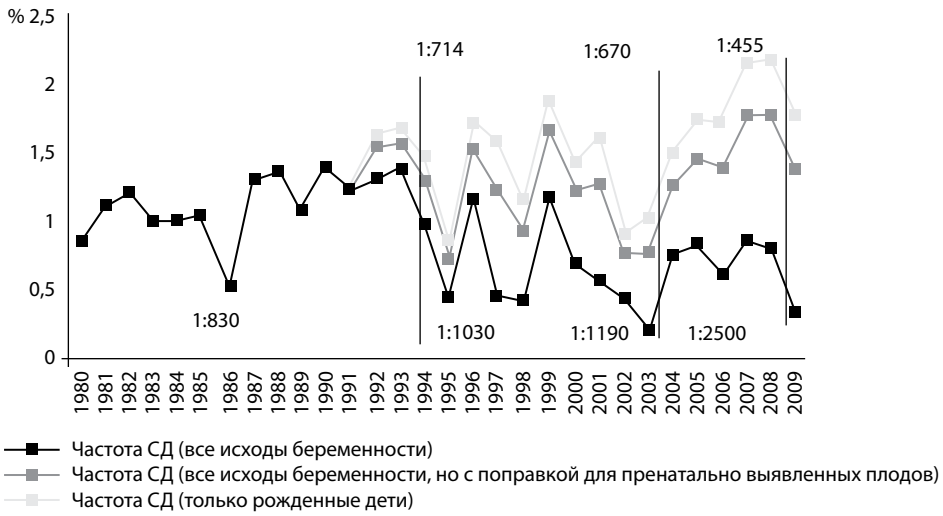


Рис. 1. Влияние пренатального скрининга на частоту СД в г. Минске с 1980 по 2009 г.
Fig. 1. Influence of prenatal screening on the incidence of DS in Minsk from 1980 to 2009

НА ПЕРВУЮ | НА СЛЕДУЮЩУЮ | НА ПРЕДЫДУЩУЮ | К СОДЕРЖАНИЮ

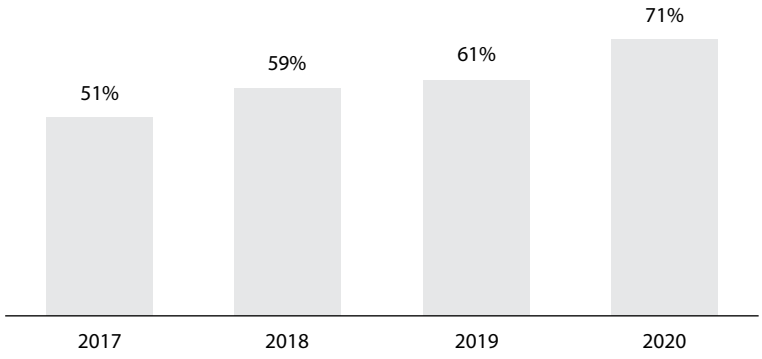


Рис. 2. Доля беременных, обследованных по программе комбинированного скрининга в Республике Беларусь (n=60 610)
Fig. 2. The proportion of pregnant women examined under the combined screening program in Belarus (n=60 610)

Как видно из рис. 2, в 2020 г. комбинированный скрининг выполнен 71% всех беременных в стране. Для оставшихся 29% проведен скрининг на выявление групп риска по ХБ с учетом ультразвуковых маркеров и возраста беременной женщины. Комбинированный скрининг на административном уровне в настоящее время не организован для пациенток Минской области (рис. 3).

Мы провели анализ результатов комбинированного скрининга 2020 г. Беременные в возрасте 35 лет и старше составили 17%. Группа высокого риска оказалась 3,3% (n=2015). Всего в группе риска выявлено 216 случаев ХБ у плода, из них СД – 86 наблюдений. Всего в группе исследования (n=60 610) зарегистрировано 99 случаев СД. В целом чувствительность скрининга составила 86% и разнилась в регионах республики (рис. 3).

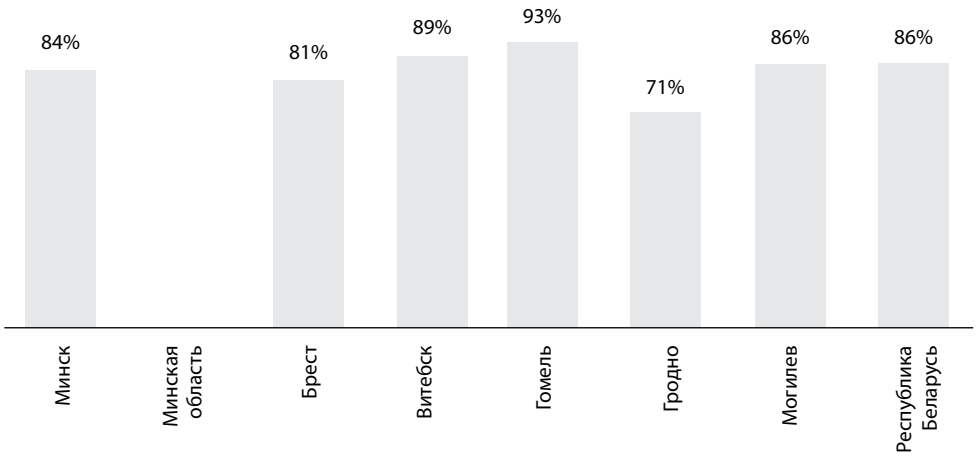


Рис. 3. Чувствительность комбинированного скрининга на выявление группы высокого риска по СД в регионах Республики Беларусь
Fig. 3. Sensitivity of combined screening to identify a high-risk group for DS in the regions of the Republic of Belarus

НА ПЕРВУЮ | НА СЛЕДУЮЩУЮ | НА ПРЕДЫДУЩУЮ | К СОДЕРЖАНИЮ

Как видно из рис. 3, самая высокая чувствительность комбинированного скрининга была в Гомельской области и составила 93%, самая низкая – 71% в Гродненской области. Между тем следует отметить, что во всех регионах, выполнявших комбинированный скрининг, достигнуты сравнимые с описанными в литературе результаты [6].

Всего за 2020 г. выполнено 3805 инвазивных процедур (амниоцентез и БВХ), что составляет 4,6% от завершивших беременность. Из них 286 (7,5%) процедур выполнено в первом триместре беременности. Показания к проведению инвазивной пренатальной диагностики представлены на рис. 4.

Как видно из рис. 4, помимо комбинированного скрининга, по-прежнему часто, в 38% случаев, инвазивная процедура выполняется при возрасте беременной старше 35 лет. Врожденные пороки развития (ВПР) стали показанием для инвазивной пренатальной диагностики в 7% случаев. Выявлено 330 случаев ХБ, из них СД – 158. Эффективность процедур составила 1:12 по ХБ и 1:24 по СД.

Всего в 2020 г. в Белорусском регистре ВПР учтено 206 случаев СД, из них прервано 154, что составляет 74%. Родились 52 ребенка с СД. При анализе причин рождения детей с СД установлено, что 24 (46%) женщины отказались от обследования (от проведения скрининга и/или от проведения инвазивной пренатальной диагностики), 6 – не состояли на учете, 4 – отказались от прерывания беременности по медико-генетическим показаниям при установленном СД, 18 (35%) – не попали в группу высокого риска (рис. 5). Таким образом, в подавляющем большинстве случаев беременные женщины отказались от обследования или от прерывания беременности с уже установленным диагнозом. Можно говорить, что все эти случаи были условно предотвратимы. Возможно, при повышении качества, кратности и продолжительности медико-генетического консультирования, а также консультирования и осмотров врачом – акушером-гинекологом по месту жительства семьи приняли бы иное репродуктивное решение.

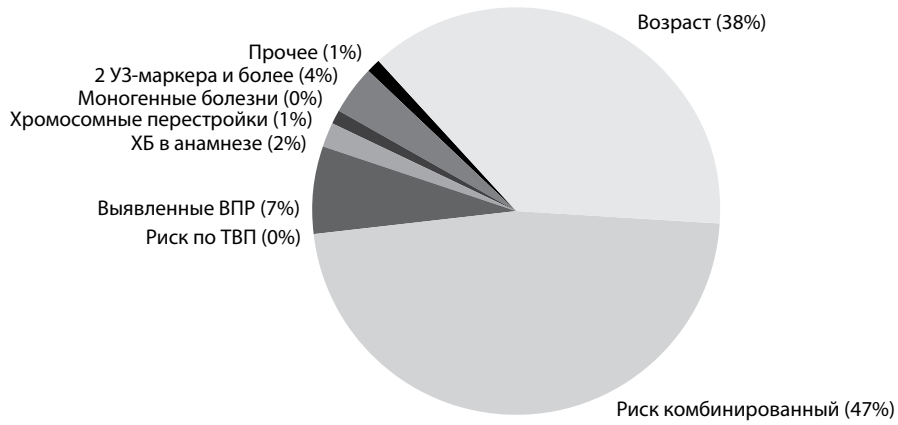


Рис. 4. Структура показаний для проведения инвазивной пренатальной диагностики в 2020 г. в Республике Беларусь
Fig. 4. Structure of indications for invasive prenatal diagnostics in 2020 in the Republic of Belarus

НА ПЕРВУЮ | НА СЛЕДУЮЩУЮ | НА ПРЕДЫДУЩУЮ | К СОДЕРЖАНИЮ

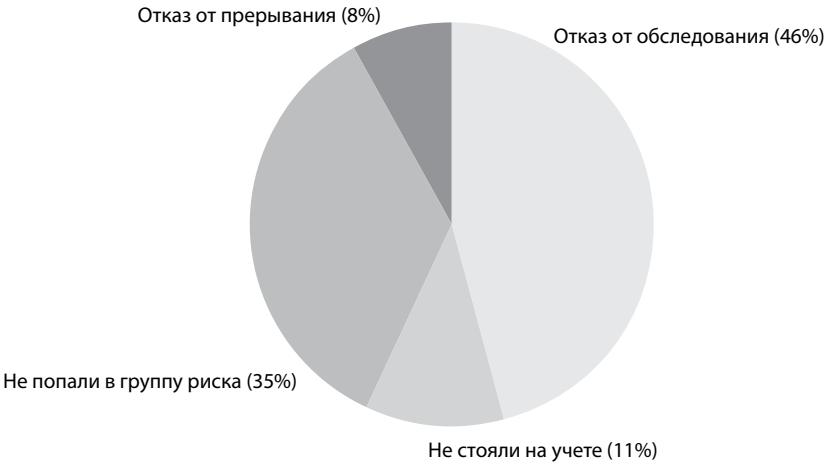


Рис. 5. Структура причин рождения детей с СД в Республике Беларусь в 2020 г.
Fig. 5. The structure of the reasons for the birth of children with DS in the Republic of Belarus in 2020

С учетом условно предотвратимых 26 случаев СД эффективность скрининга в рамках всей страны могла составить 84%, даже при отсутствии полного охвата беременных комбинированным скринингом. Мы считаем, что в работе с этой группой пациентов первичная беседа, проведенная врачом – акушером-гинекологом при постановке на учет, имеет принципиальное значение. Поскольку известно, что супружеские пары, которые хотят узнать о возможном заболевании плода, чаще используют полученную информацию для принятия репродуктивного решения, чем пары, которые направлены, но не всегда точно осведомлены о цели генетического обследования и консультирования. Большинство обратившихся за консультацией и имеющих низкий риск рождения больного потомства испытывают облегчение, услышав, что реальный риск намного меньше, чем ожидали.

В целом динамика частоты СД среди живорожденных за период 2006–2020 гг. остается устойчивой – 0,45–0,6‰, что согласуется с проведенными в Европе и Америке исследованиями. При этом частота всех зарегистрированных случаев неуклонно росла и за 15 лет увеличилась почти в 2 раза (рис. 6). На наш взгляд, это связано как с увеличением возраста матери, так и с улучшением пренатальной диагностики в нашей стране за указанный период. По этим показателям мы не отличаемся от стран Западной Европы. Провести оценку распространенности СД среди населения Республики Беларусь не представляется возможным в связи с отсутствием у нас информации об общей численности, половом и возрастном составе, заболеваемости, смертности у данной группы людей. Поэтому этот вопрос нуждается в дальнейшем исследовании и анализе.

■ ОБСУЖДЕНИЕ

По данным регистра EUROCAT, охватывающего 6,1 миллиона рождений в период с 1990 по 2009 г., общая частота СД на 10 000 рождений составила 22,0 (95% ДИ 21,7–22,4) и имела тенденцию к увеличению, что объясняется ростом среднего возраста

НА ПЕРВУЮ | НА СЛЕДУЮЩУЮ | НА ПРЕДЫДУЩУЮ | К СОДЕРЖАНИЮ

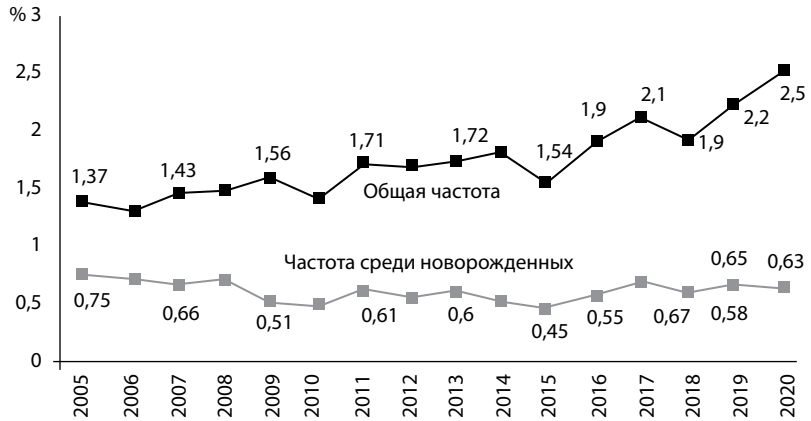


Рис. 6. Динамика частоты СД среди новорожденных и всех зарегистрированных за период 2005–2020 гг. в Республике Беларусь
Fig. 6. Dynamics of DS frequencies among newborns and all registered for the period 2005–2020 in the Republic of Belarus

матери и продолжительностью жизни людей с СД. Частота живорождений с СД составила 11,2 (95% ДИ 10,9–11,5) и оказалась стабильной в динамике времени, однако в зависимости от страны различалась в три раза. Все более широкое распространение с 1990 г. практики пренатального скрининга на выявление ХБ и прерывание беременности по медико-генетическим показаниям компенсировало увеличение возраста матери, что и привело к относительно стабильной распространенности трисомии 21 в европейской популяции. Успешная пренатальная диагностика ХБ в первом и втором триместрах беременности приводит к регистрации случаев СД, которые прежде были бы утеряны в связи с невынашиванием беременности, так как завершились бы самопроизвольным абортом. Было высказано предположение, что это, а также увеличение среднего возраста матери могут частично объяснить увеличение общего числа диагностированных случаев трисомии 21. Подобная тенденция подтверждается анализом частоты СД в нашей стране за последние 15 лет (рис. 6). Это также согласуется с результатами проведенных в Америке и Азии исследований, сообщающих о том, что частота трисомии 21 среди живорожденных не меняется в динамике времени, в то время как общая частота увеличивается в независимости от региона исследования. Например, в США в 1950 г. зарегистрировано ~50 000 человек с СД, что составляет 3,3:10 000 человек, а в 2013 г. ~212 000 (6,7:10 000 человек), и такое увеличение связано как с ростом населения, так и с повышением выживаемости детей с СД (рис. 7) [7].

При анализе распространенности СД среди населения стран Европы по состоянию на 2015 г. выявлено, что она составляет 4,9:10 000 человек. При этом в странах Восточной Европы – 3,3:10 000 человек, Западной Европы – 6,0:10 000. Однако все специалисты сходятся во мнении, что точная глобальная оценка не может быть выполнена до тех пор, пока в разных странах не будут созданы унифицированные регистры рождений людей с СД и не будет накоплено и доступно для анализа больше данных о выживаемости и заболеваемости пациентов с трисомией 21.

Gert de Graaf et al., 2021, в период с 2011 по 2015 г. в Европе провели оценку живорожденных детей с СД. Оказалось, что в среднем это 8031 человек в год, а с учетом прерывания беременности по генетическим показаниям количество новорожденных было бы около 17 331 ежегодно. По оценкам, снижение распространенности живорождений составило в среднем 54% и колебалось от 0% на Мальте до 83% в Испании. По данным авторов, по состоянию на 2015 г. в Европе проживает 417 000 человек с СД; без факультативного прерывания беременности плодов с СД было бы около 572 000 человек, что соответствует темпам сокращения населения на 27% [8]. Такая статистика может быть важным барометром тенденций пренатального тестирования СД в регионах, что позволит рационально распределять ресурсы внутри стран.

СД встречается во всех популяциях, но различия в возрасте матери при зачатии между странами и этническими группами влияют на количество живорождений. Доля рождений от матерей старшего возраста (старше 35 лет) в реестрах EUROCAT неуклонно увеличивалась с 13% в 1990 г. до 19% в 2009 г. [9].

Высказанные ранее выводы о частотах СД подтверждаются и последними публикациями, охватывающими период 25–35 лет. Так, исследования, проводимые с 1990-х гг. и продолжающиеся по настоящее время в регионах Англии и Уэльса, Словении, Австралии и странах – участницах EUROCAT, показали, что увеличение возраста матери уравновешивается использованием пренатального скрининга, что привело к стабильному или незначительному снижению распространенности СД у живорожденных. Так, в Южной Европе частота СД среди живорожденных за период 1980–2015 гг. сократилась почти вдвое. Напротив, в Нидерландах частота живорождений несколько увеличилась в период 1980–2000 гг., а затем начиная с 2005 г. снизилась. В США рост распространенности СД среди живорожденных начался в 1980-х гг. и стабилизировался после 2005 г. (рис. 7) [7].

Об открытии связи между дополнительной хромосомой 21 и фенотипом СД впервые было сообщено в 1959 г., что стало важной вехой в развитии пренатальной диагностики и медицинской генетики. Мышиные модели для изучения СД были впервые разработаны в 1990 г., а полная нуклеотидная последовательность длинного плеча HSA21 определена многонациональным консорциумом исследователей и

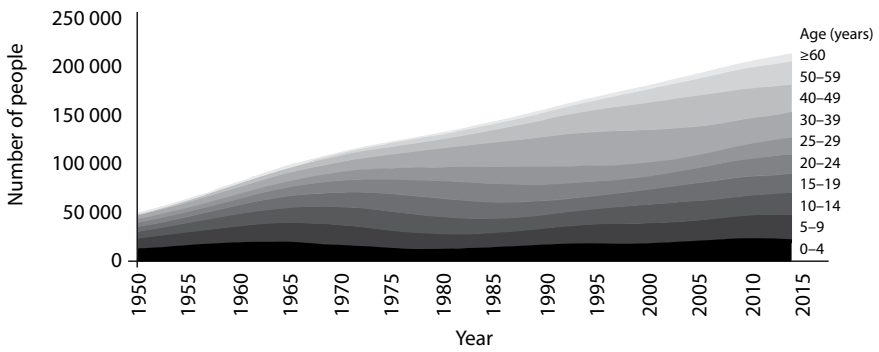


Рис. 7. Частота и возрастное распределение СД в США [7]
Fig. 7. Frequency and age distribution of DS in the USA [7]

опубликована в 2000 г. За последующие годы был достигнут существенный прогресс в понимании молекулярной патофизиологии различных фенотипических проявлений СД, которые в настоящее время считаются нарушением регуляции экспрессии генов.

■ ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В Республике Беларусь внедрены и широко используются методы скрининга для пренатального выявления СД, что позволило добиться чувствительности выявления СД 74% на территории всей страны. Как и во всех странах западной Европы увеличивается средний возраст матерей, что приводит к увеличению частоты всех зарегистрированных случаев СД при устойчивой распространенности среди живорожденных на уровне 0,45–0,6‰. Улучшается диагностика, лечение и качество жизни людей с СД. Однако остаются нерешенными многие научные и практические вопросы, включая понимание точного биологического механизма каждого фенотипического компонента СД; возможность применения современных подходов к лечению заболевания в целом и отдельных симптомов, включая когнитивную дисфункцию, интеграцию людей с СД в общество. Научные вопросы в исследовании СД являются чрезвычайно сложными, проводятся на животных моделях и направлены на выявление эффектов трехкратного повторения >200 протеинкодирующих генов на HSA21, не говоря уже о трехкратном повторении некодирующих генов и последующих косвенных эффектах этих изменений, что в будущем позволит разработать эффективное лечение СД.

■ ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Available at: http://minzdrav.gov.by/ru/static/numbers.
2. Tsukerman GL, Gusina NB, Cuckle HS: Maternal serum screening for down syndrome in the first trimester: Experience from belarus. *Prenatal diagnosis* 1999;19:499–504.
3. Tsukerman G, Pribushenya O, Krapiva G: First trimester screening of fetal structural anomalies in a general obstetric population: 12 International Conference on Prenatal Diagnosis and Therapy: Abstracts of the conf. *Budapest (Hungary)*, 2004, pp. 71.
4. Shaffer LG, McGowan-Jordan J, Schmid M (eds): Iscn 20013. An international system for human cytogenetics nomenclature, Basel, Karger, 2013, pp. 130.
5. Canick J. Prenatal screening for trisomy 21: Recent advances and guidelines. Clinical chemistry and laboratory medicine: CCLM / FESCC 2012;50:1003–1008.
6. S Kate Alldred, Yemisi Takwoingi, Boliang Guo, Mary Pennant, Jonathan J Deeks, James P Neilson, Alfirevic Z: First trimester ultrasound tests alone or in combination with first trimester serum tests for down's syndrome screening. *Cochrane Database Syst Rev* 2017;Mar 15;3(3):CD012600.
7. Stylianos E Antonarakis, Brian G Skotko, Michael S Rafii, Andre Strydom, Sarah E Pape, Diana W Bianchi, Stephanie L Sherman, Reeves RH: Down syndrome. *Nat Rev Dis Primers* 2020;Feb 6;6(1):9.
8. Gert de Graaf, Frank Buckley, Skotko BG: Estimation of the number of people with down syndrome in europe. *Eur J Hum Genet* 202;Mar;29(3):402–410.
9. Maria Loane, Joan K Morris, Marie-Claude Addor, Larraitz Arriola, Judith Budd, Berenice Doray, Ester Garne, Miriam Gatt, Martin Haeusler, Babak Khoshnood, Kari Klungsøyr Melve, Anna Latos-Bielenska, Bob McDonnell, Carmel Mullaney, Mary O'Mahony, Annette Queißer-Wahrendorf, Judith Rankin, Anke Rissmann, Catherine Rounding, Joaquin Salvador, David Tucker, Diana Wellesley, Lyubov Yevtushok, Dolk H: Twenty-year trends in the prevalence of down syndrome and other trisomies in europe: Impact of maternal age and prenatal screening. *Eur J Hum Genet* 2013;Jan; 21(1):27–33.

НА ПЕРВУЮ | НА СЛЕДУЮЩУЮ | НА ПРЕДЫДУЩУЮ | К СОДЕРЖАНИЮ

DOI: https://doi.org/10.34883/PI.2022.12.1.002
УДК 614.253:575.191]-048.88

Головатая Е.И.[1, 2] ✉, Прибушеня О.В.[1, 2]
[1] Республиканский научно-практический центр «Мать и дитя», Минск, Беларусь
[2] Белорусская медицинская академия последипломного образования, Минск, Беларусь

Профессия генетического консультанта: становление и современные тенденции развития

Вклад авторов: концепция, написание текста, редактирование – Головатая Е.И.; написание текста – Прибушеня О.В.
Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Подана: 22.10.2021
Принята: 31.01.2022
Контакты: gvhelena@yandex.ru

Резюме

Статья посвящена истории возникновения и развития профессии генетического консультанта. Рассматриваются этапы развития медицинской генетики и зарождение генетического консультирования. Накопленные после завершения проекта «Геном человека» данные привели к усложнению представлений о реализации генетической патологии в организме. Произошло изменение в понимании причин болезни в сторону генетических, что повлекло за собой изменение места и роли генетики в структуре клинической медицины. Представлены характеристики отдельных специальностей медико-генетической службы: «клинический генетик», «лабораторный генетик», «генетический консультант». Обсуждается изменение контингента семей, обращающихся за медико-генетической помощью. Среди них увеличилась доля лиц без явных клинических проявлений патологии, однако целью обращения в таких случаях была не постановка клинического диагноза, а вопросы будущего здоровья и возможные сроки манифестации заболевания. Это привело к повышению роли генетического консультанта. Рассматриваются этапы появления и становления профессии генетического консультанта, специфика и области работы данного специалиста, тенденции в изменяющихся условиях. Обозначена тенденция перехода от генетического консультирования к геномному консультированию.
Ключевые слова: генетический консультант, генетическое тестирование, медицинская генетика

Golovataya E.[1, 2] ✉, Pribushenya A.[1, 2]
[1] Republican Scientific and Practical Center "Mother and Child", Minsk, Belarus
[2] Belarusian Medical Academy of Postgraduate Education, Minsk, Belarus

Profession of a Genetic Consultant: Formation and Modern Development Trends

Authors' contribution: research concept and design, editing an article – Golovataya E., writing text – Pribushenya A.
Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Submitted: 22.10.2021
Accepted: 31.01.2022
Contacts: gvhelena@yandex.ru

Abstract

The article is devoted to the history of the starting and development of the profession of a genetic consultant. The stages of development of medical genetics and the emergence of genetic counseling are considered. The data accumulated after the completion of the Human Genome Project has led to a more complex understanding of the deployment of genetic pathology in the body. There has been a change in the understanding of the causes of the disease towards genetics, which entailed a change in the place and role of genetics in the structure of clinical medicine. The characteristics of individual specialists of the medical genetic service are presented: clinical geneticist, laboratory geneticist, genetic consultant. The change in the contingent of people seeking medical and genetic help is discussed. Among them, the proportion of people without obvious clinical pathology, whose goal was not to make a clinical diagnosis, but to questions future health, has increased. This has led to an increased role for the genetic counselor. The emergence and formation of the profession of a genetic consultant, the specifics and areas of work of a genetic consultant, trends in changing conditions are considered. The trend of transition from genetic counseling to genomic counseling is indicated.
Keywords: genetic counselor, genetic testing, medical genetics

Медицинская генетика за более чем вековую историю прошла огромный путь от анализа родословных до доступности секвенирования всего генома любого человека; от клинического преломления менделевской генетики «один ген – одна болезнь» до понимания, что в развертывании клинических проявлений болезни участвует весь геном. Генетика стала всеобъемлющей, она проникла во все области медицины. Произошло революционное изменение в понимании причин болезни, что повлекло за собой изменение места и роли генетики в структуре клинической медицины. Внутри генетики выделились отдельные направления: лабораторная генетика, синдромология, пренатальная диагностика, генетическое консультирование и т. д. Клиническая генетика может нормально функционировать только тогда, когда в системе представлены все эти направления. В работе с пациентами ключевой фигурой является генетический консультант. Несмотря на то что в мире в численной структуре специалистов медицинской генетики специальность генетического консультанта

является наиболее распространенной, для нашей страны она достаточно уникальна. В этой статье рассматриваются исторические и современные аспекты специальности генетического консультанта.

Краткая история медицинской генетики

Медицинская генетика начиналась с анализа родословных в попытке найти передаваемые из поколения в поколение признаки заболеваний. Однако только с признанием менделевской генетики и выяснением основных законов наследования генетика человека получила законный статус. И уже в 1940 году в Великобритании вышел первый учебник по медицинской генетике «Введение в медицинскую генетику» Фрейзера Робертса [1]. Если ранняя генетика базировалась на клинических проявлениях морфологических или биохимических дефектов, то только с появлением лабораторных методов появилась возможность связать эти проявления с конкретными нарушениями в генетическом аппарате. Важной вехой в развитии медицинской генетики стала концепция пренатального скрининга. Эта концепция базировалась, наряду с разработкой методических подходов к получению материала плода и его анализу, на понимании природы ряда заболеваний, их распространенности и, соответственно, возможности предотвращения рождения детей с этими заболеваниями. Скринирующие программы стали неотъемлемой частью клинической практики. Генетика прочно вошла в медицину в целом.

Параллельно с этим в 70–80-х годах прошлого века активно развивались и входили в клиническую практику методы молекулярной генетики (секвенирование по Сэнгеру, полимеразная цепная реакция), усовершенствовались цитогенетические методы (стало использоваться дифференциальное окрашивание при стандартном кариотипировании, появился метод флуоресцентной гибридизации in situ). Технологии становились все более доступными. Данные, полученные этими методами, привели к пониманию сложности реализации генетической программы. Но предполагалось, что все изменения в генах имеют клинические проявления, и казалось, что, когда мы расшифруем всю наследственную информацию, проблема диагностики и профилактики наследственных заболеваний будет решена. Был запущен и реализован проект «Геном человека» (1990–2003 гг.). В ходе выполнения этого проекта появились, а затем и развились принципиально новые методы исследования (секвенирование нового поколения, хромосомный микроматричный анализ), в результате чего стоимость и длительность выполнения одного исследования уменьшились в несколько раз, что, в свою очередь, привело к доступности этих методов. В анализ были вовлечены десятки тысяч геномов, в результате чего выяснилась огромная его вариативность. Установлена менее строгая корреляция «генотип – фенотип», и оказалось, что у человека усложнение генома произошло не за счет увеличения количества генов, а за счет усложнения механизмов регуляции, альтернативного сплайсинга, редактирования РНК и др. Со временем становилось все более очевидным, что большинство генетических болезней не могут быть объяснены изменениями в отдельных или нескольких генах. Понимание большой вариативности генома привело к поиску ассоциаций между определенными геномными вариантами и риском развития тех или иных клинических проявлений. Медицинская генетика в значительной части стала генетикой рисков.

НА ПЕРВУЮ | НА СЛЕДУЮЩУЮ | НА ПРЕДЫДУЩУЮ | К СОДЕРЖАНИЮ

Новые высокоразрешающие методы анализа дали возможность исследовать ДНК единичных клеток органов и тканей, в которых проявляется генетическая патология. Таким образом появилась возможность понять, как генетическая программа развития реализуется в морфологическую и/или физиологическую патологию данного органа. Наряду с ожидаемыми различиями в уровнях экспрессии генов в патологичных и здоровых органах/тканях, обнаружились структурные различия и в самом генетическом материале. Стало понятно, что для организма характерна высокая степень генетической гетерогенности составляющих его клеток.

За прошедшие почти два десятилетия после завершения проекта «Геном человека» заметно изменились условия, в которых функционирует медицинская генетика:

1) появились беспрецедентные генетические лабораторные диагностические возможности, рутинно использующиеся в клинической практике (например, различные варианты секвенирования нового поколения и хромосомного микроматричного анализа);
2) стали широко доступными различные генетические исследования, которые можно сделать в том числе без направления врача, и снизились цены на них;
3) популяризация достижений медицинской генетики привела к увеличению спроса на генетические исследования как со стороны врачей (дифференциальная диагностика заболеваний, анализ генетической предрасположенности к различным состояниям/заболеваниям, генетические исследования при отягощенном семейном анамнезе), так и со стороны населения (есть ли риск передачи потомству наследственных заболеваний, есть ли риск появления генетических болезней и т. д.).

Но изменилась также и ситуация в самой медицинской генетике. Колоссальный объем и сложность генетической информации (уникальность сочетания генетических изменений даже для однотипной патологии; высокая степень гетерогенности генома на уровне организма, тканей и клеток) потребовали кардинальных изменений в работе врача-генетика (необходимость глубоких знаний молекулярной генетики, обязательное умение работать с различными генетическими базами данных в режиме онлайн и т. д.) [2–4].

Огромное количество предлагаемых генетических исследований, доступность их и востребованность потребовали нового подхода к организации медико-генетической службы. Существование только одного специалиста (врача-генетика) не отвечает возросшим требованиям со стороны населения и врачей-клиницистов. С одной стороны, стала понятна необходимость более глубокой специализации по медицинским специальностям (например, генетик-онколог, генетик-кардиолог и т. д.), а с другой – требовалось более тесное взаимодействие внутри команды генетиков. Произошло переосмысление функций и задач специалистов в медицинской генетике: клинических генетиков, лабораторных генетиков и генетических консультантов – в рамках единой службы. Клинический генетик – это врач, который ответственен за окончательную постановку генетического диагноза. Он должен обладать глубокими знаниями медицинской генетики в профильной специализации (например, в онкологии, педиатрии и др.). Лабораторный генетик обеспечивает выполнение генетических тестов, проводит первичную обработку полученных результатов. Лабораторный генетик изучает возможные генетические нарушения на разных уровнях (ДНК, хромосомы, белок и т. д.), поэтому в этой

области существует также много узких специализаций (по объекту исследования и используемым методам). Клинические генетики тесно сотрудничают с лабораторными генетиками при назначении генетического анализа и интерпретации результатов генетических тестов. Лабораторные исследования наследственных заболеваний сложны и включают несколько различных типов тестирования. Длительное время практика медицинской генетики включала в себя «сначала фенотип», то есть клинический генетик на основе данных осмотра пациента и предполагаемого диагноза назначал лабораторные тесты, а затем ставил окончательный диагноз с учетом полученных результатов. Однако в настоящее время с введением в практику мультигенных панелей, которые исследуют несколько генов одновременно либо весь геном, парадигма тестирования изменилась на «сначала геном, а затем фенотип». Во многих случаях для постановки диагноза необходимо исследовать много генов и на большое количество мутаций в них. Ранее это выполнялось в виде одиночных исследований. В настоящее время быстрее и дешевле это сделать с помощью исследования всего генома. Но, с другой стороны, это приводит к обнаружению большого количества изменений, из которых только единичные ответственны за конкретные клинические проявления. Иными словами, интерпретация при анализе панелей сильно зависит от клинического контекста, а это предъявляет значительно больше требований, чем было ранее, к клиническому и лабораторному генетикам. С появлением и доступностью широкого спектра генетических исследований возросла нагрузка на клинических генетиков. Эта нагрузка не всегда адекватна задачам, стоящим перед клиническим генетиком. Доступность анализов привела к изменению контингента исследуемых: возросла доля людей, которые не имели клинических проявлений, но интересовались своим здоровьем. Круг работы клинического генетика неспецифически расширился, так как анализы далеко не всегда были связаны с диагностикой генетического заболевания. Оказалось рациональным передать связанную с ними работу другому специалисту генетической службы, а именно генетическому консультанту.

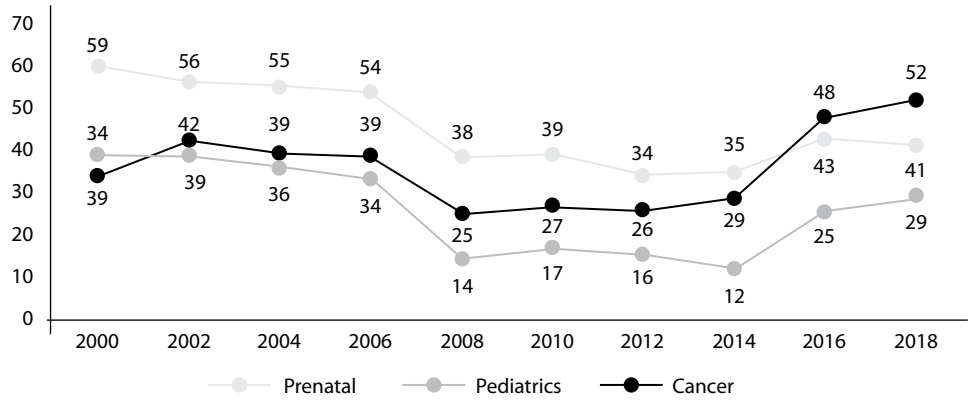
Профессия «генетический консультант»

Генетические консультанты появились давно. В отличие от клинического генетика, генетический консультант может не иметь медицинского образования. Это специалист, имеющий степень бакалавра и прошедший специальную подготовку по генетике. Уже в 1940-х годах в США несколько медицинских центров открыли отделения, в которых проводилось консультирование супружеских пар по поводу риска наследственных заболеваний в их потомстве [5]. Сам термин «генетическое консультирование» был введен в 1947 году Шелдоном Ридом – одним из первых американских генетиков. Первоначально консультирование проводили терапевты. История профессии генетического консультанта началась в США с появлением первой магистерской программы обучения в колледже Сары Лоуренс в Нью-Йорке в 1969 году [6]. К началу 2018 г. существовало уже почти 7000 генетических консультантов более чем в 28 странах [7]. Тем не менее дефицит генетических консультантов существует даже в таких странах, как США [8]. Генетическое консультирование наиболее развито как профессия в США, Канаде, Великобритании и Австралии.

Консультанты-генетики – это специалисты в области здравоохранения, которые объединяют науку о медицинской генетике с искусством консультирования.

Консультанты-генетики обучены оказывать широкий спектр услуг отдельным лицам и семьям, включая помощь в сборе и изучении медицинских и семейных историй болезни; проводить оценку, а затем информирование пациентов о генетических рисках и вариантах генетического тестирования; консультировать перед тестированием, чтобы помочь пациентам понять возможности и ограничения генетических тестов; помогать в интерпретации результатов генетических тестов; обеспечивать посттестовое генетическое консультирование, чтобы помочь пациентам понять значение результатов тестов для себя и членов своих семей. Они работают в клинических, лабораторных, исследовательских, медицинских и других учреждениях, где генетические тесты и услуги предоставляются в сотрудничестве с врачом-генетиком (клиническим генетиком) или другим врачом. Клиническая практика варьируется как внутри страны, так и между странами. В тех странах, которые начинают формировать национальные медико-генетические службы, оказалось наиболее оптимальным и эффективным начинать с подготовки и развития системы медико-генетического консультирования как первичного звена медико-генетической службы.

Фактически генетические консультанты работают практически во всех областях клинической практики. Но наибольшее количество их сосредоточено в наиболее социально значимых отраслях (онкология, сердечно-сосудистая патология, педиатрия). В этих же областях сосредоточены и основные молекулярно-генетические исследования. Одной из основных областей работы генетических консультантов по-прежнему остается пренатальная диагностика в связи с риском рождения детей с наследственными заболеваниями. Несмотря на абсолютный рост числа консультантов в этой области, их доля среди всех консультантов неуклонно снижается (см. рисунок), что объясняется ростом количества генетических консультантов в других областях медицины. Так, 2016 год был первым годом, в котором генетика рака (за счет числа практикующих в ней консультантов-генетиков) была названа наиболее распространенной областью специализации.



Области практики генетических консультантов в процентах по данным Национального общества консультантов по генетике [9]
Areas of practice for genetic counselors as a percentage according to the National Society of Genetics Consultants [9]

Консультанты-генетики, работающие в педиатрии, делают акцент на непосредственном здоровье детей. До появления онкологических генетических консультаций педиатрическое генетическое консультирование было второй по распространенности областью работы генетиков. В последние годы доля генетических консультантов, практикующих педиатрическую генетику, устойчиво увеличивается. Это, вероятно, отражает тот факт, что лежащая в основе генетическая этиология детских болезней становится все более очевидной, а возможность скрининга с помощью секвенирования следующего поколения увеличивает возможность выявления генетической причины ряда заболеваний, которые раньше «ускользали» от медицинских работников.

С момента завершения проекта «Геном человека» четко обозначилась новая группа потребителей генетического тестирования – это непосредственно люди, которые могут напрямую заказать то или иное генетическое исследование. Большинство генетических диагностических лабораторий тестируют широкий спектр генов и позволяют человеку отправить образец в компанию без участия поставщика медицинских услуг. Генетическое тестирование, которое предоставляют эти компании, и конкретные гены или полиморфизмы могут не представлять фактического риска заболевания. Особую обеспокоенность вызывает внедрение как в государственном, так и в частном секторе здравоохранения прогностических тестов, для которых отсутствуют достаточные доказательства аналитической и клинической валидности, клинической эффективности. Например, Реестр генетического тестирования Национального института здравоохранения США сообщал в 2017 году о более чем 55 000 доступных генетических тестов, в то время как Национальная медицинская библиотека имела 457 рекомендаций по использованию генетических тестов [10]. Но в любом случае получаемый из лаборатории результат генетического/геномного исследования содержит большое количество анализируемых генов, среди которых есть высокая вероятность нахождения патологического варианта гена. Насколько он может привести к развитию проблем со здоровьем у пациента? Самостоятельно он это решить не может. В идеальной ситуации пациент отправляется к генетическому консультанту для интерпретации результатов тестируемой панели. Консультант объясняет полученные результаты, обсуждает с посетителем целесообразность дальнейших обследований и наблюдения у профильного специалиста. Однако генетический консультант может оказаться в трудном положении в связи с вероятностью выявления патологичных вариантов с неполной пенетрантностью и, гораздо чаще, вариантов с неизвестной клинической значимостью. В связи с этим возникает потребность в том, чтобы компании по тестированию генома, работающие напрямую с потребителями, прибегали к помощи генетических консультантов, чтобы пациенты понимали возможные риск, ограничения и преимущества выбранного метода до начала тестирования.

До настоящего времени основной целью генетических исследований была диагностика хромосомных аномалий и моногенных заболеваний. Однако этого недостаточно. Список генетических аномалий очень велик, и возрос спрос клинических генетиков на расширенные генетические исследования вплоть до всего генома. Это стало возможным с доступностью и широким распространением геномного тестирования. Происходит переход от реактивного генетического тестирования

для диагностики в основном хромосомных и моногенных заболеваний к проактивному тестированию на основе генома для множественных сложных заболеваний с целью профилактики болезней. Эти изменения позволяют говорить о переходе от генетического тестирования к геномному и, соответственно, от традиционного генетического консультирования к так называемому геномному консультированию [11–15]. Уже в 2018 году, по данным Национального реестра генетических консультантов, 19% консультантов сообщили, что работают в геномной медицине [9]. Профессия генетического консультанта продолжает развиваться и реагировать на меняющийся «ландшафт» геномной медицины. Все это требует дополнительного обучения и модификаций с учетом текущей модели предоставления медицинской помощи.

■ ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Модель традиционного консультирования реактивной медицины, где генетическое консультирование и тестирование предназначены для решения клинической проблемы или вопроса, не всегда отвечает потребностям настоящего времени. Дополнительно требуется введение иной – проактивной – модели, включающей оценку рисков заболеваний на основе анализа всего генома. Такая модель будет включать тщательное рассмотрение значимости этих результатов и, возможно, консультирование по вопросам профилактики заболеваний и принятия превентивных терапевтических решений.

Учитывая динамику развития новых технологий, разрыв между техническими возможностями генетического тестирования и клиническим использованием этих возможностей будет постоянно нарастать. В связи с этим должна совершенствоваться система подготовки молодых креативных кадров, которые будут работать во всех сферах медицины в качестве генетических консультантов. В нашей стране уже сегодня остро стоит вопрос о специализации генетика-онколога, генетика-невролога, генетика – специалиста по метаболическим болезням. Уже в ближайшее время возникнет необходимость вносить изменения в регламентирующие документы о нострификации тех или иных врачебных должностей и пересматривать штатные расписания во многих медицинских учреждениях. Несмотря на то что требования к знаниям и навыкам генетического консультанта изменялись и развивались, роль данных специалистов осталась неизменной. Консультанты-генетики продолжают помогать понять сложную научную информацию пациентам, семьям, врачам-специалистам, ориентироваться в тонкостях генетического тестирования, что позволяет семьям интегрироваться в общество и справляться с новыми, ранее неизвестными, заболеваниями.

■ ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Fraser Roberts J.A. (1940) *An introduction to medical genetics.* Oxford: Oxford University Press (with several subsequent editions with co-authors, 7th in 1978).
2. Bamshad M.J., Magoulas P.L., Dent K.M. (2018) Genetic counselors on the frontline of precision health. *Am J Med Genet C Semin Med Genet,* vol. 178, no 1, pp. 5–9. doi: 10.1002/ajmg.c.31610.
3. Gordon E.S., Babu D., Laney D.A. (2018) The future is now: Technology's impact on the practice of genetic counseling. *Am J Med Genet C Semin Med Genet,* vol. 178, no 1, pp. 15–23. doi: 10.1002/ajmg.c.31599.
4. Yang M., Kim J.W. (2018) Principles of Genetic Counseling in the Era of Next-Generation Sequencing. *Ann Lab Med.*, vol. 38, no 4, pp. 291–5. doi: 10.3343/alm.2018.38.4.291.

НА ПЕРВУЮ | НА СЛЕДУЮЩУЮ | НА ПРЕДЫДУЩУЮ | К СОДЕРЖАНИЮ

5. Resta R.G. (1997) Eugenics and nondirectiveness in genetic counseling. *J Genet Couns,* vol. 6, pp. 255–8. doi: 10.1023/a:1025624505382.
6. Stern M. (2009) A quiet revolution: the birth of the genetic counselor at Sarah Lawrence College, 1969. *J Genet Couns,* vol. 18, no 1, pp. 1–11. doi: 10.1007/s10897-008-9186-8.
7. Ormond K.E., Laurino M.Y., Barlow-Stewart K. (2018) Genetic counseling globally: Where are we now? *Am J Med Genet.,* vol. 178, pp. 98–107.
8. Chou A.F., Duncan A.R., Hallford G. (2021) Barriers and strategies to integrate medical genetics and primary care in underserved populations: a scoping review. *Journal of Community Genetics,* vol. 12, no 3, pp. 291–309. doi: 10.1007/s12687-021-00508-5.
9. Cohen L. (2020) The de-coders: A historical perspective of the genetic counseling profession. *Birth Defects Research,* vol. 112, pp. 307–15.
10. Unim B., Pitini E., Lagerberg T. (2019) Current Genetic Service Delivery Models for the Provision of Genetic Testing in Europe: A Systematic Review of the Literature. *Front. Genet.*, vol. 10: 552. doi: 10.3389/fgene.2019.00552.
11. Sturm A.C., Manickam K. (2012) Direct-to-consumer personal genomic testing: a case study and practical recommendations for "genomic counseling". *J Genet Couns.,* vol. 21, no 3, pp. 402–12. doi: 10.1007/s10897-012-9489-7.
12. Wain K. (2018) A Commentary on Opportunities for the Genetic Counseling Profession through Genomic Variant Interpretation: Reflections from an Ex-Lab Rat. *J Genet Couns.,* vol. 27, no 4, pp. 747–50. doi: 10.1007/s10897-018-0247-3.
13. Mills R., Haga S. (2014) Genomic counseling: next generation counseling. *J Genet Couns.,* vol. 23, no 4, pp. 689–92. doi: 10.1007/s10897-013-9641-z.
14. Marchant G., Barnes M., Evans J.P. (2020) From Genetics to Genomics: Facing the Liability Implications in Clinical Care. *J Law Med Ethics*, vol. 48, no 1, pp. 11–43. doi: 10.1177/1073110520916994.
15. Patch C., Middleton A. (2018) Genetic counselling in the era of genomic medicine. *British Medical Bulletin*, vol. 126, no 1, pp. 27–36. doi.org/10.1093/bmb/ldy008.

DOI: https://doi.org/10.34883/PI.2022.12.1.003
УДК 616.314+617.52]-007-053.13-073.4-8

Венчикова Н.А. ✉, Ершова-Павлова А.А., Новикова И.В., Лазаревич А.А., Наумчик И.В.
Республиканский научно-практический центр «Мать и дитя», Минск, Беларусь

Современный подход к пренатальной ультразвуковой диагностике аномалий развития орофациальной области

Вклад авторов: обзор литературы, пренатальные УЗ-исследования, написание текста – Венчикова Н.А.; концепция исследования, редактирование – Ершова-Павлова А.А.; патоморфологическая верификация пренатального диагноза – Новикова И.В., Лазаревич А.А.; научное руководство – Наумчик И.В.
Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Подана: 22.10.2021
Принята: 31.01.2022
Контакты: nvenchikova@gmail.com

Резюме

Цель. Провести анализ микрогнатий, выявленных у плодов при ультразвуковом (УЗ) скрининге беременных в I триместре, и их взаимосвязи с аномалиями развития орофациальной области и другими аномалиями плода.
Материалы и методы. Анализ случаев микрогнатии у плода проведен по результатам скрининга беременных I триместра, выполненного в отделении пренатальной диагностики РНПЦ «Мать и дитя» за период 2018–2020 гг.
Результаты и обсуждение. Оценены УЗ-маркеры и анатомия орофациальной области у плодов с микрогнатией, выявленной при скрининге беременных в I триместре, в динамике, в разные сроки гестации. Установлена взаимосвязь микрогнатии с пороками орофациальной области – расщелинами твердого и мягкого нёба (РТиМН), а также с другими аномалиями развития плода.
Выводы. 1. Подтверждена эффективность использования объективного УЗ-маркера – нижнего лицевого угла (НЛУ), для диагностики микрогнатий у плода, начиная с I триместра беременности. 2. При динамическом УЗ-наблюдении плодов с микрогнатией во II и III триместрах необходимо оценивать целостность их мягкого и твердого нёба, что позволит своевременно выявить возможные дефекты их развития. Оценивать расположение языка в ротовой полости с целью выявления глоссоптоза. Проводить экспертный анализ анатомии плода, а также цитогенетическую и молекулярно-генетическую диагностику для выявления ассоциированных пороков. 4. При выявлении микрогнатии с РН и глоссоптозом или без РН и глоссоптоза рекомендуется родоразрешение в специализированном перинатальном центре в связи с высокой вероятностью наличия у плода аномалада Пьера Робена (АПР).
Ключевые слова: микрогнатия, ретрогнатия, нижний лицевой угол, индекс челюсти, мандибулярная щель, хромосомные аномалии, генетический синдром, аномалад Пьера Робена

НА ПЕРВУЮ | НА СЛЕДУЮЩУЮ | НА ПРЕДЫДУЩУЮ | К СОДЕРЖАНИЮ

Venchikova N. ✉, Ershova-Pavlova A., Novikova I., Lazarevich A., Naumchik I.
Republican Scientific and Practical Center "Mother and Child", Minsk, Belarus

Modern Approach to Prenatal Ultrasound Diagnosis of Developmental Anomalies of the Orophacial Region

Authors' contribution: ultrasound examination of the fetuses, writing – Venchikova N.; research concept and design, editing – Ershova-Pavlova A.; pathomorphological examination of the fetuses – Novikova I., Lazarevich A.; scientific guidance – Naumchik I.
Conflict of interest. The authors declare no conflict of interests.

Submitted: 22.10.2021
Accepted: 31.01.2022
Contacts: nvenchikova@gmail.com

Abstract

Purpose. Using a combination of objective US markers and control observations, starting from the first trimester of pregnancy, diagnose micrognathias, their combination with palate defects, identify various associated genetic syndromes, which is fundamental for further medical and genetic counseling.
Materials and methods. Analysis of ultrasound markers and orofacial anatomy in fetuses with identified micrognathia, identified based on the results of ultrasound screening in the first trimester of pregnancy, carried out in the department of prenatal diagnostics of the Republican Scientific and Practical Center "Mother and Child", for the period 2018–2020.
Results and discussion. Ultrasound markers and orofacial anatomy were assessed in fetuses with revealed micrognathia, identified by the results of ultrasound screening in the first trimester of pregnancy, carried out in the department of prenatal diagnostics of the Republican Scientific and Practical Center "Mother and Child" for the period 2018–2020.
Conclusions. 1.The effectiveness of the use of an objective ultrasound marker, the lower facial angle (LFA) for the diagnosis of fetal micrognathia, starting from the first trimester of pregnancy, has been confirmed. 2. With dynamic observation of fetuses in the second and third trimesters, the integrity of the soft and hard palate is assessed to identify clefts in the soft and hard palate. 3. In the study group, an expert analysis of the entire anatomy of the fetus is carried out, including echocardiography, cytogenetic and molecular genetic diagnostics. 4. The final stage of the study is to assess the location of the tongue in the oral cavity in order to identify glossoptosis. 5. If micrognathia is detected in combination with/without cleft palate and glossoptosis, delivery in a specialized perinatal center is recommended due to the high probability of Pierre Robin anomalade.
Keywords: micrognathia, retrognathia, lower facial angle, jaw index, mandibular cleft, chromosomal abnormalities, genetic syndromes, Pierre Robin anomalies

■ ВВЕДЕНИЕ

Микрогнатия затрагивает аномальное или замедленное развитие нижней челюсти у плода. Формирование нижней челюсти плода и ее развитие берет начало от нескольких элементов, происходящих из различных эмбриональных компонентов, которые взаимодействуют и сливаются. Уровень выявления краниофациальных

НА ПЕРВУЮ | НА СЛЕДУЮЩУЮ | НА ПРЕДЫДУЩУЮ | К СОДЕРЖАНИЮ

аномалий при УЗ-диагностике достаточно высокий, до 90% [1, 2]. Частота встречаемости микрогнатии составляет 1:1500 [1]. Ретрогнатия относится к аномальной позиции нижней челюсти по отношению к верхней. В большинстве описанных исследований термины «микрогнатия» и «ретрогнатия» являются синонимами.

Пренатальная УЗ-диагностика микрогнатии основана на оценке среднесагиттального среза профиля плода, что позволяет субъективно оценивать как его профиль, так и взаимоотношение между верхней и нижней челюстью [2]. Трехмерные УЗ-срезы могут дополнить диагноз, но их оценка также остается субъективной. При субъективности оценки необходимо проявлять осторожность при постановке УЗ-диагноза «микрогнатия». Микрогнатия может быть менее очевидна при дальнейшем росте и развитии плода. Использование объективных УЗ-маркеров и повторных УЗ-осмотров может значительно снизить риск ложноположительного диагноза [3].

На сегодняшний день описаны и успешно используются для диагностики микрогнатий объективные УЗ-маркеры: НЛУ, индекс челюсти (ИЧ), лобный назоментальный угол (ЛНУ), отношение ширины нижней челюсти к верхней и длина нижней челюсти [4]. В I триместре полезным УЗ-маркером является мандибулярная щель (МЩ) в срезе ретроназального треугольника [3], что увеличивает точность диагноза. В этом срезе коронарное сечение лица захватывает первичное нёбо и лобные отростки верхней челюсти одновременно. Нормальному плоду характерно наличие МЩ между правым и левым телом нижней челюсти, которая визуализируется в данном срезе. Размеры МЩ линейно увеличиваются с увеличением КТР, а прогрессирующая оссификация лицевых костей позволяет ее визуализировать. Наличие тени первичного нёба может затруднить процесс выявления. В таких случаях рекомендуется провести контрольное УЗ-исследование во II триместре, особенно при отсутствии хромосомных и/или структурных аномалий.

НЛУ определяется в среднесагиттальном срезе профиля плода и формируется при пересечении линии, ортогональной к вертикальной части лба на уровне синостоза носовых костей, и линии, проведенной от кончика подбородка и наиболее выдающейся губы, обычно верхней. Нормальные значения составляют 65±16°, границы нормы – от 81° до 49°. НЛУ менее 49° подтверждает диагноз микрогнатии с чувствительностью 100% и специфичностью 99%. Положительный предсказательный результат для НЛУ 75%, отрицательный предсказательный результат 100% [5].

Глоссоптоз и его ультразвуковые пренатальные признаки изучены недостаточно. Показано, что при наблюдении за профилем плода необходима субъективная оценка позиции гиперэхогенного языка, а при его смещении назад требуется фиксировать, достигает ли его кончик передней нижнечелюстной дуги. При выявлении этого признака такая комбинация микрогнатии и глоссоптоза предполагает наличие АПР [5, 6]. АПР определяется как врожденная деформация, представленная микрогнатией, глоссоптозом и наличием расщелин мягкого и/или твердого нёба (РМиТН). Частота встречаемости комплекса варьирует от 1:2000 до 1:30 000 новорожденных, уровень смертности достигает 30% [5]. Постнатально микрогнатия и ретропозиция языка могут вызывать обструкцию дыхательных путей, респираторный дистресс и затруднение при кормлении. При пренатальном диагнозе АПР при родоразрешении требуется подготовленная группа специалистов для возможных неотложных мероприятий при дыхательной обструкции у новорожденного [1].

НА ПЕРВУЮ | НА СЛЕДУЮЩУЮ | НА ПРЕДЫДУЩУЮ | К СОДЕРЖАНИЮ

В связи с тем, что один из признаков АПР – обструкция дыхательных путей – может быть выявлен только постнатально, пренатальная диагностика комплекса остается важной задачей. Измерение и оценка микро- и ретрогнатии активно изучается для выявления АПР. Наиболее эффективным УЗ-маркером является НЛУ. Этот маркер является высокоспецифичным и высокочувствительным и может стать инструментом скрининга в диагностике аномалий нижней челюсти. В отличие от ретро- и микрогнатии глоссоптоз является сильным предсказательным признаком АПР. Выявление этого признака требует значительного количества времени, он не может быть внедрен в широкую клиническую практику и должен использоваться в качестве специализированного исследования лица [7].

АПР является изолированным комплексом в 20–40% случаев. Показаны изменения в области ДНК SOX9 гена при АПР, являющиеся наиболее частыми. Белок SOX9 гена регулирует активность других генов, важных при формировании скелета, включая нижнюю челюсть. Более 80% случаев АПР оказались генетическими синдромами [5]. В случае изолированных микрогнатий, выявленных в I триместре, ассоциированные аномалии могут быть обнаружены в поздние сроки или постнатально. Так, Vettraino I.M. et al. [8] по результатам пренатальной диагностики в I триместре из 58 случаев микрогнатий выявили 14 (26%) случаев изолированных аномалий. После неонатальных исследований изолированным оказался только один случай. Надо отметить, что в 42 (73%) случаях авторами были выявлены расщелины нёба. Предполагается, что невозможность нормального развития нижней челюсти смещает язык кверху, что препятствует медиальной миграции и срединному слиянию латеральных небных отростков.

Ультразвуковая пренатальная диагностика позволяет своевременно выявить АПР [5] и дает возможность обнаружить структурные аномалии, которые могут быть предвестниками генетических аномалий и синдромов. УЗ-исследование лица проводится при использовании двухмерного режима в разных срезах. Коронарный срез важен для оценки мягких тканей, костей, симметрии лица, сагиттальный срез – для визуализации лба плода, переносья, нижней челюсти, поперечный – для визуализации верхней, нижней челюсти, нёба [3]. Основные выводы по УЗ-диагностике АПР основываются на ретроспективном анализе признаков – микрогнатии, ретрогнатии, глоссоптоза, многоводия.

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Провести анализ микрогнатий, выявленных у плодов при ультразвуковом (УЗ) скрининге беременных в I триместре, и их взаимосвязи с аномалиями развития орофациальной области и другими аномалиями плода.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Пренатальный скрининг беременных для выявления аномалий развития у плодов проводили на УЗ-аппаратах экспертного класса в отделении пренатальной диагностики РНПЦ «Мать и дитя» в соответствии с приказом Министерства здравоохранения Республики Беларусь № 83 от 30.01.2012 «О совершенствовании организации и проведения пренатальных ультразвуковых исследований по выявлению пороков развития и хромосомной патологии у плода в Республике Беларусь». Анализ случаев микрогнатий у плодов, выявленных при УЗ-исследовании в I триместре, проведен

НА ПЕРВУЮ | НА СЛЕДУЮЩУЮ | НА ПРЕДЫДУЩУЮ | К СОДЕРЖАНИЮ

за период 2018–2020 гг. При необходимости осуществляли медико-генетическое консультирование семьи пробанда, проводили пренатальное УЗ-исследование в динамике, цитогенетические и молекулярно-генетические исследования.

■ РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

По результатам УЗ-скрининга беременных I триместра, выполненного в отделении пренатальной диагностики РНПЦ «Мать и дитя» за 2018–2020 гг., проведен анализ 11 случаев микрогнатий, что представлено в таблице. Среди выявленных случаев микрогнатий было 2 случая хромосомных заболеваний, 1 – множественных врожденных пороков развития (МВПР), 1 – синдрома гетеротаксии, 2 – системных скелетных дисплазий, 4 – микрогнатии в составе АПР, 1 – РН.

Во всех случаях микрогнатий, начиная с I триместра беременности, был изучен УЗ-маркер – НЛУ. Во всех 11 случаях НЛУ составил менее 49° (39–44°). Этот маркер используют при УЗ-оценке анатомии орофациальной области для подтверждения объективности диагноза, отмечая важность и эффективность его применения для диагностики микрогнатий и ассоциированных расщелин нёба [5].

На рис. 1 приведен случай микрогнатии, выявленной у плода в сроке гестации 12 недель 5 дней, НЛУ равен 38°.

Случаи микрогнатии, выявленные у плодов в I триместре беременности в отделении пренатальной диагностики РНПЦ «Мать и дитя» за период 2018–2020 гг.

№ п/п	КТР	ВП	НЛУ	Срок гестации (недели, дни)	Кариотип	Ретропозиция языка	Пренатальный диагноз	Постнатальный диагноз
1.	43,3	2,8	48°	12,1	46,XX,der(9) t(9,11) (p13,q13)		Микрогнатия. Агенезия мозолистого тела. ВПС: атрезия ЛА, стеноз ТК, БВПВ	МВПР: микрогнатия, агенезия мозолистого тела; ВПС: атрезия ЛА, стеноз ТК, БВПВ
2.	–	–	41°	12,4	mos46,X,+mar [31] / 46, XY[23] ish der(Y) (DYZ3+,SRY+)		Микрогнатия, лицевые дисморфии	Лицевые дисморфии, микроретрогнатия, низко посаженные ушные раковины
3.	54,1	1,3	41°	12,1	46,XY	Да	Микрогнатия. РМиТН. Риск по АПР	АПР, РМиТН, микрогнатия
4.	65,4	3,3	49°	12,6	Нет данных		Микрогнатия, лицевые дисморфии. РМиТН. Лимфангиома шеи	Нет данных
5.	51,1	1,1	42°	11,6	46,XX	Да	Микрогнатия, РМиТН, риск по АПР	АПР, РМиТН
6.	41,9	1,1	32°	11,1	46,XY		Микрогнатия. РМН. Риск по синдрому Денди – Уокера	РМН
7.	55,7	3,0	37°	12,2	46,XY		Микрогения. Срединная РН. Аплазия поясничнo-крестцового отдела позвоночника. ВПС: АВК	Синдром гетеротаксии: РМиТН, ТМС, атрезия ЛА, ДМЖП. Агенезия поясничнo-крестцового отдела позвоночника

НА ПЕРВУЮ | НА СЛЕДУЮЩУЮ | НА ПРЕДЫДУЩУЮ | К СОДЕРЖАНИЮ

Окончание таблицы

8.	53,6	6,8	38°	12,0	46,XY	Да	Ретромикрогнатия. Искривление и гипоплазия нижних конечностей, гигрома шеи, кампомелическая дисплазия	ССД: кампомелическая дисплазия
9.	49,7	2,0	39°	11,5	46,XX	Да	Микрогнатия, РМиТН, АПР	АПР
10.	57,6	6,3	42°	12,2	46,XX		Микрогнатия. Укорочение и искривление всех трубчатых костей, фиксированное положение стоп	Нет данных
11.	51,4	2,0	40°	11,6	46,XX		Выраженная микрогнатия, РН. Пиелоэктазия. ВПС: ДМЖП	МВПР: РН, гипоплазия почек, гипоплазия легких

Cases of micrognathia detected in fetuses in the first trimester of pregnancy in the prenatal diagnostics department of the Mother and Child Republican Scientific and Practical Center for the period of 2018–2020

№	CRL	NT	IFA	Gestational age	Karyotype	Tongue retroposition	Prenatal diagnosis	Postnatal diagnosis
1.	43,3	2,8	48°	12,1	46,XX,der(9) t(9,11)(p13,q13)		Micrognathia, agenesis corpus callosum, pulmonary atresia, tricuspid stenosis, bilateral superior vena cava	Micrognathia, agenesis corpus callosum, pulmonary atresia, tricuspid stenosis, bilateral superior vena cava
2.	–	–	41°	17,4	mos46,X,+mar [31]/ 46,XY [23]ish der (Y) (DYZ3+,SRY+)		Micrognathia, facial dysmorphy	Micrognathia, facial dysmorphy low-set ears
3.	54,1	1,3	41°	12,1	46,XY	Yes	Micrognathia, cleft palate, retroposition tongue	Micrognathia, cleft palate, Pierre Robin syndrome
4.	65,4	3,3	49°	12,6	No data		Micrognathia, cleft palate, facial dysmorphy, neck limphangioma	No data
5.	51,1	1,1	42°	11,6	46,XX	Yes	Micrognathia, cleft palate, retroposition tongue	Micrognathia, cleft palate, Pierre Robin syndrome
6.	41,9	1,1	32°	11,1	46,XY		Micrognathia, cleft palate, Dendy – Yoker syndrome	Cleft palate
7.	55,7	3,0	37°	12,2	46,XY		Sacral aplasia, atrioventricle canal, micrognathia, middle cleft palate	Heterotaxis syndrome: cleft palate transposition great arteries, pulmonary artery atresia, VSD. Lumbosacral spine agenesis
8.	53,6	6,8	38°	12,0	46,XY	Yes	Retromicrognathia. Curvature and hypoplasia of the lower extremities, neck hygroma, campomelic dysplasia. Hygroma of the neck	Campomelic dysplasia
9.	49,7	2,0	39°	11,5	46,XX	Yes	Micrognathia, cleft palate, retroposition tongue	Micrognathia, cleft palate, Pierre Robin syndrome
10.	57,6	6,3	42°	12,2	46,XX		Micrognathia, skeletal dysplasia	No data
11.	51,4	2,0	40°	11,6	46,XX		Severe micrognathia, cleft palate, pyeloectasia, heart defect	Cleft palate, renal hypoplasia, lung hypoplasia

НА ПЕРВУЮ НА СЛЕДУЮЩУЮ НА ПРЕДЫДУЩУЮ К СОДЕРЖАНИЮ

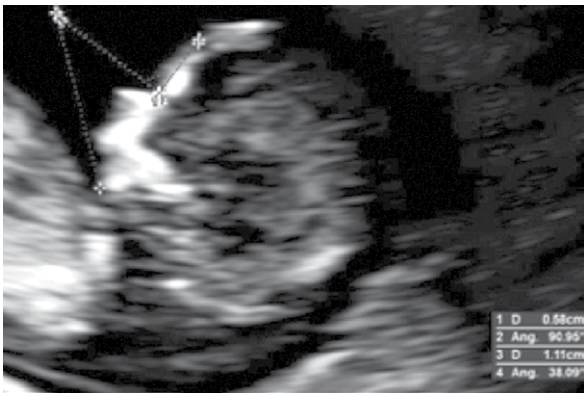


Рис. 1. Беременность 12 недель 5 дней. Нижний лицевой угол 38°. Микрогнатия у плода
Fig. 1. Pregnancy 12 weeks 5 days. Lower facial angle 38°. Micrognatin the fetus

На рис. 2 показано увеличение ВП у плода с микрогнатией. В большинстве анализируемых нами случаев ВП у плодов было более 95-го центиля – 7/11 (63%), что говорит о важности использования УЗ-скрининга в динамике. Такой подход позволяет диагностировать у плода как изолированные формы, так и ассоциированные аномалии.

Во II триместре у плодов с микрогнатией при использовании косого УЗ-исследования и трехмерной сонографии были выявлены дефекты мягкого и твердого нёба, как показано на рис. 3. Применение такого УЗ-исследования позволило выявить микрогнатии в 7 из 10 случаев (70%). Во всех 7 случаях получено патоморфологическое подтверждение диагноза.

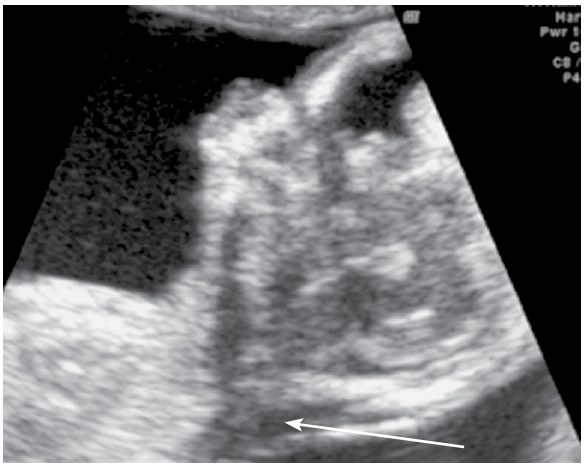


Рис. 2. Беременность 11 недель 5 дней. Увеличение воротникового пространства у плода с микрогнатией
Fig. 2. Pregnancy 11 weeks 5 days. An increase in the collar space in a fetus with micrognathia

НА ПЕРВУЮ | НА СЛЕДУЮЩУЮ | НА ПРЕДЫДУЩУЮ | К СОДЕРЖАНИЮ

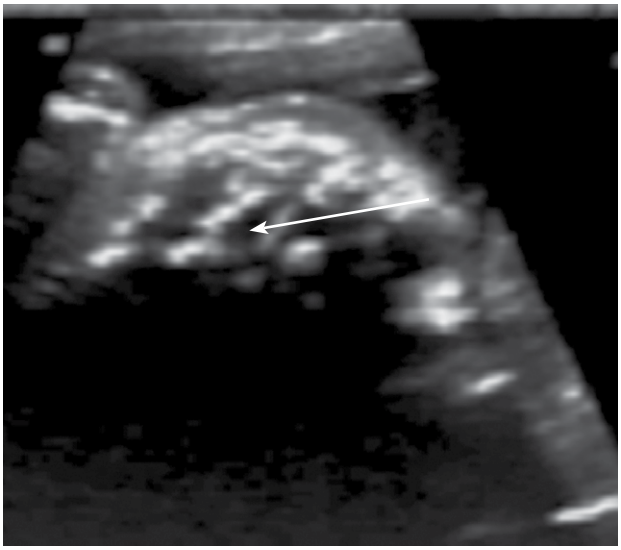


Рис. 3. Беременность 21 неделя. Расщелина мягкого и твердого нёба (стрелка)
Fig. 3. Pregnancy 21 weeks. Cleft of the soft and hard palate (arrow)

На рис. 4 показана ретропозиция языка, выявленная у плодов во II и III триместрах при изолированных микрогнатиях, диагностированных в I триместре, что позволило в дальнейшем определить высокий риск по АПР.

Таким образом, использование современных УЗ-подходов для диагностики аномалий развития орофациальной области, применение пренатального УЗ-исследования в динамике позволили выявить микрогнатию у плода в сроке гестации 11 недель

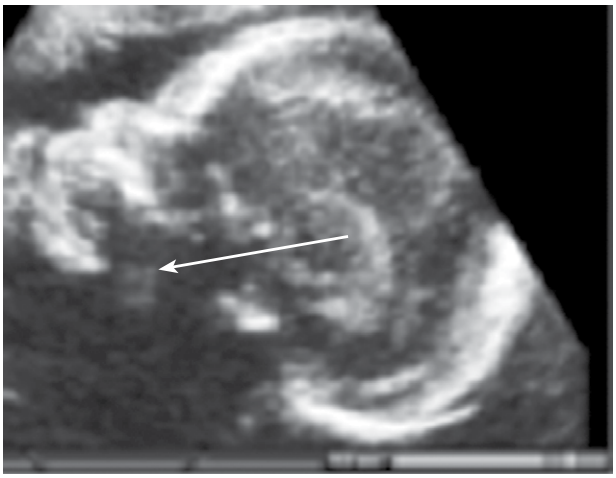


Рис. 4. Беременность 22 недели. Ретропозиция языка (стрелка) у плода с микрогнатией, расщелиной нёба
Fig. 4. Pregnancy 22 weeks. Retroposition of the tongue (arrow) in a fetus with micrognathia, cleft palate

НА ПЕРВУЮ | НА СЛЕДУЮЩУЮ | НА ПРЕДЫДУЩУЮ | К СОДЕРЖАНИЮ

1 день – 12 недель 6 дней, установить взаимосвязь микрогнатии с РМиТН, хромосомной патологией и другими аномалиями развития плода.

■ ЗАКЛЮЧЕНИЕ

При обнаружении микрогнатии у плода обязательным является проведение специализированного исследования, включающего эхокардиографию и орофациальное УЗ-исследование в I, II и III триместрах беременности. Микрогнатия часто ассоциирована с хромосомной патологией и синдромами различной этиологии. Микрогнатия описана как признак при более чем 300 хромосомных и нехромосомных синдромах, которые могут проявляться хромосомными заболеваниями, первичными мандибулярными нарушениями, скелетными и нервно-мышечными нарушениями и другими синдромами. Большинство случаев микрогнатии попадает в первую группу. Частота аномального кариотипа составляет 44–66% от всех случаев микрогнатий. Диагноз изолированной микрогнатии устанавливается при отсутствии других анатомических дефектов, аномалий роста и аномалий амниотических вод.

Микрогнатия обычно диагностируется без проведения измерений, субъективно, начиная с 12-й недели беременности. Однако субъективно возможно обнаружить аномалии лишь в половине случаев. При УЗ-исследовании орофациальной области плода должны использоваться стандартизированные объективные методы оценки. Выявление микрогнатии в I триместре возможно благодаря применению в визуализации плода новых УЗ-маркеров. Одним из таких маркеров является НЛУ.

■ ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Luedders D.W., Bohlmann M.K., Germer U. (2011) Fetal micrognathia: objective assessment and associated anomalies on prenatal sonogram. *Prenat. Diagn.*, vol. 31, pp. 146–151.
2. Venchikova N. (2021) Novie vozmozhnosti prenatalnoi diagnostiki orofatsialnih raschelin v pervom trimestre [New opportunities for prenatal diagnosis of fetal orofacial clefts u ploda in the first trimester]. *Reproductive health. Eastern Europe*, vol. 11, no 2, pp. 198–206.
3. Venchikova N., Ershova-Pavlova A., Novikova I., Lazarevich A., Naumchik I. (2020) Dvuh- i trehmernaja ehografija pri anomalijah orofatsialnoi oblasti u plodov v 1 trimestre beremennosti [Two- and three-dimensional sonography of anomalies of orofacial area fruits in the first trimestre of pregnancy]. *Prenatal. Diagn.*, vol. 19, no 4, pp. 299–305.
4. Paladini D. (2010) Fetal micrognatia: almost always an ominous finding. *Ultrasound Obstet Gynecol.*, vol. 35, pp. 377–84.
5. Teoh M., Meagher S. (2003) First 1 trimester diagnosis of micrognathia as a presentation of Pierre Robin syndrome. *Ultrasound Obstet Gynecol.*, vol. 21, pp. 616–618.
6. Galvao A., Inocencio G., Rodrigues M. (2015) First trimester ultrasound detection of fetal micrognathia. *Acta Obstet Ginecol. Port.*, vol. 9 (5), pp. 425–426.
7. Neuschulz J., Wilhelm L., Christ H., Braumann B. (2015) Prenatal indices for mandibular retrognathia/micrognathia. *J. Orofac. Orthop.*, vol. 76, pp. 30–40.
8. Vettraino I.M., Lee W., Bronsteen R.A., Harper C.E., Aughton D., Comstock C.H. (2003) Clinical outcome of fetuses with sonographic diagnosis of isolated micrognathia. *Obstet Gynecol.*, vol. 102, pp. 801–805.

НА ПЕРВУЮ | НА СЛЕДУЮЩУЮ | НА ПРЕДЫДУЩУЮ | К СОДЕРЖАНИЮ

DOI: https://doi.org/10.34883/PI.2022.12.1.004
УДК 617.52- 007.2-053.1-07:575

Главацкая Е.Н.[1], Прибушеня О.В.[2] ✉, Наумчик И.В.[2]
[1] Гродненский областной клинический перинатальный центр, Гродно, Беларусь
[2] Республиканский научно-практический центр «Мать и дитя», Минск, Беларусь

Возможности использования микроаномалий развития лица плода для пренатальной диагностики генетических синдромов

Вклад авторов: концепция и дизайн исследования, написание текста, ультразвуковое исследование плодов – Главацкая Е.Н.; редактирование – Прибушеня О.В., Наумчик И.В.
Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Подана: 22.10.2021
Принята: 31.01.2022
Контакты: grodno.omgk@mail.ru, pribushenya@yandex.by

Резюме

В статье продемонстрированы возможности ультразвуковой диагностики в выявлении генетических синдромов, включающих аномалии лица и шеи, и представлен клинический случай диагностики генетического синдрома с аутосомно-рецессивным типом наследования, в состав которого входил аномалад Пьера Робена.
Ключевые слова: пренатальная диагностика, ультразвуковое исследование, врожденный порок развития, микроаномалия развития, аномалад, синдром множественных врожденных пороков развития, аномалад Пьера Робена

Glavatskaya E.[1], Pribushenya O.[2] ✉, Naumchik I.[2]
[1] Grodno Regional Clinical Perinatal Center, Grodno, Belarus
[2] Republican Scientific and Practical Center "Mother and Child", Minsk, Belarus

Possibilities of Using Microanomalies of Fetal Facial Development for Prenatal Diagnosis of Genetic Syndromes

Authors' contribution: research concept and design, text writing, ultrasound examination of the fetuses – Glavackaya E.; editing – Pribushenya O., Naumchik I.
Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Submitted: 22.10.2021
Accepted: 31.01.2022
Contacts: grodno.omgk@mail.ru, pribushenya@yandex.by

Abstract

The article demonstrates the possibilities of ultrasound diagnostics in identifying genetic syndromes including anomalies of the face and neck and presents a clinical case of

НА ПЕРВУЮ | НА СЛЕДУЮЩУЮ | НА ПРЕДЫДУЩУЮ | К СОДЕРЖАНИЮ

diagnosing a genetic syndrome with an autosomal recessive mode of inheritance, which included Pierre Robin's anomaly.
Keywords: prenatal diagnostics, ultrasound examination, congenital malformation, microanomaly of development, congenital anomaly, syndrome of multiple congenital malformations, Pierre Robin anomalies

■ ВВЕДЕНИЕ

Пренатальная диагностика – комплекс мероприятий, направленный на выявление наследственных и врожденных заболеваний у плода до момента наступления жизнеспособности. Точная и ранняя диагностика имеет важное значение для оценки прогноза жизни и здоровья плода, определения акушерской тактики, своевременного оказания медицинской помощи новорожденному. Пренатальная диагностика позволяет выявить 40–50% врожденных пороков развития (ВПР).

ВПР представляет собой стойкое морфологическое изменение органа или всего организма, выходящее за пределы вариаций их строения и приводящее к расстройствам функции [1].

В отличие от ВПР микроаномалия развития (МАР) представляет собой отклонение в развитии органа и системы, не приводящее к нарушению функции («морфогенетические варианты развития», «стигмы дисэмбриогенеза»). Всего описано 80 различных МАР. К МАР головы и лица относятся: МАР глаз (гипертелоризм, гипотелоризм, эпикант и пр.), черепно-лицевые МАР (седловидная форма носа, плоский профиль лица, скошенный лоб и пр.), МАР уха (низкорасположенная ушная раковина, свернутая ушная раковина, околоушная папиллома и пр.), МАР ротовой области (макроглоссия, укорочение уздечки языка и пр.). Сочетание ВПР и МАР лица и шеи с нарушениями развития органов других систем достигает 50% [2].

Кроме ВПР и МАР используется и такое понятие, как аномалад. Под аномаладом понимают комплекс нарушений, возникающих в результате одной ошибки морфогенеза. Нарушения развития лица формируют ряд аномаладов, которые входят в состав многих синдромов множественных пороков развития (МВПР) нехромосомной этиологии и практически во все хромосомные болезни, обусловленные изменениями в системе аутосом [1].

В отличие от аномалада синдром МВПР – это устойчивое сочетание двух или более не индуцированных друг другом пороков развития в разных системах организма.

На сегодняшний день описано 6080 фенотипов, для которых известен молекулярный дефект, и 1527, для которых генотип неизвестен (OMIM, 22 мая 2021).

Поскольку патогномоничные признаки генетических синдромов, такие как узелки Лиша при нейрофиброматозе I типа, встречаются редко, важное значение для постановки диагноза приобретает выделение минимального диагностического симптомокомплекса обязательных признаков [2]. Сочетание клинических признаков служит основой для дифференциальной диагностики в группе сходных наследственных болезней.

Медицинская генетика, помимо оценки симптомокомплекса у пробанда, фокусирует также внимание на заболеваниях всех членов его семьи. Семейный анамнез

важен, поскольку может указать на наследственный характер заболевания, выяснить тип наследования, рассказать о естественной истории болезни и изменениях ее течения, определить вид и объем необходимых лабораторных исследований и, как следствие, определить тактику ведения. Также семейный анамнез позволяет оценить риск повторения патологии в семье.

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Провести оценку пренатальной эхо-картины головы и шеи плода в I–III триместрах в норме и при различной патологии. Также представлено описание клинического случая диагностики генетического синдрома с аутосомно-рецессивным типом наследования, в состав которого входил аномалад Пьера Робена.

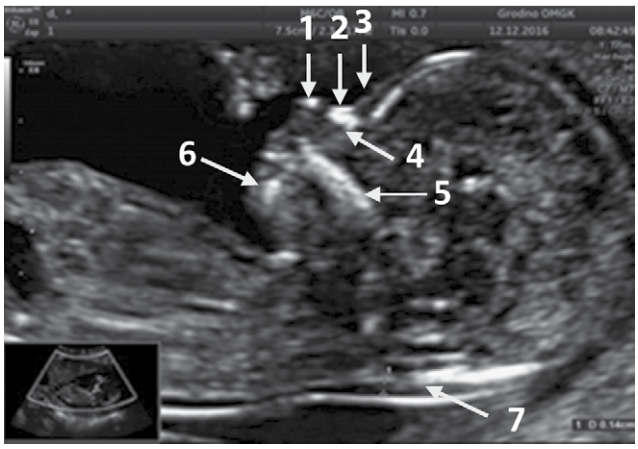
МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Ультразвуковые исследования (УЗИ) выполнены на аппаратах Voluson E8 Exspert (GE, США) с использованием трансабдоминального датчика (4–8 МГц). Цитогенетические и биохимические исследования выполнялись в генетической лаборатории Республиканского научно-практического центра (РНПЦ) «Мать и дитя», Минск. Кариотип записывался в соответствии с правилами международной номенклатуры ISCN, 2016.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Возможность оценить ВПР и МАР лица и шеи у плода предоставляется в рамках комбинированного скрининга I триместра на выявление групп высокого риска по хромосомным заболеваниям. Срок гестации на момент осмотра составляет 10^{+5}–13^{+6} недель. Эхографическая оценка лицевых структур плода в I триместре беременности представлена на рис. 1.

Как видно на рисунке, мы оцениваем носовую кость, кончик носа, верхнюю челюсть, нижнюю челюсть. Преназальные ткани также могут быть оценены в конце



1. Кончик носа
2. Кожа
3. Преназальные ткани
4. Носовая кость
5. Верхняя челюсть
6. Нижняя челюсть
7. Толщина воротникового пространства

Рис. 1. Сагиттальный срез головки плода в сроке гестации 13–14 недель
Fig. 1. Sagittal section of the fetal head at 13–14 weeks gestation

НА ПЕРВУЮ | НА СЛЕДУЮЩУЮ | НА ПРЕДЫДУЩУЮ | К СОДЕРЖАНИЮ

I триместра беременности. Обращаем внимание на форму лба, контур и целостность костей свода черепа. По задней поверхности шеи плода мы оцениваем размер толщины воротникового пространства (ТВП, NT) (рис. 1).

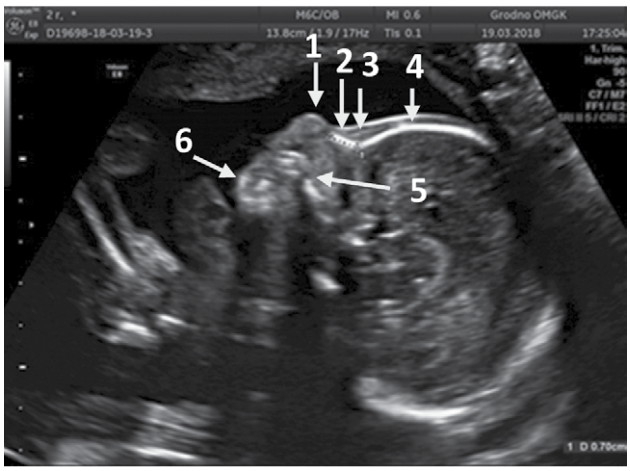
Оценка верхней губы плода не является обязательной в малом сроке беременности, и данный показатель отсутствует в протоколе УЗИ I триместра беременности. Однако при отсутствии технических ограничений, затрудняющих визуализацию, оценка данной структуры лица во фронтальной плоскости сканирования не вызывает затруднений. Более того, в случае высокого риска хромосомной патологии у плода носогубной треугольник должен быть оценен обязательно.

Для оценки профиля плода используется сагиттальный срез головки плода. Во II–III триместрах беременности, помимо оценки наличия либо отсутствия носовых костей, мы можем измерить их размер и сопоставить с нормативными значениями для срока гестации, если они определены для данной конкретной этнической группы. Также должна быть оценена толщина преназальных тканей, форма носа, переносья, лба, верхней и нижней челюсти, целостность костей свода черепа (рис. 2).

Путем измерения во фронтальной плоскости сканирования внутриорбитального размера и сопоставления его с нормативными значениями для срока гестации мы можем судить о положении орбит. Хрусталики плода также подлежат оценке. В норме они выглядят как анэхогенные структуры правильной округлой формы, окруженные ободком повышенной эхогенности (рис. 3).

Наличие хрусталиков позволяет исключить анофтальмию у плода. Структура и эхогенность хрусталиков являются важными критериями оценки глазных яблок плода. В случае катаракты хрусталики выглядят гиперэхогенными, их структура часто неоднородна (рис. 4).

При исследовании лицевых структур важное значение имеет оценка целостности верхней губы плода. Мягкие ткани лица также осматриваются для исключения расщелин и объемных образований.



1. Кончик носа
2. Носовая кость
3. Преназальные ткани, область переносья
4. Область лба
5. Верхняя челюсть
6. Нижняя челюсть

Рис. 2. Сагиттальный срез головки плода в сроке гестации 19–20 недель
Fig. 2. Sagittal section of the fetal head at 19–20 weeks of gestation

Рис. 3. Хрусталик плода в норме. Срок гестации 19–20 недель
Fig. 3. The lens of the fetus is normal. The gestation period is 19–20 weeks

Поскольку МАР ушной раковины являются частой составляющей большого количества различных синдромов, не стоит пренебрегать оценкой данной анатомической структуры. При осмотре ушных раковин необходимо обратить внимание на их форму и положение. Более наглядно деформацию ушной раковины позволяет продемонстрировать использование объемной реконструкции (рис. 5).

Таким образом, оценка МАР и ВПР лица и шеи позволяет заподозрить генетические синдромы у плода в I–II триместрах беременности, оценить прогноз для жизни и здоровья плода и определить тактику ведения беременности и родов. В качестве примера мы представляем клиническое наблюдение семейного случая генетического синдрома с аутосомно-рецессивным типом наследования, включающего аномалад Пьера Робена.

Рис. 4. Хрусталик плода при катаракте. Срок гестации 28–29 недель
Fig. 4. Fetal lens with cataract. The gestation period is 28–29 weeks

НА ПЕРВУЮ | НА СЛЕДУЮЩУЮ | НА ПРЕДЫДУЩУЮ | К СОДЕРЖАНИЮ

Рис. 5. Деформация ушной раковины у плода. Срок гестации 31–32 недели
Fig. 5. Deformation of the auricle in the fetus. The gestation period is 31–32 weeks

Клинический случай. Пациентка М., 25 лет, здорова. Обратилась в РНПЦ «Мать и дитя» в сроке беременности 20 недель в связи с ВПР лица у плода, выявленным в 19–20 недель гестации. Помимо этого, в I триместре беременности плод попал в группу высокого риска по синдрому Дауна – 1:50 (ТВП 2,7 мм). Беременность шестая. В анамнезе 5 родов, брак 2-й неродственный. Супруги – этнические цыгане.

Родословная семьи представлена на рис. 6. Как видно на рисунке, первая беременность пациентки в первом браке завершилась родами здоровым мальчиком. Во втором браке первая и вторая беременности завершились рождением двух здоровых девочек, а 3-я беременность – срочными родами в 40 недель. Девочка от 3-й беременности (III-4) родилась с гипоплазией нижней челюсти, расщелиной нёба, деформацией грудной клетки (со слов мамы). В возрасте 6 месяцев ребенок

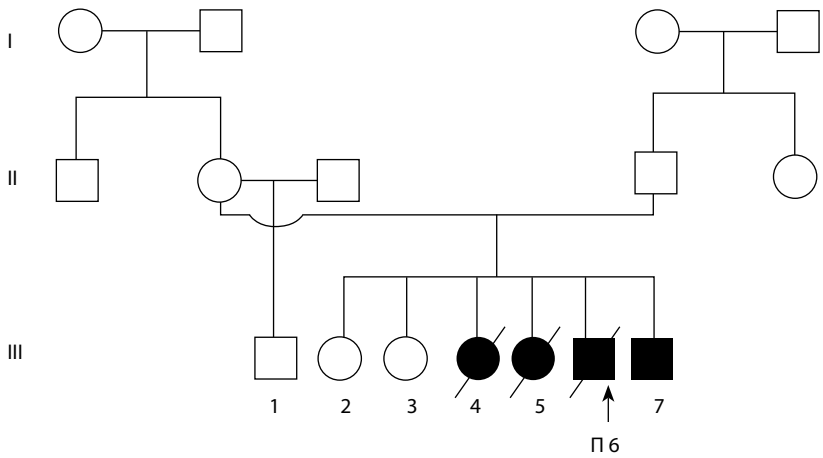


Рис. 6. Родословная семьи М.
Fig. 6. Pedigree of M.

НА ПЕРВУЮ | НА СЛЕДУЮЩУЮ | НА ПРЕДЫДУЩУЮ | К СОДЕРЖАНИЮ

был прооперирован по поводу расщелины нёба и умер в возрасте 1 года 2 месяцев. Патологоанатомический диагноз – аномалад Пьера Робена. Проведено кариотипирование родителей – патологии не выявлено.

Следующая, четвертая беременность завершилась рождением девочки (III-5), которая умерла в возрасте 2 месяцев с клиническим диагнозом «спинальная мышечная атрофия», однако молекулярно-генетическое исследование его не подтвердило. Вероятной причиной смерти стало поражение ЦНС в результате родовой травмы.

Пробанд – плод (III-6) от шестой беременности (пятая во втором браке). УЗИ в РНПЦ «Мать и дитя» проведено по направлению регионарного учреждения здравоохранения. Срок беременности по результатам осмотра составил 20 недель 5 дней, пол плода мужской. Выявлен ряд изменений со стороны лицевых структур плода: микрогения, лицевые дисморфии, низкорасположенные уши (рис. 7).

С учетом группы высокого риска по хромосомной патологии в I триместре беременности и данных УЗИ во II триместре беременности проведена процедура амниоцентеза и установлен кариотип плода 46,ХУ. Учитывая предварительный диагноз «аномалад Пьера Робена», благоприятный прогноз для жизни плода, семья приняла решение о продолжении беременности.

Ребенок мужского пола родился в РНПЦ «Мать и дитя». Роды проходили через естественные родовые пути в сроке беременности 37–38 недель. Вес ребенка при рождении составил 2850 г, оценка по шкале Апгар 8 баллов. В первые сутки новорожденный переведен в отделение интенсивной терапии и реанимации в связи с врожденной пневмонией и обструкцией верхних дыхательных путей, развившейся вследствие ВПР (аномалада Пьера Робена). Ребенок был осмотрен консилиумом врачей-генетиков. Помимо выраженной микрогении у ребенка диагностирована расщелина мягкого нёба и задней трети твердого нёба. Также во время осмотра обнаружен ряд черепно-лицевых МАР: долихоцефалическая форма головы, широкий лоб с низкой линией роста волос, широкое плоское переносье, легкий экзофтальм, крупные, ротированные кзади ушные раковины. У ребенка отмечалось умеренно диспропорциональное телосложение с некоторым укорочением бедренных костей.

Рис. 7. Микрогения, низкорасположенные уши у плода (III-6). Срок гестации 20 недель 5 дней
Fig. 7. Microgenia, low-set ears in the fetus (III-6). The gestation period is 20 weeks 5 days

НА ПЕРВУЮ | НА СЛЕДУЮЩУЮ | НА ПРЕДЫДУЩУЮ | К СОДЕРЖАНИЮ

Из изменений опорно-двигательного аппарата наблюдались варусная деформация стоп, клинодактилия 2-х пальцев кистей, а также проксимальное смещение и противопоставление 1-х пальцев кистей.

Новорожденному проведен ряд дополнительных исследований. По результатам эхокардиографии выявлены функционирующее овальное окно диаметром 2 мм, аневризма межпредсердной перегородки, дополнительная хорда левого желудочка сердца. УЗИ органов брюшной полости патологии не выявило. При нейросонографии обнаружены перивентрикулярный отек и пограничные размеры 3-го желудочка головного мозга.

Учитывая результаты осмотра и данные дополнительных исследований, ребенку выставлен диагноз «аномалад Пьера Робена». С учетом повторения данного заболевания в семье (аномалад Пьера Робена у ребенка от третьей беременности во втором браке) был сделан вывод о том, что синдром имеет аутосомно-рецессивный тип наследования. Ребенок умер в возрасте 5 месяцев. Непосредственной причиной смерти ребенка, по результатам патологоанатомического исследования, явилась прогрессивно нараставшая дыхательная недостаточность, обусловленная патологическими процессами в легких (хронический обструктивный слизисто-гнойный бронхит, крупноочаговая двусторонняя серозно-гнойная пневмония, очаговый выраженный интерстициальный фиброз с участками бронхолегочной дисплазии, множественные гиалиновые мембраны, очаговая карнификация и эмфизема легких).

Следующая беременность – седьмая по счету и шестая в данном браке, наступила через год (III-7). По результатам проведенного в РНПЦ «Мать и дитя» УЗ-скрининга I триместра: беременность 11 недель 2 дня, копчико-теменной размер (КТР) плода 44 мм, ТВП – 1,7 мм. В группу высокого риска по хромосомным синдромам плод не попал.

Повторное УЗИ проведено в сроке беременности 15 недель 6 дней. Обнаружена умеренная микрогения у плода (рис. 8). Проведен амниоцентез – кариотип плода 46,XY. Семье предложено прерывание беременности, от которого она отказалась.

Ребенок мужского пола родился в РНПЦ «Мать и дитя» в сроке беременности 38 недель. Родоразрешение проходило путем операции кесарева сечения в связи с поперечным положением плода и предлежанием петель пуповины. Вес ребенка при рождении составил 3250 г. Оценка по шкале Апгар 8 баллов.

При осмотре новорожденного выявлены умеренная микрогения, расщелина мягкого нёба, множественные черепно-лицевые дисморфии. С учетом фенотипа ребенка, а также данных семейного анамнеза новорожденному выставлен клинический диагноз «аномалад Пьера Робена». Тип наследования заболевания – аутосомно-рецессивный. В возрасте 1 года ребенок был жив. Дальнейшая судьба ребенка не известна, так как семья сменила место проживания.

■ ОБСУЖДЕНИЕ

Аномалад Пьера Робена (OMIM 261800) представляет собой симптомокомплекс, включающий триаду признаков: гипоплазию нижней челюсти (микрогению), неполную расщелину нёба или готическое (арковидное, дугообразное) нёбо, западение языка (глоссоптоз) [3, 5, 6, 8]. В литературе для определения данной патологии также используются такие термины, как sequence либо последовательность Пьера Робена [5–8].

НА ПЕРВУЮ | НА СЛЕДУЮЩУЮ | НА ПРЕДЫДУЩУЮ | К СОДЕРЖАНИЮ

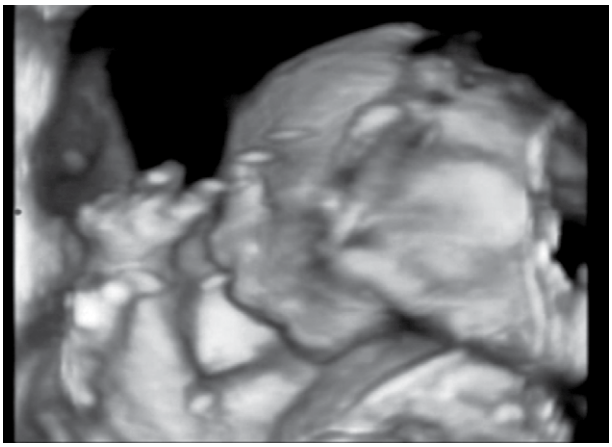


Рис. 8. Умеренная микрогения у плода (III-7). Срок гестации 15–16 недель
Fig. 8. Moderate fetal microgenia (III-7). The gestation period is 15–16 weeks

Патология впервые описана в 1923 г. французским стоматологом Пьером Робеном, который, опираясь на многолетний опыт наблюдений, определил последовательность проявления признаков, приводящих в итоге к обструкции верхних дыхательных путей [7].

Первичным пороком при данной патологии является микрогения. Остальные пороки обусловлены западением языка в связи с уменьшением ротовой полости, что в свою очередь препятствует смыканию небных пластинок и приводит к формированию расщелины нёба [7, 8].

Степень выраженности симптомов вариабельна – от незначительной гипоплазии нижней челюсти с арковидным нёбом, при которой функции жизнеобеспечения не нарушены и дефект носит лишь косметический характер, до тяжелой степени выраженности симптомов, являющихся причиной нарушения функции дыхания сразу после рождения. Можно предположить, что данная патология встречается гораздо чаще, но вследствие вариабельности проявлений признаки не рассматриваются в совокупности как проявление единого заболевания [8, 9].

Популяционная частота аномалада Пьера Робена – 1:8500–14 000, соотношение полов – М1:Ж1 [10].

Аномалад Пьера Робена может быть как изолированной патологией, так и составной частью большого количества генетических заболеваний. Изолированные случаи в основном спорадические, развиваются в результате дизрупции/деформации на этапе эмбриогенеза [4–6]. Аномалад Пьера Робена достаточно часто сочетается с пороками развития других органов и систем. Частота подобных сочетаний достигает 36%. Наиболее часто встречаются сочетания с аномалиями ушной раковины и внутреннего уха, с аномалиями глаз, с врожденными пороками сердца, с патологией опорно-двигательного аппарата, с мочеполовыми мальформациями. У ряда больных отмечается умственная отсталость [5–9].

Как составляющая генетической патологии аномалад Пьера Робена описан в составе более 300 синдромов (синдрома Стиклера, кампомелического синдрома, синдрома Ханхарта, трисомии 18 и пр.) [5, 6].

НА ПЕРВУЮ | НА СЛЕДУЮЩУЮ | НА ПРЕДЫДУЩУЮ | К СОДЕРЖАНИЮ

Наследуется заболевание как по аутосомно-доминантному, так и по аутосомно-рецессивному типу [3, 6].

Частота пренатального выявления аномалада Пьера Робена составляет 100% в семьях с отягощенным генетическим анамнезом [11]. По мнению ряда авторов, микрогнатия может быть выявлена пренатально в 93% случаев [12]. Сочетание микрогнатии с задней расщелиной нёба в пренатальной практике имеет положительную прогностическую ценность для аномалада Пьера Робена в 100% случаев [13]. Многоводие осложняет течение беременности с данной патологией в 60% случаев наблюдений вследствие нарушения функции глотания у плодов с последовательностью Пьера Робена [14].

Однако, по нашему мнению, достаточно сложно оценить прогноз для жизни и здоровья плода, так как микрогения может быть выражена незначительно, как в нашем клиническом наблюдении (III-7), а диагностика расщелин мягкого нёба и небольших расщелин твердого нёба пренатально вызывает затруднения, даже в семьях с высоким генетическим риском и при прицельном экспертном УЗИ.

■ ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Пренатальная диагностика ВПР лица является важной составляющей частью при прогнозировании исхода беременности и родов, позволяя заподозрить генетические синдромы. Не менее значимой является оценка МАР лица и шеи. И хотя их описание не входит в протоколы исследования, описание МАР может повысить эффективность пренатальной диагностики генетических синдромов. Клиническое значение МАР, их степень выраженности в рамках популяции с учетом этнического состава, динамика в рамках одной семьи нуждаются в проведении дальнейших научных исследований, а полученные новые данные – во внедрении в клиническую практику.

■ ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Lazyuk G. (1979) *Human teratology.* "Medicine". P. 18. (in Russian)
2. Ginter E., Puzyrev V. (2019) *Hereditary diseases.* Moscow: GEOTAR-Media. P. 458. (in Russian)
3. Vahitova L., Fazleeva L. (2013) Clinical case of Pierre Robin syndrome in a newborn baby. *Practical medicine,* 6 (75), pp. 172–174. (in Russian)
4. Kozlova S., Demikova N., Semanova E., Blinnikova O. (1996) *Hereditary syndromes and genetic counselling*. Moscow: Praktika. Pp. 122–123. (in Russian)
5. Antunes R.B., Alonso N., Paula R.G. (2012) Importance of early diagnosis of Stickler syndrome in newborns. *J. Plast. Reconstr. Aesthet. Surg.,* vol. 65, no 8, pp. 1029–1034.
6. Evans K.N., Sie K.C., Hopper R.A. (2011) Robin Sequence: From Diagnosis to Development of an Effective Management Plan. *Pediatrics,* vol. 127, no 5, pp. 936–948.
7. Bronshtein M., Blazer S., Zalel Y. (2005) Ultrasonographic diagnosis of glossoptosis in fetuses with Pierre Robin sequence in early and mid pregnancy. *Am. J. Obstet. Gynecol.*, vol. 193, no 4, pp. 1561–1564.
8. Sun T Hsieh (2019) Pierre Robin sequence. *Clin Plast Surg.,* 46 (2), pp. 249–259. doi: 10.1016/j.cps.2018.11.010.
9. Flores R.L. (2014) The surgical correction of Pierre Robin sequence: mandibular distraction osteogenesis versus tongue - lip adhesion. *Plast Reconstr Surg.,* 133 6), pp. 1433–1439. doi: 10.1097/PRS.0000000000000225.
10. Tan T.Y., Kilpatrick N., Farlie P.G. (2013) Developmental and genetic perspectives on Pierre Robin sequence. *Am. J. Med. Genet.,* 163, pp. 295–305.
11. Di Pasquo E. (2017) Efficiency of prenatal diagnosis in Pierre Robin sequence. *Prenat Diagn.,* 37 (11), pp. 1169–1175. doi: 10.1002/pd.5162.
12. Cruse T. (2021) Prenatal Diagnosis of Robin Sequence: Sensitivity, Specificity, and Clinical Relevance of an Index for Micrognathia. *Cleft palate craniofac J.*, 58 (8), pp. 1012–1019. doi: 10.1177/1055665620972297. Epub 2020 Nov 24.
13. Lind K. (2015) Prenatal diagnosis of Pierre Robin Sequence: accuracy and ability to predict phenotype and functional severity. *Prenat Diagn.*, 35 (9), pp. 853–8. doi: 10.1002/pd.4619. Epub 2015 Jun 15.
14. Hsieh Y.Y. (1999) The prenatal diagnosis of Pierre-Robin sequence. *Prenat Diagn.,* 19 (6), pp. 567–9.

DOI: https://doi.org/10.34883/PI.2022.12.1.005
УДК 616-079.3

Головатая Е.И.[1, 2] ✉, Голубева С.В.[1], Мотюк И.Н.[3]
[1] Республиканский научно-практический центр «Мать и дитя», Минск, Беларусь
[2] Белорусская медицинская академия последипломного образования, Минск, Беларусь
[3] Гродненский областной клинический перинатальный центр, Гродно, Беларусь

Легко ли поставить цитогенетический диагноз? Примеры двух клинических случаев с мозаицизмом по 18-й хромосоме

Вклад авторов: концепция и дизайн исследования, лабораторные данные, редактирование – Головатая Е.И.; клинические данные, написание текста – Голубева С.В.; клинические данные, написание текста – Мотюк И.Н.
Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Подана: 22.10.2021
Принята: 31.01.2022
Контакты: gvhelena@yandex.ru

Резюме

В статье представлены два наблюдения с хромосомными аномалиями: 1) частичная моносомия длинного плеча 18-й хромосомы размером 29 Mb в мозаичной форме; 2) частичная моносомия длинного плеча 18-й хромосомы размером 14 Mb, представленная в двух клонах клеток (с делетированной и кольцевой хромосомами). Материалом для исследования были клетки периферической крови. Рассмотрены клинические данные, этапы постановки генетического диагноза, роль генетического консультанта в установлении генетической патологии, результаты исследований методами стандартного кариотипирования (GTG-banding) и хромосомного микроматричного анализа (SNP array). Делеция генетического материала выявлена с помощью хромосомного микроматричного анализа, окончательный кариотип установлен по совокупности результатов двух методов. Проанализирована возможность выявления структурной перестройки и мозаицизма разными методами исследования.
Ключевые слова: делеция 18q, мозаицизм, стандартное кариотипирование, хромосомный микроматричный анализ

Golovataya E.[1, 2] ✉, Holubeva S.[1], Matsiuk I.[3]
[1] Republican Scientific and Practical Center "Mother and Child", Minsk, Belarus
[2] Belarusian Medical Academy of Postgraduate Education, Minsk, Belarus
[3] Grodno Regional Clinical Perinatal Center, Grodno, Belarus

Is It Easy to Supply a Cytogenetic Diagnosis? Examples of Two Clinical Cases with Mosaicism on the 18th Chromosome

Authors' contribution: research concept and design, conducting of laboratory research, editing – Golovataya E., writing text, material collection – Holubeva S., description and observation of patients, writing text – Matsiuk I.
Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Submitted: 22.10.2021
Accepted: 31.01.2022
Contacts: gvhelena@yandex.ru

Abstract

The article presents two observations with chromosomal aberrations: 1) mosaic partial monosomy of the long arm of the 18th chromosome, 29Mb in size; 2) partial monosomy of the long arm of chromosome 18, 14Mb in size, presented in two clones of cells (with deleted and ring chromosomes). The material for the study were peripheral blood cells. Clinical data, stages of a genetic diagnosis, the role of the genetic consultant in the identification of genetic pathology, research results by standard karyotyping (GTG-banding) and chromosomal microarray analysis (SNP array) are considered. Deletion of the genetic material was detected using chromosomal microarray analysis, the final karyotype was established by the combination of the results of the two methods. The possibility of revealing structural rearrangement and mosaicism by different research methods is analyzed.
Keywords: deletion 18q, mosaicism, standard karyotyping, chromosomal microarray analysis

■ ВВЕДЕНИЕ

В клинической практике врач-генетик часто сталкивается с ситуацией, когда затребованные лабораторные исследования не дают основания для постановки генетического диагноза. Пациент может на многие годы или навсегда оставаться с невыясненным диагнозом. Это является довольно критической ситуацией для определения риска появления подобных нарушений при следующих планируемых беременностях.

Появление новых лабораторных технологий генетического анализа (хромосомный микроматричный анализ, секвенирование нового поколения) с их революционно высоким разрешением позволило значительно чаще выявлять патогномоничные генетические нарушения. Знания о возможностях новых диагностических методов являются решающими в работе врача-генетика. Не менее важным аспектом являются

НА ПЕРВУЮ | НА СЛЕДУЮЩУЮ | НА ПРЕДЫДУЩУЮ | К СОДЕРЖАНИЮ

и знания о природе генетических нарушений, когда и какие анализы наиболее рационально заказывать при конкретной клинической ситуации.

До настоящего времени основным методом диагностики хромосомных нарушений является метод стандартного кариотипирования. В силу менее субъективного характера исследований (но не интерпретации), по сравнению с классическим цитогенетическим анализом (стандартное кариотипирование), хромосомный микроматричный анализ может нивелировать влияние человеческого фактора или неоднозначность существующего протокола при проведении рутинных исследований.

В этой статье мы приводим анализ двух случаев, когда введение в диагностический процесс хромосомного микроматричного анализа позволило разобраться в природе генетических нарушений и причинах неудач классического цитогенетического исследования.

■ МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Материалом для исследования была периферическая кровь. С целью выявления хромосомных перестроек использовались два метода:

1) стандартное кариотипирование;
2) хромосомный микроматричный анализ.

Стандартное кариотипирование проводилось с помощью стандартной методики GTG-banding. Хромосомный микроматричный анализ выполнялся с использованием микрочипов Illumina CytoSNP-12 v2.1, Illumina CytoSNP-850K v1.1, системы NextSeq550 (Illumina, США) согласно рекомендациям производителя. Использовался SNP array (Illumina). Данный тип анализа кроме количества геномных копий (Log R Ratio) показывает количество аллелей (B-Allele Frequency). Результаты были визуализированы в программе BlueFuse Multi (Illumina, США). Интерпретация микроаберраций проведена с использованием онлайн-версий Базы данных геномных вариантов DGV (Database of Genomic Variants), DECIPHER (DatabasE of Chromosomal Imbalance and Phenotype in Humans using Ensembl Resources), каталога наследственных болезней «Менделевское наследование у человека» (OMIM).

■ РЕЗУЛЬТАТЫ

Наблюдение 1. Доношенный ребенок, девочка с пренатальной гипотрофией. В неонатальном периоде наблюдались синдром срыгивания и рвоты, проблемы вскармливания, гастроэзофагеальный рефлюкс. Ребенок развивался с физической, психомоторной задержкой. Неврологический статус: мышечная гипотония, горизонтальный нистагм, шумное дыхание. Лицевые особенности: брахицефалия, плоский затылок, выступающий лоб, микроцефалия, сглаженные надбровные дуги, прямолинейные брови, глубоко посаженные глаза, узкие глазные щели, широкая спинка носа, клювовидный нос, гипоплазия крыльев носа, короткий фильтр, высокое нёбо, «карпообразный» рот, гипоплазия средней трети лица. Костная система: левосторонняя косолапость, аномальная установка первых пальцев стоп. Особенности дерматоглифики ладоней. Кожные изменения: атопический дерматит. Атрофия зрительных нервов. Нейросонография, МРТ головного мозга: субэпендимальные многокамерные кисты с обеих сторон; атрофический процесс в веществе головного мозга. Первая версия диагноза: «хромосомная болезнь». Однако хромосомной патологии с использованием стандартного кариотипирования не выявлено (кариотип 46,XX).

НА ПЕРВУЮ | НА СЛЕДУЮЩУЮ | НА ПРЕДЫДУЩУЮ | К СОДЕРЖАНИЮ

В связи с подозрением на наследственную этиологию заболевания диагностический поиск продолжился: диагностика микроделеционных синдромов методом MLPA; анализ активности лизосомных ферментов; диагностика митохондриальных заболеваний; селективный скрининг наследственных болезней обмена (пробы крови и мочи); тандемная масс-спектрометрия сухих пятен крови (профиль аминокислот и ацилкарнитинов в норме); диагностика синдрома Ретта методом ПЦР. Изменений не выявлено, комплекс клинических проявлений оставался неклассифицированным. Таким образом, к 5 годам генетический диагноз ребенку не был установлен. В нашем центре в это время был внедрен хромосомный микроматричный анализ. Врач-генетик по-прежнему предполагал хромосомную патологию и поэтому настоял на проведении анализа хромосомного статуса новым внедренным в практику методом. Была установлена делеция участка 18-й хромосомы 18q21.2→18qter в мозаичной форме (arr[GRCh37] 18q21.2q23(48402338-77833127)x1) (рис. 1). Сопоставление фенотипов нашего пациента и описанных ранее пациентов с делецией 18q обнаружило совпадение по основным признакам: задержка развития, лицевые дисморфии, аномалии конечностей, атрофический процесс в мозге, кожные проявления.

Размер делеции составил 29 Mb и должен был быть виден при стандартном кариотипировании. Проведение реанализа выявило 15% мозаицизм: 46,XX,del(18)(q21.2)[15]/46,XX[85] (рис. 2).

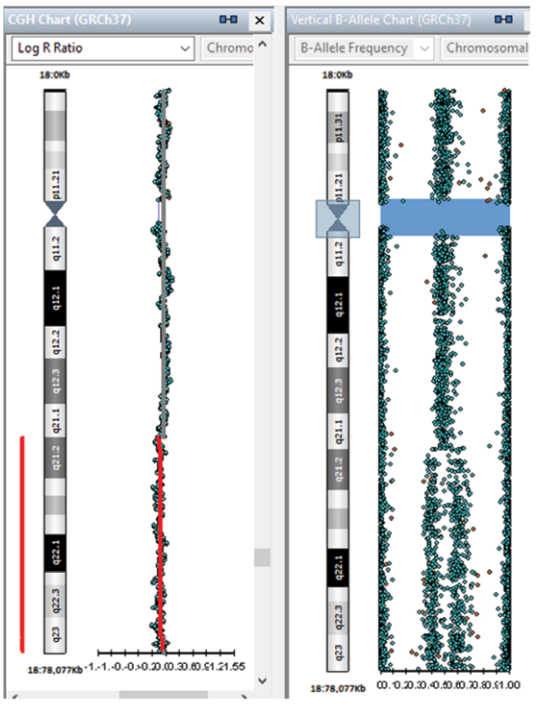


Рис. 1. Результаты хромосомного микроматричного анализа: 18-я хромосома
Fig. 1. Chromosome microarray analysis results: chromosome 18

НА ПЕРВУЮ | НА СЛЕДУЮЩУЮ | НА ПРЕДЫДУЩУЮ | К СОДЕРЖАНИЮ

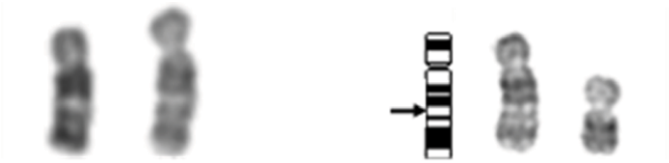


Рис. 2. Результаты стандартного кариотипирования: a) нормальные 18-е хромосомы, b) делеция 18-й хромосомы
Fig. 2. Results of standard karyotyping: a) normal 18th chromosomes, b) deletion of 18th chromosome

Наблюдение 2. Доношенный ребенок, девочка. Ребенок развивался с физической, психомоторной, задержкой. При осмотре в 9 месяцев выявлены множественные врожденные особенности развития: плоское переносье, гипертелоризм, монголоидный разрез глаз, узкая кайма губ, углы рта опущены, мышечный тонус снижен, брахидактилия кистей, клинодактилия V пальца. Голову ребенок держал с 3,5 месяца, первые зубы появились в 7 месяцев, в 9 месяцев переворачивался вяло, не сидел. Клинический диагноз в 9 месяцев: раннее органическое поражение головного мозга с выраженной задержкой психомоторного развития, атонически-астатическим синдромом, врожденное отсутствие, атрезия и стриктура левого слухового прохода, сужение правого слухового прохода. При исследовании клеток

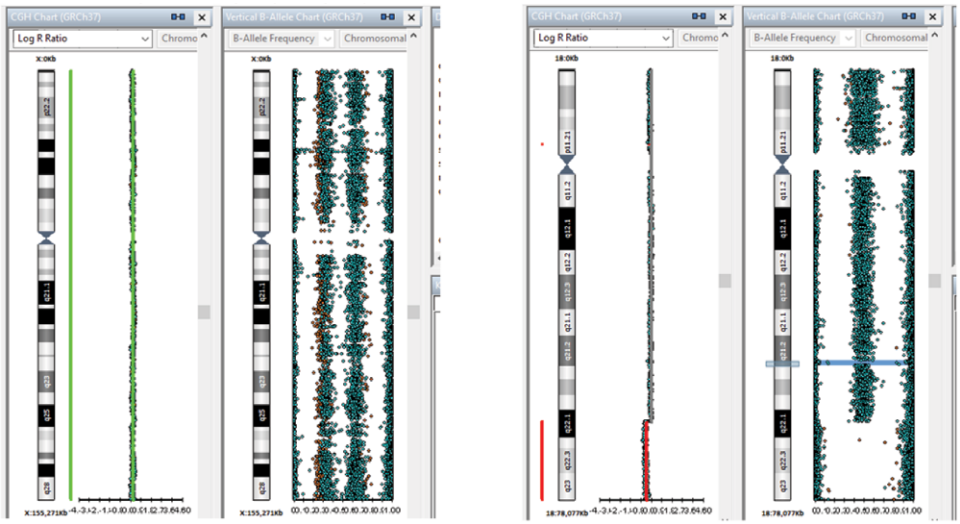


Рис. 3. Результаты хромосомного микроматричного анализа: a) трисомия X-хромосомы, b) частичная моносомия 18-й хромосомы
Fig. 3. Results of chromosomal microarray analysis: a) trisomy of the X chromosome, b) partial monosomy of the 18th chromosome

НА ПЕРВУЮ | НА СЛЕДУЮЩУЮ | НА ПРЕДЫДУЩУЮ | К СОДЕРЖАНИЮ

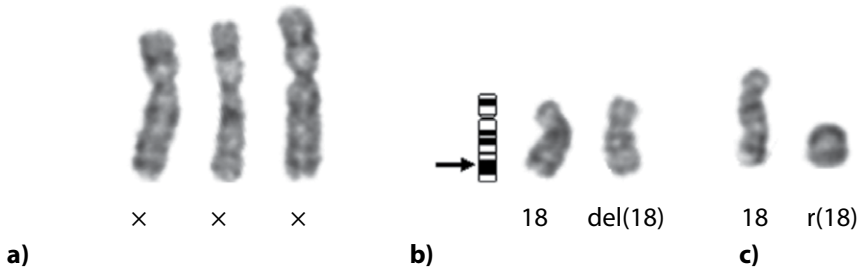


Рис. 4. Результаты стандартного кариотипирования: a) трисомия X-хромосомы, b) делеция 18-й хромосомы; c) кольцевая 18-я хромосома
Fig. 4. The results of standard karyotyping: a) trisomy of the X chromosome, b) deletion of the 18th chromosome; c) ring 18th chromosome

периферической крови методом стандартного кариотипирования в возрасте одного года установлен кариотип 47,XXX. Однако данный кариотип не объяснял симптомокомплекс, наблюдаемый у ребенка. Генетический диагноз к 7 годам у ребенка так и не был установлен. В связи с наступлением новой беременности у матери остро встал вопрос прогноза беременности, особенно с учетом того, что врач-генетик подозревал хромосомную природу заболевания у ребенка. Был выполнен хромосомный микроматричный анализ. По результатам анализа установлена трисомия X-хромосомы: Xp22.33q28(60814-155236712)x3; а также моносомия участка длинного плеча 18-й хромосомы: 18q22.1q23(63849680-78015180)x1 (рис. 3).

Выявленная перестройка сочетается с симптомокомплексом нашего пациента. Размер делеции составил 14 Mb и должен был быть виден при стандартном кариотипировании. Проведение повторного анализа методом стандартного кариотипирования выявило мозаицизм по структурной перестройке 18-й хромосомы: 47,XXX,del(18)(q22)[88]/47,XXX,r(18)(p11.3?q22)[12] (рис. 4).

■ ОБСУЖДЕНИЕ

Хромосома 18 составляет около 2,5% всей ДНК в клетках и содержит около 270 кодирующих генов. Делеции 18-й хромосомы встречаются с частотой 1 : 40 000, но точки разрывов крайне разнообразны, что объясняет вариабельность клинических проявлений [1, 2]. В большинстве случаев патология de novo. Более общие признаки 18q-делеций (например, деформации стопы, атрезия слуха, дисмиелинизация, нистагм, низкий рост) наблюдаются у лиц, у которых отсутствует только дистальная часть 18q22.3-qtel (рис. 5) [3].

В обоих наших наблюдениях выявлена одна и та же перестройка – частичная делеция длинного плеча 18-й хромосомы, но в первом наблюдении размер составил 29 Mb, во втором наблюдении – 14 Mb. Есть и еще одно различие: в первом наблюдении делеция присутствует в мозаичной форме, во втором – в полной. Критический участок синдрома 18q- отсутствует в обоих случаях. У обоих детей наблюдается ряд общих черт: задержка физического и психомоторного развития, лицевые дисморфии, гипотония, атрофические процессы в мозге. Есть и различия: у первого ребенка – атрофия зрительных нервов, деформации нижних конечностей, атопический дерматит, у второго – аномалии слуха. Эта вариабельность может объясняться как размером делеции, так и другими факторами. По данным литературы, многие

НА ПЕРВУЮ | НА СЛЕДУЮЩУЮ | НА ПРЕДЫДУЩУЮ | К СОДЕРЖАНИЮ

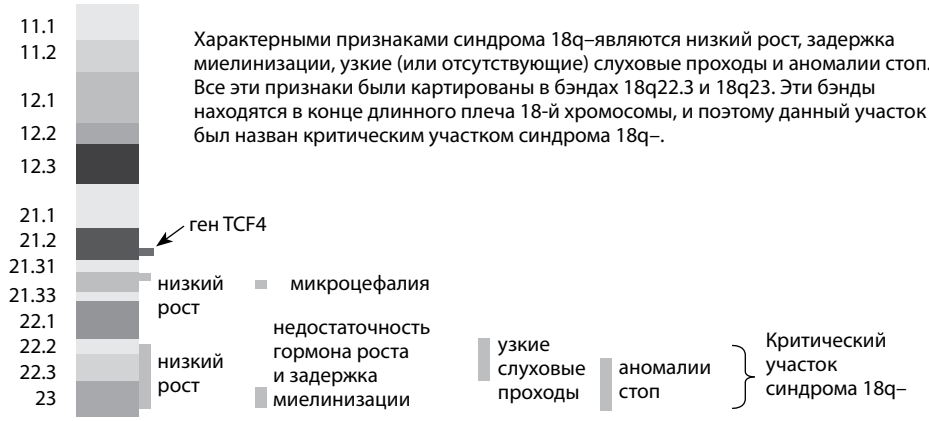


Рис. 5. Структура длинного плеча 18-й хромосомы [4]
Fig. 5. The structure of the long arm of the 18th chromosome [4]

клинические проявления могут широко варьировать у разных пациентов даже при одинаковых делециях. На фенотип могут оказывать влияние состав аллелей в гаплоидном участке, гены в других районах хромосом, мозаицизм и другие факторы [3]. Все вышеизложенное должен учитывать врач-генетик в поисках причины генетической патологии.

Мозаицизм представляет собой наличие в организме, развившемся из одной зиготы, двух или более популяций клеток с разными генотипами. Мозаицизм описан для многих типов хромосомных аномалий, включая трисомии, моносомии, делеции, дупликации и т. д. Возможность выявления мозаицизма по хромосомным перестройкам зависит от используемых методов и от типа мозаицизма. При использовании стандартного кариотипирования проводится морфологический анализ митотических хромосом, т. е. исследуются хромосомы как по форме, так и по размеру. Мозаицизм при этом методе может быть не выявлен по следующим причинам: недостаточный уровень разрешения, анализ ограниченного числа делящихся клеток, субъективный выбор клеток для исследования, профессиональный уровень цитогенетика. При использовании хромосомного микроматричного анализа исследуют ДНК всех клеток во взятом образце на разных стадиях клеточного цикла. Поскольку исследуется ДНК, то морфологический анализ хромосом провести невозможно, в отличие от метода стандартного кариотипирования, и можно выявить мозаицизм только по размеру несбалансированного участка. Возможность выявления мозаицизма зависит от его уровня, используемой платформы, разрешающей способности метода. Платформа SNP использует комбинацию данных интенсивности и генотипирования, что позволяет выявлять даже 5–10% мозаицизм по несбалансированным перестройкам [5].

Мозаичный кариотип в обоих наших наблюдениях первично не был установлен методом стандартного кариотипирования. В первом наблюдении после получения результатов с помощью хромосомного микроматричного анализа (частичная моносомия участка длинного плеча 18-й хромосомы в мозаичной форме) при проведении

НА ПЕРВУЮ | НА СЛЕДУЮЩУЮ | НА ПРЕДЫДУЩУЮ | К СОДЕРЖАНИЮ

реанализа препаратов, полученных методом стандартного кариотипирования, был установлен 15% мозаицизм. Данная перестройка в полной форме не представляет проблем для выявления (размер делеции 29 Mb). Причиной получения нормального кариотипа при первом анализе, вероятно, явилось стандартное, в данном случае недостаточное, количество проанализированных клеток. Всего было исследовано 25 метафазных пластинок, что теоретически достаточно для выявления 12% мозаицизма с вероятностью 95%, однако на практике это не всегда достижимо в связи с субъективным отбором клеток для анализа [6]. При реанализе исследовали большое число клеток, проводился прицельный поиск предполагаемой патологии.

Во втором наблюдении при проведении хромосомного микроматричного анализа выявлена делеция длинного плеча 18-й хромосомы в полной форме. Повторный анализ был направлен на поиск именно этой патологии, но при исследовании стандартного количества клеток (n=25) были выявлены морфологически разные структурные перестройки 18-й хромосомы (делеция и кольцевая хромосома), при исследовании 100 клеток мозаицизм был подтвержден. В этом случае причинами пропуска мозаицизма при первичном анализе были следующие: ограниченное количество проанализированных клеток, а также, вероятно, неудовлетворительное качество препаратов / недостаточный уровень подготовки цитогенетика. Обе перестройки характеризовались одинаковой делецией генетического материала, что и явилось основанием выявления полной делеции методом хромосомного микроматричного анализа. В данном случае мозаицизм не связан с изменением генетического материала, а выражается в различном морфологическом представлении 18-й хромосомы. Именно поэтому мозаицизм в данном образце может быть выявлен только методом стандартного кариотипирования. Структурный мозаицизм, представленный двумя клонами клеток, один из которых с кольцевой 18-й хромосомой, может быть дополнительным модифицирующим фактором проявлений уже существующей патологии в виде частичной моносомии 18q-.

Несмотря на первичное получение нормального кариотипа в наших двух случаях, исключительно благодаря позиции врача-генетика был продолжен поиск хромосомной причины наблюдаемых клинических проявлений с помощью высокоразрешающего метода исследования (хромосомный микроматричный анализ), что привело к установлению генетического диагноза. У метода стандартного кариотипирования есть свои ограничения, в частности в возможности выявления мозаицизма. Чем меньше процент мозаицизма, чем меньше размер несбалансированного фрагмента, тем менее вероятно установление мозаичного кариотипа с помощью классического метода стандартного кариотипирования. Кроме того, принципиальное значение при работе этим методом имеет качество приготовленных препаратов (разрешение) и уровень подготовки цитогенетика. Постановка генетического диагноза требует тесного взаимодействия врача-генетика со специалистами лабораторной службы.

■ ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Постановка генетического диагноза – это сложный многоэтапный процесс, который начинается врачом-генетиком и заканчивается им. Плодотворное и тесное взаимодействие клинических генетиков и врачей лабораторной диагностики имеет место только в том случае, если врач-генетик хорошо понимает возможности и ограничения заказываемых исследований, а специалисты лабораторной службы,

НА ПЕРВУЮ | НА СЛЕДУЮЩУЮ | НА ПРЕДЫДУЩУЮ | К СОДЕРЖАНИЮ

со своей стороны, должны представлять клиническую составляющую предполагаемых диагнозов. Такое сотрудничество могло бы сократить время установления генетического диагноза, а также исключить проведение необоснованных исследований.

■ ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Heard P.L., Carter E.M., Crandall A.C. (2009) High Resolution Genomic Analysis of 18q– using oligomicroarray Comparative Genomic Hybridization (aCGH). *Am J Med Genet A*, vol. 149A, no 7, pp. 1431–7. doi: 10.1002/ajmg.a.32900.
2. Sheth H., Trivedi S., Liehr T. (2020) Mosaic chromosome 18 anomaly delineated in a child with dysmorphism using a three-pronged cytogenetic techniques approach: a case report. *BMC Medical Genomics*, vol. 13: 141. doi: 10.1186/s12920-020-00796-9.
3. Linnankivi T., Tienari P., Somer M. (2006) 18q deletions: clinical, molecular, and brain MRI findings of 14 individuals. *Am J Med Genet A,* vol. 140, no 4, pp. 331–9. doi: 10.1002/ajmg.a.31072.
4. Rare Chromosome Disorder Support Group (Unique) (2018) *Rare Chromosome & Gene Disorder Guides.* Available at: http://www.rarechromo.org.
5. Conlin L.K., Thiel B.D., Bonnemann C.G. (2010) Mechanisms of mosaicism, chimerism and uniparental disomy identified by single nucleotide polymorphism array analysis. *Human Molecular Genetics,* vol. 19, no 7, pp. 1263–75. doi:10.1093/hmg/ddq003.
6. Hook E.B. (1977) Exclusion of chromosomal mosaicism: tables of 90, 95 and 99% confidence limits and comments on use. *Am. J. Hum. Genet.,* vol. 29, pp. 94–7.

DOI: https://doi.org/10.34883/PI.2022.12.1.006
УДК 616-053.3-056.7-007.2

Гусина А.А.[1] ✉, Гусина Н.Б.[1], Наумчик И.В.[1], Румянцева Н.В.[1], Кулак В.Д.[1], Мотюк И.Н.[2], Будейко Е.С.[1], Мясников С.О.[1], Криницкая К.А.[1], Сталыбко А.С.[1]
[1] Республиканский научно-практический центр «Мать и дитя», Минск, Беларусь
[2] Гродненский областной клинический перинатальный центр, Гродно, Беларусь

Молекулярно-генетическая характеристика муколипидозов II/III альфа/бета в Республике Беларусь

Вклад авторов: выполнение молекулярно-генетических исследований, анализ полученных данных, написание текста статьи – Гусина А.А.; выполнение биохимических исследований, редактирование текста, утверждение окончательного варианта статьи – Гусина Н.Б.; описание и наблюдение пациентов, редактирование текста, утверждение окончательного варианта статьи – Наумчик И.В.; описание и наблюдение пациентов – Румянцева Н.В., Кулак В.Д., Мотюк И.Н.; выполнение биохимических исследований – Будейко Е.С.; выполнение молекулярно-генетических исследований, подготовка иллюстраций – Мясников С.О., Сталыбко А.С., Криницкая К.А.
Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Подана: 22.10.2021
Принята: 31.01.2022
Контакты: asya.gusina@mail.ru

Резюме

Введение. Муколипидозы II/III альфа/бета (МЛ IIA/B, МЛ IIIA/B) – редкие заболевания с аутосомно-рецессивным типом наследования из группы лизосомных болезней накопления. Клинические проявления МЛ IIA/B и МЛ IIIA/B включают выраженную задержку роста и психомоторного развития, черепно-лицевые дисморфии, патологию клапанного аппарата сердца, деформации грудной клетки, длинных трубчатых костей и позвоночника, остеопороз, переломы, контрактуры крупных суставов, грыжи, помутнение роговицы, частые инфекции лор-органов. Причиной МЛ IIA/B и МЛ IIIA/B является дефицит активности UDP-GlcNAc 1-фосфотрансферазы вследствие мутаций в гене GNPTAB.
Цель исследования. Установить спектр мутаций в гене GNPTAB у пациентов с МЛ IIA/B и IIIA/B в Республике Беларусь.
Материалы и методы. В исследуемую группу включены 5 пробандов, 11 родителей и 9 здоровых сибсов из 8 семей, имеющих ребенка с подтвержденным диагнозом «МЛ IIA/B или МЛ IIIA/B». Поиск мутаций в гене GNPTAB проведен методом секвенирования по Сэнгеру.
Результаты и обсуждение. В семьях пациентов выявлено 7 патогенных мутаций: p.Ser399Phe, p.Arg375Ter, p.Gly508CysfsTer5, p.Thr484IlefsTer23, p.Ser738Ter, p.Asp919GlufsTer21, p.Arg1189Ter. Варианты p.Gly508CysfsTer5, p.Thr484IlefsTer23 и p.Asp919GlufsTer21 описаны авторами у лиц с МЛ IIA/B и МЛ IIIA/B впервые. Носительство мутации p.Arg375Ter отмечено в 5 (62,5%), p.Thr484IlefsTer23 – в 2 (25%) семьях. Эти варианты составили 50% и 12,5% всех мутантных аллелей соответственно. Остальные мутации отмечены в единичных случаях.
Заключение. Определен спектр патогенных мутаций в гене GNPTAB у пациентов с МЛ IIA/B и IIIA/B в Республике Беларусь. Идентифицированы три ранее не описанных у лиц с этими заболеваниями варианта: p.Gly508CysfsTer5, p.Thr484IlefsTer23

НА ПЕРВУЮ | НА СЛЕДУЮЩУЮ | НА ПРЕДЫДУЩУЮ | К СОДЕРЖАНИЮ

и p.Asp919GlufsTer21. Установлено, что превалирующими в Беларуси являются p.Arg375Ter и p.Thr484IlefsTer23, на долю которых приходится 50% и 12,5% мутантных аллелей соответственно.
Ключевые слова: муколипидозы II/III альфа/бета, GNPTAB, лизосомные болезни накопления

Gusina A.[1] ✉, Gusina N.[1], Naumchik I.[1], Rumiantsava N.[1], Kulak V.[1], Motyuk I.[2], Budzeika E.[1], Miasnikov S.[1], Krinitskaya K.[1], Stalybko A.[1]
[1] Republican Scientific and Practical Center "Mother and Child", Minsk, Belarus
[2] Grodno Regional Clinical Perinatal Center, Grodno, Belarus

Molecular Characterization of Mucolipidosis II/III A/B in the Republic of Belarus

Authors' contribution: conducting of molecular genetic studies, analysis of the data obtained, writing – Gusina A.; conducting of biochemical research, editing, approving the final version of the article – Gusina N.; description and observation of patients, editing, approval of the final version of the article – Naumchik I.; description and observation of patients – Rumyantseva N., Kulak V., Motyuk I.; performance of biochemical research – Budzeika E.; conducting of molecular genetic studies, preparation of illustrations – Myasnikov S., Stalybko A., Krinitskaya K.
Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Submitted: 22.10.2021
Accepted: 31.01.2022
Contacts: asya.gusina@mail.ru

Abstract

Introduction. Mucolipidosis II/III alpha/beta (ML IIA/B, ML IIIA/B) are rare autosomal recessive disorders from the group of lysosomal storage diseases. ML II/III A/B clinical manifestations include marked growth retardation and impaired psychomotor development, craniofacial dysmorphic features, cardiac valvular pathology, chest, long bones and spine deformities, osteoporosis, fractures, joint contractures, hernias, corneal opacity, frequent infections. ML II/III A/B caused by a deficiency of UDP-GlcNAc-1-phosphotransferase due to mutations in the GNPTAB gene.
Purpose of the study. To investigate the molecular genetic characteristics of the GNPTAB gene in ML II/III patients in Belarus.
Materials and methods. Five probands, eleven parents and nine healthy siblings from eight families were enrolled in the study. Sanger sequencing analysis was performed for all coding exons and respective flanking regions of the GNPTAB gene.
Results and discussion. Seven pathogenic mutations were identified: p.Ser399Phe, p.Arg375Ter, p.Gly508CysfsTer5, p.Thr484IlefsTer23, p.Ser738Ter, p.Asp919GlufsTer21, p.Arg1189Ter. Variants p.Gly508CysfsTer5, p.Thr484IlefsTer23 and p.Asp919GlufsTer21 were novel. p.Arg375Ter mutation was noted in five (62.5%), p.Thr484IlefsTer23 – in two (25%) families. These variants accounted for 50 and 12.5% of all mutant alleles, respectively. The rest of the mutations were noted in isolated cases.
Conclusion. Pathogenic GNPTAB mutation spectrum in ML II/III A/B patients in Belarus was determined. Three variants previously not described in ML II/III patients have been identified: p.Gly508CysfsTer5, p.Thr484IlefsTer23, and p.Asp919GlufsTer21. The most

НА ПЕРВУЮ | НА СЛЕДУЮЩУЮ | НА ПРЕДЫДУЩУЮ | К СОДЕРЖАНИЮ

prevalent GNPTAB mutations in Belarus were p.Arg375Ter and p.Thr484IlefsTer23, which account for 50 and 12.5% of mutant alleles, respectively.
Keywords: mucolipidoses II/III alpha/beta, GNPTAB, lysosomal storage disorders

■ ВВЕДЕНИЕ

Муколипидозы II и III альфа/бета (МЛ IIA/B, МЛ IIIA/B) – редкие заболевания с аутосомно-рецессивным типом наследования из группы лизосомных болезней накопления.

Первые симптомы МЛ IIA/B могут присутствовать при рождении или даже в антенатальном периоде. Клинические проявления у плода неспецифичны: задержка роста, укорочение длинных трубчатых костей, ризомелия, микромелия, переломы, маловодие, многоводие, водянка плода [1]. В период новорожденности отмечают снижение массы и длины тела при рождении, утолщенную кожу, плоское лицо, мелкие глазницы, седловидное переносье, деформации грудной клетки и длинных трубчатых костей, вывих в тазобедренных суставах, косолапость, переломы, ограничение подвижности в крупных суставах [2]. Позже отмечают выраженную задержку роста и психомоторного развития, грубые черты лица, гипертрофию десен, патологию клапанного аппарата сердца, контрактуры крупных суставов, грыжи. Заболевание имеет прогрессирующее течение и приводит к смерти пациентов главным образом вследствие тяжелого поражения бронхолегочной и сердечно-сосудистой систем [3].

МЛ IIIA/B манифестирует чаще на втором году и характеризуется задержкой роста, которая становится очевидной к старшему дошкольному – младшему школьному возрасту, тугоподвижностью и болью в суставах, деформацией позвоночника, остеопорозом, постепенным огрублением черт лица, помутнением роговицы, частыми инфекциями верхних дыхательных путей, рецидивирующим острым средним отитом [2]. Вовлечение клапанов сердца проявляется аортальной недостаточностью, реже стенозом [4]. Умственное развитие пациентов обычно не страдает, заболевание прогрессирует медленно, прогноз для жизни благоприятный [2–4].

Некоторые авторы выделяют также промежуточный фенотип – МЛ II/IIIA/B [2].

Впервые муколипидозы были описаны Leroy и DeMars в 1967 г. [5]. Авторы наблюдали двух пациентов с фенотипом синдрома Гурлер, у которых, однако, отсутствовала гиперэкскреция гликозаминогликанов с мочой и симптомы заболевания появились в более раннем возрасте. В фибробластах этих пациентов при фазово-контрастной микроскопии были выявлены плотные темные гранулярные включения, которые заполняли практически всю цитоплазму клеток. Leroy назвал клетки с такими гранулами «inclusion cells» – «клетки с включениями», сокращенно «I-cells», и заболевание соответственно получило название «болезнь клеток с включениями» или «I-cell disease» [6]. Такие же клетки обнаружили у пациентов с другой патологией – псевдо-Гурлер полидистрофией [3]. Характерные цитоплазматические включения были обнаружены не только в фибробластах, но и в лимфоцитах, и в клетках костного мозга. При электронной микроскопии выяснилось, что эти включения представляют собой набухшие лизосомы, заполненные разнообразным по плотности, текстуре и виду материалом. Такие лизосомы не были описаны ни при каких других лизосомных болезнях накопления. При биохимическом исследовании было показано, что

содержимым включений являются липиды и кислые гликозаминогликаны, поэтому Spranger и Wiedermann в 1970 г. классифицировали это заболевание как муколипидоз II типа [7]. Это название прочно закрепилось за заболеванием. В 1972 г. Hickman и Neufeld отметили, что активность многих лизосомных ферментов в культивируемых фибробластах кожи пациентов с I-cell disease снижена, а в среде, на которой культивируются клетки, напротив, аномально высокая. Кроме того, исследователи обнаружили, что лизосомные ферменты, которые продуцируют клетки здоровых людей, могут проникать в клетки пациентов с муколипидозом, однако энзимы, которые выделяют клетки пациентов с I-cell disease, не попадают в клетки здоровых лиц [8]. Эти наблюдения привели ученых к предположению, что при муколипидозе II типа на лизосомных ферментах отсутствует какой-то маркер, который необходим для транспортировки энзимов в лизосомы. В 1977–1979 гг. были опубликованы данные в подтверждение этой гипотезы, а отсутствующим маркером оказался маннозо-6-фосфат [9]. Ферментативный дефект при I-cell disease был установлен в 1981 г.: причиной заболевания оказался дефицит UDP-GlcNAc 1-фосфотрансферазы (уридилдифосфат-N-ацетилглюкозамин-1-фосфотрансферазы) [10]. Этот энзим переносит N-ацетилглюкозамин-1-фосфат на шестой атом углерода остатка маннозы углеводной части молекулы лизосомных ферментов. При отсутствии или недостаточности фосфорилирования маннозы лизосомные гидролазы не проникают в лизосомы, а выделяются из клеток и обнаруживаются в различных биологических жидкостях, в частности в плазме крови. При этом в лизосомах накапливаются нерасщепленные субстраты этих ферментов, что и приводит к развитию фенотипа болезни накопления. В 1996 г. Bao и соавт. установили, что UDP-GlcNAc 1-фосфотрансфераза представляет собой гексамерный комплекс, который состоит из двух альфа-, двух бета- и двух гамма-субъединиц [11]. В 1998 г. Canfield и соавт. обнаружили, что альфа- и бета-субъединицы фермента кодирует один ген [12], а в 2005 г. Tiede и соавт. удалось этот ген идентифицировать и секвенировать [13]. Мутации в гене GNPTAB были обнаружены как у пациентов с I-cell disease, так и у пациентов с псевдо-Гурлер полидистрофией, таким образом, стало очевидно, что это одна и та же патология. В современной классификации I-cell disease получила название «МЛ IIA/B», а псевдо-Гурлер полидистрофию, обусловленную мутациями в гене GNPTAB, стали обозначать как «муколипидоз III альфа/бета» (МЛ IIIA/B). Заболевание, фенотипически неотличимое от псевдо-Гурлер полидистрофии, но обусловленное мутациями в гене GNPTG, который кодирует гамма-субъединицу UDP-GlcNAc 1-фосфотрансферазы, назвали «муколипидоз III гамма» [14].

■ ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Установить спектр мутаций в гене GNPTAB у пациентов с МЛ IIA/B и IIIA/B в Республике Беларусь.

■ МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В исследуемую группу включены 8 семей, имеющих ребенка с подтвержденным диагнозом «МЛ IIA/B или МЛ IIIA/B» (пять пробандов: двое – женского пола, трое – мужского, одиннадцать родителей и девять здоровых сибсов). У двух пробандов очевидные клинические проявления заболевания были обнаружены при рождении, у четырех – на втором году жизни, у одной пациентки узнаваемый фенотип

сформировался к возрасту трех с половиной лет. В одном случае признаки патологии были отмечены у плода в 20 недель беременности. Подробное описание фенотипа пациентов представлено в наших работах, посвященных описанию клинических случаев [15–18]. В семи семьях диагноз был установлен на основании результатов исследования активности лизосомных ферментов (бета-галактозидазы, альфа-маннозидазы, альфа-фукозидазы, арилсульфатазы А, общей бета-гексозаминидазы, бета-глюкуронидазы, щелочной фосфатазы, кислой фосфатазы) в плазме крови и, в некоторых случаях [15], в культуре фибробластов кожи пациентов, как описано Гусиной Н.Б. и Цукерманом Г.Л. [19]. В семье с пренатальной манифестацией заболевание было диагностировано на основании результатов молекулярно-генетического исследования [16]. Семь наблюдений были классифицированы как МЛ IIA/B, одно – как МЛ IIIA/B. Родители пяти пробандов в дальнейшем неоднократно обращались за проведением дородовой диагностики. В общей сложности были проведены одно молекулярно-генетическое и десять биохимических пренатальных исследований для 10 плодов. В двух случаях был диагностирован МЛ IIA/B и беременности были прерваны, остальные завершились рождением здоровых детей.

Поиск мутаций в гене GNPTAB в описанной группе пациентов проведен методом прямого секвенирования на автоматическом анализаторе ABI 3500 (Applied Biosystes). Амплификация экзонов гена проводилась с помощью олигонуклеотидных праймеров, предложенных Cury и соавт. [20]. В качестве материала для исследования использовали образцы ДНК, выделенные из лейкоцитов методом солевой экстракции [21]. В одной семье было проведено высокопроизводительное секвенирование на приборе NextSeq500 (Illumina Inc., San Diego, CA, USA) с применением панели TruSight Inherited Disease, Illumina [16]. Наличие выявленных вариантов было подтверждено секвенированием по Сэнгеру.

■ РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

В результате проведенного исследования в семьях пациентов выявлено 7 патогенных мутаций: p.Ser399Phe (GNPTAB(NM_024312.5):c.1196C>T, rs281865026) и p.Arg375Ter (GNPTAB(NM_024312.5):c.1123C>T, rs397507447) – в 10-м экзоне, p.Gly508CysfsTer5 (GNPTAB(NM_024312.5):c.1503_1521dup) и p.Thr484IlefsTer23 (GNPTAB(NM_024312.5):c.1450_1451insT) – в 12-м экзоне, p.Ser738Ter (GNPTAB(NM_024312.5):c.2213C>A, rs1298654156) – в 13-м экзоне, p.Asp919GlufsTer21 (GNPTAB(NM_024312.5):c.2757_2758del, rs757574720) – в 14-м экзоне, p.Arg1189Ter (GNPTAB(NM_024312.5):c.3565C>T, rs137852897) – в 19-м экзоне гена GNPTAB. Варианты p.Gly508CysfsTer5, p.Thr484IlefsTer23 и p.Asp919GlufsTer21 описаны нами у лиц с МЛ IIA/B и МЛ IIIA/B впервые [16, 17]. Шесть из семи (85,7%) мутаций (85,7% всех мутантных аллелей) являлись вариантами с утратой функции гена вследствие образования преждевременного стоп-кодона: было зарегистрировано 3 (42,9%, 62,5% всех патогенных аллелей) нонсенс-мутации и 3 (42,9%, 25% всех мутантных аллелей) варианта со сдвигом рамки считывания. Миссенс-мутация была обнаружена только в одном аллеле. Вариант p.Arg375Ter оказался наиболее распространенным повреждением гена GNPTAB в Беларуси: его доля от всех мутантных аллелей гена составила 50%. Носительство мутации p.Arg375Ter отмечено в 5 (62,5%) семьях. В 3 семьях (37,5%) развитие заболевания было обусловлено наличием этой мутации в гомозиготном состоянии, еще в 2 семьях причиной болезни стало компаундное гетерозиготное

НА ПЕРВУЮ | НА СЛЕДУЮЩУЮ | НА ПРЕДЫДУЩУЮ | К СОДЕРЖАНИЮ

носительство p.Arg375Ter в сочетании с мутацией p.Ser399Phe и p.Gly508CysfsTer5. Мутация p.Thr484IlefsTer23 – второе частое повреждение гена GNPTAB в Беларуси: ее доля от всех мутантных аллелей гена составила 12,5%. Носительство этой мутации выявлено в двух семьях: в одной семье второй патогенный аллель не был установлен, во второй семье возникновение заболевания было связано с компаундным гетерозиготным носительством мутации p.Thr484IlefsTer23 и p.Ser738Ter. Результаты исследования гена GNPTAB в обследованных семьях представлены в таблице.

Некоторые клинические и молекулярно-генетические характеристики обследованных семей
Some clinical and molecular genetic characteristics of the families surveyed

№[1]	Обследованы, n=26	Пол[2]	Диагноз[3]	Возраст[4]	Пренатальная диагностика	Генотип пробанда	Генотипы в семье
1	Оба родителя, пробанд	м	МЛ IIA/B	9 дней	Нет	p.Arg375Ter/p.Arg375Ter	Отец p.Arg375Ter/N Мать p.Arg375Ter/N
2	Оба родителя, двое здоровых сибсов пробанда	м	МЛ IIA/B	1 год 10 месяцев	Биохимическая – 2 раза	p.Arg375Ter/p.Arg375Ter	Отец p.Arg375Ter/N Мать p.Arg375Ter/N Сибс 1 N/N Сибс 2 p.Arg375Ter/N
3	Оба родителя, пробанд, двое здоровых сибсов	ж	МЛ IIIA/B	3 года 6 месяцев	Биохимическая – 3 раза	p.Ser399Phe/p.Arg375Ter	Отец p.Ser399Phe/N Мать p.Arg375Ter/N Сибс 1 N/N Сибс 2 N/N
4	Оба родителя, трое здоровых сибсов пробанда	ж	МЛ IIA/B	14 дней	Биохимическая – 2 раза	p.S738Ter/p.Thr484Ilefs Ter23	Отец p.S738Ter/N Мать p.Thr484Ilefs Ter23/N Сибс 1 p.S738Ter/N Сибс 2 p.Thr484Ilefs Ter23/N Сибс 3 p.Thr484Ilefs Ter23/N
5	Пробанд	м	МЛ IIA/B	1 год	Нет	p.Arg375Ter/p.Gly508CysfsTer5	Нет данных
6	Мать, один здоровый сибс пробанда	м	МЛ IIA/B	1 год 6 месяцев	Биохимическая – 2 раза	p.Thr484Ilefs Ter23/?	Мать p.Thr484Ilefs Ter23/N Сибс 1 N/?
7	Пробанд	м	МЛ IIA/B	1 год 4 месяца	Нет	p.Arg375Ter/p.Arg375Ter	Нет данных
8	Оба родителя, пробанд, один здоровый полусибс пробанда	ж	МЛ IIA/B	24 недели гестации	Биохимическая + молекулярно-генетическая – 1 раз	p.Asp919GlufsTer21/p.Arg1189Ter	Мать p.Asp919GlufsTer21/N Отец p.Arg1189Ter/N Полусибс N/N

Примечания: [1] номер семьи; [2] пол пробанда (м – мужской, ж – женский); [3] диагноз у пробанда; [4] возраст пробанда на момент установления диагноза.

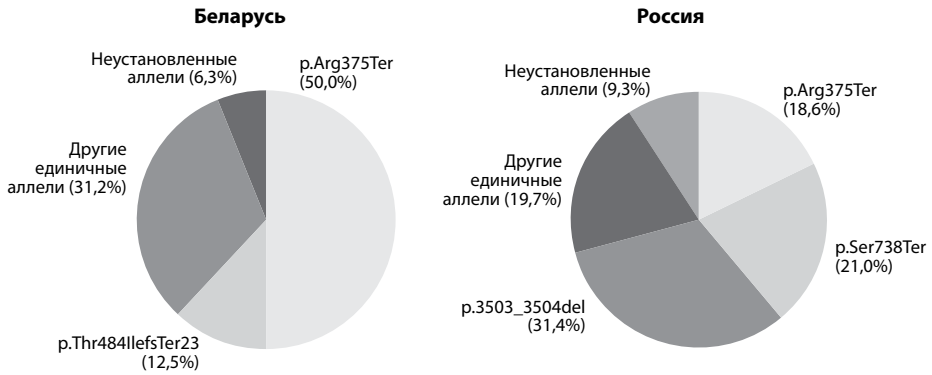
Ген GNPTAB картирован на 12-й хромосоме в локусе 12q23.2, состоит из 21 экзона и имеет протяженность 85 000 пар оснований. В структуре альфа- и бета-субъединиц UDP-GlcNAc 1-фосфотрансферазы, которые кодирует этот ген, выделяют 3 домена, разделенных так называемыми спейсерными регионами: Stealth-домен,

НА ПЕРВУЮ | НА СЛЕДУЮЩУЮ | НА ПРЕДЫДУЩУЮ | К СОДЕРЖАНИЮ

обладающий ферментативной активностью, Notch-повторы и DMAP-домен, ответственные за распознавание ферментом лизосомных гидролаз [22]. В 2019 г. Velho и соавт. суммировали сведения о 258 мутациях в GNPTAB, выявленных у 459 пациентов с МЛ IIA/B и МЛ IIIA/B из 38 стран Северной и Южной Америки, Европы, Африки, Азии, Австралии и Новой Зеландии, и отметили, что доминирующим типом мутаций в гене GNPTAB являются варианты со сдвигом рамки считывания – 39%, далее следуют замены аминокислот (26%), нонсенс-мутации (23%), мутации сплайсинга (9%), делеции/дупликации/инсерции/делеции-инсерции (3%) [23]. В России на долю мутаций со сдвигом рамки и наиболее распространенных нонсенс-вариантов приходится по 39,6% мутантных аллелей соответственно, другие единичные миссенс- и нонсенс-мутации составляют 11,6% патогенных аллелей [4]. Спектры мутаций в гене GNPTAB в Беларуси и России представлены на рисунке.

Наши собственные наблюдения и результаты исследований других авторов позволяют прийти к заключению, что в структуре мутаций гена GNPTAB превалируют варианты, которые ассоциируются с образованием преждевременного стоп-кодона. Такие мутации приводят к синтезу укороченного пептида, который удерживается в эндоплазматической сети, поскольку лишен цитоплазматического С-конца, содержащего последовательность, необходимую для транспорта белка в аппарат Гольджи. В аппарате Гольджи происходит протеолитическая активация предшественника альфа/бета-субъединиц, что является непременным условием обеспечения ферментативной функции. Следовательно, мутации с утратой функции гена в гомо- и компаундном гетерозиготном состоянии приводят к полной утрате или существенному (менее 10%) снижению активности UDP-GlcNAc 1-фосфотрансферазы, что сопровождается развитием фенотипа МЛ IIA/B [23].

Самой частой мутацией со сдвигом рамки считывания и наиболее распространенным патогенным аллелем гена GNPTAB в целом, по сведениям Velho и соавт., является делеция двух оснований в 19-м экзоне – c.3503_3504del, которая была идентифицирована у 131 из 459 (28,5%) пациентов из всех стран мира [23]. В России эта мутация также занимает лидирующее положение – 31,4% мутантных аллелей [4].



Спектр мутаций в гене GNPTAB в Беларуси и России
GNPTAB mutation spectrum in Belarus and Russia

У наших пациентов аллель c.3503_3504del не зарегистрирован. В контрольной выборке Genome Aggregation Database* носительство этого варианта отмечено во всех исследованных популяциях, за исключением евреев-ашкенази и жителей Восточной Азии с частотой 0,0185–0,0659%.

Носительство наиболее частой в Беларуси мутации p.Arg375Ter в работе Velho и соавт. отмечено только у 7 (1,5%) пациентов. В России это третий частый (после c.3503_3504del и p.S738Ter) вариант – 18,6% патогенных аллелей. По данным Genome Aggregation Database, носительство этой мутации отмечено только у европейцев нефинского происхождения с частотой 0,00879%. Второе распространенное повреждение гена GNPTAB в нашей стране – p.Thr484IlefsTer23, впервые обнаруженное нами в двух неродственных семьях, происходящих из одного района Беларуси, не зарегистрировано ни в gnomAD exomes, ни в gnomAD genomes. Также не значится в этих базах данных впервые описанный нами вариант p.Gly508CysfsTer5.

Мутация p.S738Ter, на долю которой приходится 21% патогенных аллелей гена GNPTAB, выявленных у пациентов с МЛ IIA/B и МЛ IIIA/B в России [4], в обследованной нами группе пациентов обнаружена только один раз: носителем патогенного аллеля был отец пробанда, по национальности русский. В контрольной выборке Genome Aggregation Database этот вариант отмечен лишь у европейцев нефинского происхождения с частотой 0,000883%. Мутация p.S738Ter в компаундном гетерозиготном состоянии также однажды описана у пациента из Китая [24], ее частота среди случаев, рассмотренных Velho и соавт., составляет 0,2% (0,1% аллелей) [23].

В одной семье в нашем исследовании выявлена нонсенс-мутация p.Arg1189Ter. Этот вариант оказался вторым распространенным мутантным аллелем гена GNPTAB в мире: его частота среди пациентов из разных стран мира равна 9,4% (43 из 459 пациентов). Кроме того, p.Arg1189Ter является самой частой мутацией у лиц с МЛ IIA/B и МЛ IIIA/B в странах Азии, в основном в Корее и Японии – 19,2% и 41% аллелей соответственно [25]; идентифицирована она и у пациентов из Австралии, Германии, Ирландии, Израиля и США.

В Genome Aggregation Database носительство этого варианта зарегистрировано в популяции европейцев нефинского происхождения (в северо-западных регионах) – 0,00176%, а также у жителей Южной Азии – 0,00327%.

Вторая мутация в этой семье – p.Asp919GlufsTer21 – отмечена в Genome Aggregation Database у европейцев нефинского происхождения с частотой 0,000879%. В доступных нам источниках о наличии этого варианта у лиц с МЛ IIA/B и МЛ IIIA/B не упоминается.

Сохранение остаточной активности фермента характеризуется формированием медленно прогрессирующего МЛ IIIA/B. Пациенты с МЛ IIIA/B имеют хотя бы один аллель, обеспечивающий синтез фермента с активностью не менее 10% от нормы, представленный, как правило, миссенс-вариантом. Большинство (40%) замен аминокислот локализуются в Stealth-домене, 15% миссенс-мутаций располагаются в Notch-повторах, на DMAP-домен приходится 4% таких вариантов [23]. Порядка 38% известных миссенс-мутаций сопровождаются значительным снижением активности трансферазы в связи с нарушениями вторичной структуры белка, внутриклеточного

* Здесь и далее приводятся частоты аллелей по данным gnomAD exomes.

НА ПЕРВУЮ | НА СЛЕДУЮЩУЮ | НА ПРЕДЫДУЩУЮ | К СОДЕРЖАНИЮ

транспорта молекул или протеолитической активацией предшественника альфа/бета-субъединиц [23]. Замены аминокислот, при которых отмечается относительно высокий уровень резидуальной активности UDP-GlcNAc 1-фосфотрансферазы, идентифицируют чаще в Notch-повторах и DMAP-домене. В то же время значительная часть (60,7%) миссенс-мутаций в Stealth-домене обнаружена у пациентов с МЛ IIA/B и ассоциируется с потерей активности фермента [23]. Мутация p.Ser399Phe, выявленная нами у пациентки с МЛ IIIA/B, находится в Stealth-домене. Остаточная активность UDP-GlcNAc 1-фосфотрансферазы при наличии этого варианта сохраняется на уровне 8±2% [26], является достаточной для предотвращения тяжелого течения болезни. В источниках, использованных Velho и соавт., p.Ser399Phe обнаружена у 8 из 459 (1,7%) пациентов. В контрольной выборке Genome Aggregation Database p.Ser399Phe отмечена в популяции европейцев нефинского происхождения – 0,00264% и в Южной Азии – 0,00327%.

■ ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В результате проведенных исследований удалось определить спектр патогенных мутаций в гене GNPTAB у пациентов с МЛ IIA/B и IIIA/B в Республике Беларусь и идентифицировать три ранее не описанных у лиц с этими заболеваниями варианта: p.Gly508CysfsTer5, p.Thr484IlefsTer23 и p.Asp919GlufsTer21. Установлено, что превалирующими в нашей стране являются p.Arg375Ter и p.Thr484IlefsTer23, на долю которых приходится 50% и 12,5% мутантных аллелей соответственно. На современном уровне развития медицинской генетики верификация диагноза наследственного заболевания с помощью молекулярно-генетических методов является важнейшим этапом диагностики, поскольку позволяет прогнозировать тяжесть течения патологического процесса, повышает эффективность медико-генетического консультирования, создает возможность проведения пренатальной диагностики в ранние сроки беременности. Выполненная работа позволила оптимизировать тактику лабораторной диагностики МЛ IIA/B и IIIA/B и расширить представления о молекулярно-генетических основах этой патологии.

■ ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Costain G., Inbar-Feigenberg M., Saleh M. (2018) Challenges in diagnosing rare genetic causes of common in utero presentations: report of two patients with mucolipidosis type II (I-cell disease). *J. Pediatr. Genet.,* vol. 7, no 3, pp. 134–137. doi: 10.1055/s-0038-1636995.
2. Leroy J.G., Cathey S.S., Friez M.J. (2019) *GNPTAB-related disorders.* Available at: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1828/ (accessed 23 July 2021).
3. Kornfield S., Sly W.S. (2011) *I-cell disease and pseudo-hurler polydystrophy: disorders of lisosomal enzyme phosphorilation and localization. The metabolic and molecular bases of inherited disease*. McGraw-Hill, New-York, pp. 3469–3482.
4. Semyachkina A.N., Voskoboeva E.Y., Bukina T.M. (2017) Kliniko-geneticheskaya harakteristika mukolipidoza II i IIIA tipov u detei [Clinical and genetic characteristics of mucolipidosis II and IIIa types in children]. *Ros. Vestn. Perinatol. i pediatr.,* vol. 62, no 3, pp. 71–78. doi: 10.21508/1027-4065-2017-62-3-71-78. (in Russian)
5. Leroy J.G., DeMars R.I. (1967) Mutant enzymatic and cytological phenotypes in cultured human fibroblasts. *Science,* vol. 157, p. 804.
6. Leroy J.G., Spranger J.W., Feingold M. (1971) I-cell disease: a clinical picture. *The Journal of Pediatrics,* vol. 79, no 3, pp. 360–365. doi: 10.1016/s0022-3476(71)80142-7.
7. Spranger J.W., Wiedemann H.R. (1970) The genetic mucolipidoses. *Neuropediatric,* vol. 2, no 1, pp. 3–16. doi: 10.1055/s-0028-1091836.
8. Hickman S., Neufeld E.F. (1972) A hypothesis for I-cell disease: defective hydrolases that do not enter lysosomes. *Biochem. Biophys. Re.s Commun.,* vol. 49, no 4, pp. 992–999.
9. Kaplan A., Achord D.T., Sly W.S. (1977) Phosphohexosyl components of a lysosomal enzyme are recognized by pinocytosis receptors on human fibroblasts. *Proc Natl Acad Sci USA.,* vol. 74, no 5, pp. 2026–2030.
10. Reitman M.L., Varki A., Kornfeld S. (1981) Fibroblasts from patients with I-cell disease and pseudo-Hurler polydystrophy are deficient in uridine 5′-diphosphate-N-acetylglucosamine: glycoprotein N-acetylglucosaminylphosphotransferase activity. *J Clin Invest.,* vol. 67, no 5, pp. 1574–1579.

НА ПЕРВУЮ | НА СЛЕДУЮЩУЮ | НА ПРЕДЫДУЩУЮ | К СОДЕРЖАНИЮ

11. Bao M., Booth J.L., Elmendorf B.J. (1996) Bovine UDP-N-acetylglucosamine:lysosomal-enzyme N-acetylglucosamine-1-phosphotransferase I. Purification and subunit structure. *J Biol. Chem.,* vol. 271, no 49, pp. 31437–31445.
12. Canfield W.M., Bao M., Pan J. (1998) Mucolipidosis II and mucolipidosis IIIA are caused by mutations in the GlcNAc-phosphotransferase alpha/beta gene on chromosome 12p. (Abstract) *Am. J. Hum. Genet.,* vol. 63, p. A15.
13. Tiede S., Storch S., Lubke T. (2005) Mucolipidosis II is caused by mutations in GNPTA encoding the alpha/beta GlcNAc-1-phosphotransferase. *Nature Med.,* vol. 11, pp. 1109–1112.
14. Cathey S.S., Kudo M., Tiede S. (2008) Molecular order in mucolipidosis II and III nomenclature. *Am. J. Med. Genet Part A,* vol. 146A, pp. 512–513.
15. Gusina A.A., Gusina N.B., Kulak V.D. (2018) The first experience of molecular-genetic diagnostics of mucolipidosis of the II–III types in Belarus. *Pediatrija. Vostochnaja Evropa,* vol. 6, no 3, pp. 429–439. (in Russian)
16. Gusina A.A., Novikova I.V., Kleckij S.K. (2019) A case of prenatal diagnosis of mucolipidosis II alpha/beta manifested as chondrodysplasia punctata. *Prenatal'naja diagnostika,* vol. 18, no 1, pp. 73–81. (in Russian)
17. Gusina A.A., Gusina N.B., Naumchik I.V. (2019) Novel mutations in GNPTAB gene in patients with mucolipidoses II A/B from Belarus. *Molekuljarnaja i prikladnaja genetika,* vol. 26, pp. 126–135. (in Russian)
18. Gusina A.A., Gusina N.B., Rumjanceva N.V. (2019) Homozygous mutation p. Arg375X as the cause of mucolipidosis II alfa/beta: analysis of two cases. *Medicinskaja genetika,* no 5, pp. 37–44. (in Russian)
19. Gusina N.B., Tsukerman G.L. (1988) Lysosomal hydrolase activity of the plasma and leukocytes of homo- and heterozygotes with various types of I-cell disease. *Vopr. Med. Khim.,* vol. 34, no 3, pp. 21–25. (in Russian)
20. Cury G.K., Matte U.O., Artigalás T. (2013) Mucolipidosis II and III alpha/beta in Brazil: analysis of the GNPTAB gene. *Gene,* vol. 524, pp. 59–64. doi: 10.1016/j.gene.2013.03.105.
21. Salah M.A., Martinez I. (1997) Universal and rapid salt-extraction of high-quality genomic DNA for PCR-based techniques. *Nucleic Acids Res.,* vol. 25, no 22, pp. 4692–4693.
22. Qian Y., van Meel E., Flanagan-Steet H. (2015) Analysis of mucolipidosis II/III GNPTAB missense mutations identifies domains of UDP-GlcNAc:lysosomal enzyme GlcNAc-1-phosphotransferase involved in catalytic function and lysosomal enzyme recognition. *J Biol Chem.,* vol. 290, no 5, pp. 3045–3056. doi: 10.1074/jbc.M114.612507.
23. Velho R.V., Harms F.L., Danyukova T. (2019) The lysosomal storage disorders mucolipidosis type II, type III alpha/beta and type III gamma: update on GNPTAB and GNPTG mutations. *Human Mutation,* vol. 40, no 7, pp. 842–864. doi: 10.1002/humu.23748.
24. Liu S., Zhang W., Shi H. (2016) Mutation analysis of 16 mucolipidosis II and III alpha/beta Chinese children revealed genotype-phenotype correlations. *PLoS One,* vol. 11, no 9, pp. e0163204. doi: 10.1371/journal.pone.0163204.
25. Wang Y., Ye J., Qiu W.J. (2019) Identification of predominant GNPTAB gene mutations in Eastern Chinese patients with mucolipidosis II/III and a prenatal diagnosis of mucolipidosis II. *Acta Pharmacol Sin.,* vol. 40, no 2, pp. 279–287. doi: 10.1038/s41401-018-0023-9.
26. Qian Y., van Meel E., Flanagan-Steet H. (2015) Analysis of mucolipidosis II/III GNPTAB missense mutations identifies domains of UDP-GlcNAc:lysosomal enzyme GlcNAc-1-phosphotransferase involved in catalytic function and lysosomal enzyme recognition. *J Biol Chem.,* vol. 290, no 5, pp. 3045–3056. doi: 10.1074/jbc.M114.612507.

DOI: https://doi.org/10.34883/PI.2022.12.1.007
УДК 618.19-006.04:618.177-089.888.11]:575.191

Демидчик В.Ю.[1], Шелкович С.Е.[2], Прибушеня О.В.[3] ✉, Дусь И.Л.[3], Ринкевич Е.П.[3]
[1] Республиканский научно-практический центр онкологии и медицинской радиологии имени Н.Н. Александрова, Минск, Беларусь
[2] Белорусская медицинская академия последипломного образования, Минск, Беларусь
[3] Республиканский научно-практический центр «Мать и дитя», Минск, Беларусь

Периконцепционное медико-генетическое консультирование и первый опыт проведения вспомогательных репродуктивных технологий у пациентов с впервые выявленным раком молочной железы и нереализованной репродуктивной функцией

Вклад авторов: концепция, дизайн исследования, сбор материала, обработка, написание текста – Демидчик В.Ю., Прибушеня О.В.; сбор материала, редактирование – Шелкович С.Е., Дусь И.Л., Ринкевич Е.П.
Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Подана: 22.10.2021
Принята: 31.01.2022
Контакты: pribushenya@yandex.ru

Резюме

Все чаще раком молочной железы (РМЖ) заболевают женщины с нереализованной репродуктивной функцией. Современное химиотерапевтическое лечение обладает гонадотоксичным эффектом и может приводить к снижению овариального резерва. Использование вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ) – возможность сохранения фертильности до начала химиотерапевтического лечения.

Группу исследования составили 18 женщин с диагнозом РМЖ. В 12 случаях для медико-генетического консультирования пациентки направлены до проведения специального лечения (химиотерапия) для рассмотрения вопроса о возможности проведения ВРТ и последующей витрификации яйцеклеток или эмбрионов. Также проведено преконцепционное медико-генетическое консультирование у 6 женщин после противоопухолевого лечения по поводу РМЖ. В 41,7% случаев наблюдается семейная форма РМЖ. Ни в одном случае ненаследственного РМЖ не установлена мутация в гене BRCA.

ВРТ проведены в 58,3%, в 85,7% завершились витрификацией яйцеклеток или эмбрионов. Отказ от проведения ВРТ был связан как со стадией РМЖ, так и с осложненным гинекологическим анамнезом, приводящим к риску осложнений ВРТ.

Ключевые слова: рак молочной железы, фертильность, медико-генетическое консультирование, вспомогательные репродуктивные технологии

НА ПЕРВУЮ | НА СЛЕДУЮЩУЮ | НА ПРЕДЫДУЩУЮ | К СОДЕРЖАНИЮ

Demidchik V.[1], Shelkovich S.[2], Pribushenya O.[3] ✉, Dus I.[3], Rinkevich E.[3]
[1] N.N. Alexandrov National Cancer Centre, Minsk, Belarus
[2] Belarusian Medical Academy of Postgraduate Education, Minsk, Belarus
[3] Republican Scientific and Practical Center "Mother and Child", Minsk, Belarus

Periconceptional Genetic Counseling and the First Experience of Assisted Reproductive Technologies in Patients, which Diagnosed Breast Cancer with Unrealized Reproductive Function

Authors' contribution: research concept and design, material collection, processing, writing text – Demidchik V., Pribushenya O.; editing, material collection – Shelkovich S., Dus I., Rinkevich E.
Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Submitted: 22.10.2021
Accepted: 31.01.2022
Contacts: pribushenya@yandex.ru

Abstract

More often women with unrealized reproductive function develop breast cancer (BC). Chemotherapeutic treatment has a gonadotoxic effect and can lead to a decrease ovarian reserve. The use of assisted reproductive technologies (ART) is the ability to preserve fertility before starting chemotherapeutic treatment.
The study group consisted of 18 women diagnosed with BC. In 12 cases for genetic counseling, the patients were referred before special treatment (chemotherapy) to consider the possibility of ART and subsequent vitrification of oocytes or embryos. Also, pre-conceptual medical and genetic counseling was carried out in 6 women after treatment for breast cancer in remission.
ART was performed in 58.3%, and in 85.7% it was completed with vitrification of oocytes or embryos. Refusal to perform ART was associated with both the stage of breast cancer and a complicated gynecological history, leading to the risk of complications of ART.
Keywords: breast cancer, fertility, genetic counseling, assisted reproductive technologies

■ ВВЕДЕНИЕ

Рак молочной железы (РМЖ) занимает первое место в структуре онкологической заболеваемости среди женского населения как в мире, так и в Республике Беларусь. По данным Globocan, в 2020 г. выявлено более 2 миллионов новых случаев РМЖ, показатель заболеваемости составил 58,5 случая на 100 000 женского населения, показатель смертности – 17,7 случая на 100 000 женского населения. В Республике Беларусь аналогичные показатели составили: 94,0 случая на 100 000 женского населения и 26,2 случая на 100 000 женского населения соответственно.

Также в последние годы отмечена мировая тенденция к росту заболеваемости РМЖ среди молодых женщин в возрасте до 35 лет, в котором реализуется основной репродуктивный потенциал. По данным ряда авторов, число выявления РМЖ

НА ПЕРВУЮ | НА СЛЕДУЮЩУЮ | НА ПРЕДЫДУЩУЮ | К СОДЕРЖАНИЮ

в возрастной группе до 35 лет составляет около 13% [1]. В то же время отмечается тенденция к увеличению возраста женщин к моменту их первых родов [2]. Факт «омоложения» РМЖ и тенденция современных женщин к предпочтению более позднего возраста для реализации репродуктивной функции привели к тому, что большое число женщин к моменту выявления рака остаются с нереализованной детородной функцией [2].

Вместе с тем было установлено, что химиопрепараты обладают прямым гонадотоксичным эффектом [2]. Степень повреждения фертильной функции яичников зависит от режима химиотерапии, дозы лекарственных средств и длительности проводимого лечения. Среди женщин репродуктивного возраста, которые перенесли специальное лечение по поводу РМЖ, отмечено снижение частоты реализации детородной функции на 67% по сравнению с женщинами в общей популяции [2]. Процент женщин, которым актуально использование доступных вариантов сохранения фертильности к моменту начала специального лечения, варьирует от 2% до 50%. Но только 10% из них предпринимают активные шаги для снижения вероятности бесплодия [3].

Успехи в лечении РМЖ определяют возрастающий интерес со стороны онкологических пациенток к возможному сохранению и восстановлению репродуктивной функции с последующей беременностью. Причем в последние годы наблюдается тенденция к увеличению числа таких пациентов. К сожалению, доступ к стандартным репродуктивным стратегиям (криоконсервация ооцитов/эмбрионов) для онкологических пациентов осложнен из-за необходимости неотложного противоопухолевого лечения, риска гормональной стимуляции и отсутствия хорошо организованного взаимодействия между врачами-онкологами и врачами – акушерами-гинекологами.

Вопрос о потенциальной безопасности последующей беременности у пациентов, получивших лечение по поводу РМЖ, также вызывает много опасений. В 2011 г. был опубликован метаанализ 14 исследований в период с 1970 по 2009 г. (1244 случая беременности после завершения лечения РМЖ в сравнении с 18 145 пациентами с РМЖ без последующей беременности). На основании проведенного анализа был сделан вывод о том, что у пациентов, у которых беременность наступила после специального противоопухолевого лечения, риск смерти снижался на 41% по сравнению с контрольной группой. Это явление авторы назвали «эффектом здоровой матери» [1].

В литературе нет четкого определения минимально «безопасного» интервала между окончанием лечения РМЖ и последующей беременностью. Наиболее безопасными считается срок 2–3 года после завершения лечения при начальных стадиях заболевания. Этот период обусловлен наибольшим риском возврата болезни [1, 4].

В настоящий момент в Республике Беларусь нет рекомендаций по сохранению фертильности с применением современных методов вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ) у онкологических пациентов, не разработаны варианты стимуляции яичников для забора ооцитов у пациентов с РМЖ в зависимости от гормональной экспрессии опухоли.

В связи с этим изучение возможности сохранения фертильности с применением репродуктивных технологий, позволяющих пациентам беременеть после перенесенного лечения по поводу РМЖ, проведение проспективных исследований

периконцепционного медико-генетического консультирования являются чрезвычайно актуальными на сегодняшний день. Потенциальные варианты сохранения фертильности должны рассматриваться до начала прохождения цитотоксической системной терапии.

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Проведение анализа семейного анамнеза для оценки прогноза потомства при медико-генетическом консультировании (МГК) и оценки первого опыта применения ВРТ у женщин репродуктивного возраста с нереализованной репродуктивной функцией с впервые выявленным РМЖ.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Группу исследования составили 18 женщин с диагнозом РМЖ. В 12 случаях для МГК пациентки направлены до проведения специального лечения (химиотерапия) для рассмотрения вопроса о возможности проведении ВРТ и последующей витрификации яйцеклеток или эмбрионов. Также проведено преконцепционное МГК у 6 женщин после противоопухолевого лечения по поводу РМЖ в стадии ремиссии, причем у 3 из них на этапе самостоятельно наступившей беременности. У всех женщин собран генеалогический анамнез, составлены родословные, заполнены медико-генетические карты.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Средний возраст пациенток составил 34±5,82 года, в группе подготовки к ВРТ – 31±4,58 года. Оценен онкологический статус пациентов в группе подготовки к ВРТ: стадия заболевания I – была у 3 (2 – Ia, 1 – Ib) пациенток, стадия II у – 6 (3 – IIA, 3 – IIB), стадия III – у 3. По молекулярно-генетическим подтипам РМЖ пациентки распределены следующим образом: люминальный А – у 2 (16,6%), люминальный В HER2/neu положительный – у 4 (33%), люминальный В HER2/neu отрицательный – у 4 (33%) и триплет-негативный – у 2 (16,6%) пациенток. В 9 (75,0%) случаях пациентки сами обнаружили образование, в 3 – во время профилактического осмотра. В браке состояли 8 (66,7%) пациенток, в одном случае брачные отношения не были оформлены, в 3 случаях супруга у пациенток не было. Таким образом, у 9 (75%) женщин при проведении МГК можно было обсуждать витрификацию эмбрионов, а не яйцеклеток. У 8 (66,7%) женщин беременностей в анамнезе не было. У одной пациентки беременность завершилась самопроизвольным выкидышем. То есть в 9 (75%) случаях к моменту заболевания РМЖ репродуктивный потенциал не был реализован. Осложненный гинекологический анамнез отмечен у 4 пациенток (эндометриоз яичников, синдром поликистозных яичников, полипоз эндометрия, гидросальпикс). Среди экстрагенитальной патологии установлены: хронический пиелонефрит (1), псориаз (1), нарушение жирового обмена (1), тиреотоксикоз (1). Ни одно из указанных состояний не являлось противопоказанием к ВРТ.

РМЖ в родословной указан в 5 (41,7%) семьях, всего пораженных вместе с пробандом оказалось 14 человек. Во всех случаях тип передачи по родословной соответствовал аутосомно-доминантному. В 3 случаях передача была по материнской линии, в 2 – по отцовской. Из 5 семей тестирование на мутацию в гене BRCA

НА ПЕРВУЮ | НА СЛЕДУЮЩУЮ | НА ПРЕДЫДУЩУЮ | К СОДЕРЖАНИЮ

проведено у 4, в 2 (50%) случаях тест оказался положительным. Из 7 наблюдений несемейной формы РМЖ тестирование на носительство мутации в гене BRCA проведено у всех пациенток, не было получено ни одного положительного результата. Из 12 родословных в 7 (58,3%) были установлены другие онкологические заболевания в семье. Всего заболевших иными формами рака оказалось 10 человек: 7 мужчин и 3 женщины. У женщин установлен рак толстого кишечника (2) и рак поджелудочной железы (1); у мужчин – рак легкого (2), рак желудка (2), рак простаты (2), лейкоз (1).

При проведении консультирования относительно программ ВРТ 3 (25%) семьям было отказано в связи со стадией заболевания (2) и гидросальпинксом (1). Еще в 2 (16,7%) случаях пациенты отказались сами. В 7 (58,3%) случаях проведена процедура ВРТ. Во всех случаях индукция овуляции выполнялась летразолом/фемарой, гонал, цетрин по схеме. Одна пациентка снята с протокола в связи с заболеванием COVID-19. В 6 семьях протокол был завершен. У 1 пациентки 37 лет выполнены два протокола, однако ни одной зрелой яйцеклетки получено не было. Срок проведения ВРТ у нее составил 37 дней. У остальных пациенток срок стимуляции составил 11,2±2,16 дня, количество фолликулов – 10,4±2,51, яйцеклеток – 9,0±2,91. Для 2 женщин проведена витрификация по 6 ооцитов. В 3 семьях были криоконсервированы эмбрионы. Всего количество полученных эмбрионов составило 4,7 (2–7), подверглись витрификации – 3,7 (2–7).

■ ЗАКЛЮЧЕНИЕ

У молодых женщин с впервые установленным РМЖ, включенных в исследование, несмотря на то, что большинство из них состоят в браке, к моменту заболевания репродуктивная функция не была реализована. В 41,7% случаев наблюдается семейная форма РМЖ. Ни в одном случае ненаследственного РМЖ не установлена мутация в гене BRCA. ВРТ проведены в 58,3%, в 85,7% завершились витрификацией яйцеклеток или эмбрионов. Отказ от проведения ВРТ был связан со стадией РМЖ, а также с осложненным гинекологическим анамнезом, приводящим к риску осложнений ВРТ.

■ ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Azim HA Jr, Santoro L, Pavlidis N, Gelber S, Kroman N, Azim H, Peccatori FA. Safety of pregnancy following breast cancer diagnosis: a meta-analysis of 14 studies. *Eur J Cancer.* 2011 Jan;47(1):74–83. doi: 10.1016/j.ejca.2010.09.007
2. Lambertini M, Del Mastro L, Pescio MC, Andersen CY, Azim HA Jr, Peccatori FA, Costa M, Revelli A, Salvagno F, Gennari A, Ubaldi FM, La Sala GB, De Stefano C, Wallace WH, Partridge AH, Anserini P. Cancer and fertility preservation: international recommendations from an expert meeting. *BMC Med.* 2016 Jan 4;14:1. doi: 10.1186/s12916-015-0545-7.
3. Lambertini M, Moore HCF, Leonard RCF, Loibl S, Munster P, Bruzzone M, Boni L, Unger JM, Anderson RA, Mehta K, Minton S, Poggio F, Albain KS, Adamson DJA, Gerber B, Cripps A, Bertelli G, Seiler S, Ceppi M, Partridge AH, Del Mastro L. Gonadotropin-Releasing Hormone Agonists During Chemotherapy for Preservation of Ovarian Function and Fertility in Premenopausal Patients with Early Breast Cancer: A Systematic Review and Meta-Analysis of Individual Patient-Level Data. *J Clin Oncol.* 2018 Jul 1;36(19):1981–1990. doi: 10.1200/JCO.2018.78.0858.
4. Carneiro MM, Cota AM, Amaral MC, Pedrosa ML, Martins BO, Furtado MH, Lamaita RM, Ferreira MCF. Motherhood after breast cancer: can we balance fertility preservation and cancer treatment? A narrative review of the literature. *JBRA Assist Reprod.* 2018 Sep 1;22(3):244–252. doi: 10.5935/1518-0557.20180032.

НА ПЕРВУЮ | НА СЛЕДУЮЩУЮ | НА ПРЕДЫДУЩУЮ | К СОДЕРЖАНИЮ

DOI: https://doi.org/10.34883/PI.2022.12.1.008
УДК 616.813-007-073.756.8-053.13

Зобикова О.Л. ✉, Прибушеня О.В., Бучель Ю.Ю., Тарлецкая О.А., Куренева О.М.
Республиканский научно-практический центр «Мать и дитя», Минск, Беларусь

Использование пренатальной магнитно-резонансной томографии в диагностике аномалий развития структур конечного мозга

Вклад авторов: концепция, дизайн исследования, сбор материала, обработка, написание текста – Зобикова О.Л.; сбор материала, редактирование – Прибушеня О.В., Бучель Ю.Ю., Тарлецкая О.А., Куренева О.М.
Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Подана: 22.10.2021
Принята: 31.01.2022
Контакты: olya_zobikova@mail.ru

Резюме

Аномалии центральной нервной системы (ЦНС) являются частой патологией, диагностируемой при скрининговом пренатальном ультразвуковом исследовании (УЗИ). Магнитно-резонансная томография (МРТ) плода – это неинвазивный безопасный высококонтрастный метод, позволяющий улучшить диагностику пороков ЦНС у плода.

Цель. Определить диагностическую эффективность пренатальной МРТ для выявления аномалий конечного мозга.

Результаты. Приведен анализ результатов 21 наблюдения. По данным пренатального УЗИ диагностированы 14 случаев с аномалиями развития мозолистого тела, 4 – с лобарной голопрозэнцефалией, 2 – с агенезией полости прозрачной перегородки, 1 – с объемным образованием полости левого желудочка. Результаты пренатальной МРТ в 57,2% случаев позволили получить дополнительные данные, в 9,5% наблюдений – были дополнены, в 14,3% случаев позволили дифференцировать 2 патологии, у 19,0% пробандов изменили УЗ-диагноз.

Выводы. УЗИ является основным методом пренатальной диагностики пороков развития ЦНС. Пренатальная МРТ обладает клинической ценностью в качестве дополнительного метода при аномалиях кортикального слоя, объемных образованиях головного мозга, в диагностически сложных случаях.

Ключевые слова: пороки развития, конечный мозг, голопрозэнцефалия, мозолистое тело, пренатальная диагностика, МРТ плода

Zobikova O. ✉, Pribushenya O., Buchel Y., Tarletskaya O., Kureneva O.
Republican Scientific and Practical Centre "Mother and Child", Minsk, Belarus

Prenatal Magnetic Resonance Imaging in the Diagnosis of Malformation Forebrain

Authors' contribution: research concept and design, material collection, processing, writing text – Zobikova O.; editing, material collection – Pribushenya O., Buchel Y., Tarletskaya O., Kureneva O.
Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Submitted: 22.10.2021
Accepted: 31.01.2022
Contacts: olya_zobikova@mail.ru

Abstract

Anomalies of the central nervous system are frequent pathology diagnosed with prenatal ultrasound examination. Prenatal MRI is a non-invasive, safe, high-contrast method that allows you to improve the diagnosis of CNS vices in the fetus.
Purpose. Value of adding magnetic resonance imaging of the fetal brain to antenatal ultrasound in the diagnosis of fetal forebrain anomalies.
Result. Analysis of twenty-one cases. We diagnosed various CNS anomalies including fourteen cases with corpus callosum malformation, four cases of holoprosencephaly, two cases with agenesis of septum pellucidum 1 case of astrocytoma. MRI diagnosis confirmed the ultrasound finding, without additional information in 57.2% (12/21) cases, added an extra finding in 9.5% (2/21) cases, differentiated between 2 pathologies in 14.3% (3/21) cases, and changed the diagnosis in 19.0% (4/21) cases.
Conclusion. Ultrasound is the gold standard imaging modality for anomaly of central nervous system. Prenatal MRI may be particularly useful for anomalies involving cerebral structures that are not easily identifiable by ultrasound: cortical malformation, tumor of brain or in complicated cases with unclear diagnosis.
Keywords: congenital malformation, forebrain, holoprosencephaly, corpus callosum, prenatal diagnostics, fetal MRI

■ ВВЕДЕНИЕ

Пороки центральной нервной системы (ЦНС) занимают одну из лидирующих позиций в структуре врожденной патологии и представляют собой серьезную социальную и экономическую проблему. Многие аномалии ЦНС совместимы с жизнью, но требуют частых и длительных госпитализаций, влекут высокие затраты на здравоохранение и социальные выплаты. В Республике Беларусь популяционная частота врожденных пороков развития (ВПР) ЦНС составляет 3,0 на 10 000 новорожденных [1].

По данным Белорусского регистра ВПР, в 67,7% случаев аномалии развития ЦНС выявляются при УЗИ плода в сроки до 22 недель гестации, что позволяет проводить превентивные мероприятия по рождению детей с тяжелой некурабельной патологией [1]. ВПР головного мозга, обусловленные нарушением формирования нервной

трубки (анэнцефалия, краниорахисхиз, энцефало- и миеломенингоцеле), тяжелые формы пороков прозэнцефалической группы формируются на более ранних стадиях эмбриогенеза и в 93–96% случаев диагностируются в 1–2-м триместрах беременности.

Нарушение прозэнцефалического развития на ранних этапах эмбриогенеза приводит к формированию спектра пороков конечного мозга (табл. 1).

Апроз-/ателэнцефалия обусловливает внутриутробную гибель плода либо приводит к рождению нежизнеспособного ребенка.

Новорожденный с алобарной или семилобарной голопрозэнцефалией также имеет неблагоприятный витальный прогноз, как правило, с летальным исходом на 1-м году жизни. В случаях с лобарной голопрозэнцефалией продолжительность жизни детей не ограничена, но все они имеют задержку интеллектуального развития и неврологические нарушения.

Пациенты с аномалиями развития структур средней линии конечного мозга имеют широкий фенотипический спектр от тяжелой умственной отсталости с неврологическими нарушениями при септооптической дисплазии до отсутствия патологических проявлений при агенезии полости прозрачной перегородки. Клинический фенотип обусловлен этиологическими причинами заболевания.

УЗИ является основным скрининговым методом визуализации, позволяющим диагностировать большинство ВПР ЦНС у плода [2]. Установлены оптимальные сроки

Таблица 1
Пороки конечного мозга, формирующиеся на разных этапах эмбриогенеза

Этап	Порок головного мозга
Формирование конечного мозга	Апрозэнцефалия
	Ателэнцефалия
Расщепление конечного мозга	Алобарная голопрозэнцефалия
	Семилобарная голопрозэнцефалия
	Лобарная голопрозэнцефалия
Развитие структур средней линии	Агенезия мозолистого тела
	Агенезия полости прозрачной перегородки
	Септооптическая дисплазия
	Септооптическая гипоталамическая дисплазия

Table 1
Disorders of prosencephalic development

Stage	Malformation forebrain
Prosencephalic formation	Aprosencephaly
	Atelencephaly
Prosencephalic cleavage	Alobar holoprosencephaly
	Semilobar holoprosencephaly
	Lobar holoprosencephaly
Midline prosencephalic development	Agenesis of corpus callosum
	Agenesis of septum pellucidum
	Septooptic dysplasia
	Septooptic hypothalamic dysplasia

НА ПЕРВУЮ | НА СЛЕДУЮЩУЮ | НА ПРЕДЫДУЩУЮ | К СОДЕРЖАНИЮ

проведения УЗИ для получения информации о развития эмбриона/плода, которые включают три обязательных – в сроках 10–14 недель, 20–24 недели, 32–34 недели беременности. Чувствительность УЗ-метода в диагностике ВПР ЦНС в различных клиниках составляет 20–97% и зависит от типа патологии головного мозга. Существуют некоторые ограничения УЗ-метода, например, избыточная масса тела у женщины, олигогидроамнион, системные пороки. В таких случаях пренатальная МРТ имеет преимущества в визуализации структур головного мозга и позволяет детализировать тип поражения ЦНС [3].

По данным Белорусского регистра ВПР, в Республике Беларусь с 2007 по 2018 г. зарегистрировано 276 пробандов с голопрозэнцефалией, 576 – с аномалиями развития мозолистого тела. В регламентированные сроки, позволяющие прервать беременность по генетическим показаниям, диагностировано 51,9% случаев голопрозэнцефалий, 33,7% – пороков развития мозолистого тела. Согласно анализу данных о возможностях ультразвуковой диагностики пороков развития ЦНС, проведенному в ГУ РНПЦ «Мать и дитя» за период 2008–2017 гг., установлено, что пороки с нарушением формирования конечного мозга и тяжелые формы голопрозэнцефалии (алобарная и семилобарная) в 87–98% случаев диагностируются в 1–2-м триместрах беременности [4]. Хорошие показатели пренатального выявления указанных мальформаций связаны в первую очередь с высокой квалификацией и большим опытом работы специалистов. Определенные сложности остаются в отношении диагностики более легкой формы голопрозэнцефалии (лобарной) и аномалий развития мозолистого тела. Таким образом, актуальным вопросом является совершенствование диагностики пороков развития конечного мозга.

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Определить диагностическую эффективность пренатальной МРТ для выявления аномалий конечного мозга.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Проспективный анализ проведен по результатам обследования 21 пробанда, выполненного в течение 2017–2021 гг. на базе ГУ РНПЦ «Мать и дитя». Критериями включения в группу исследования являлись наличие аномалии развития структур конечного мозга, срок беременности ≥19 недель гестации, информированное согласие на проведение МРТ плода. Анализ анамнестических данных включал: возраст матери на момент осмотра, семейный анамнез, акушерско-гинекологический анамнез, данные УЗИ и МРТ, информацию о постнатальных исследованиях головного мозга, срок беременности, на котором диагностирован ВПР ЦНС, срок беременности на момент ее завершения (прерывание/роды), результаты цитогенетического, молекулярно-генетического исследований.

УЗИ проведены на аппаратах Voluson E8 (GE) и Medison Accuvix V10 с использованием трансабдоминального и трансвагинального конвексных датчиков (2,5–9,3 МГц).

МРТ головного мозга плода выполнена на аппарате Philips Ingenia 1.5T. Исследование при гестационном возрасте плода 20–22 недели проводилось в положении матери на правом боку, в более поздних сроках – в положении на спине. Последовательности были получены при помощи срезов толщиной 3 мм в трех ортогональных плоскостях (аксиальной, коронарной и сагиттальной).

В случаях, завершившихся прерыванием беременности по медико-генетическим показаниям, выполнена патоморфологическая верификация ВПР ЦНС. В случаях, завершившихся рождением ребенка, всем новорожденным проведены МРТ головного мозга и осмотр врача-генетика.

Таблица 2
Характеристика пробандов

№	Данные пренатального УЗИ	Сочетанные ВПР	Срок беременности при УЗИ (недели)	Данные пренатальной МРТ	Исход беременности	Данные морфологического исследования / постнатальной МРТ
1	Вентрикуломегалия, ДМТ	–	20	Вентрикуломегалия	ж/рожд.	Норма
2	ДМТ	–	21	ДМТ	м/а	ДМТ
3	АМТ	–	20	АМТ	м/а	АМТ
4	ДМТ	Удвоение левой почки	21	ДМТ	м/а	ДМТ
5	АМТ	–	30	АМТ	ж/рожд.	АМТ
6	ДМТ	–	30	ДМТ	ж/рожд.	ДМТ
7	Гидроцефалия, ДМТ, гипоплазия мозжечка	Аномалии шейного отдела позвоночника ВПС: ОАС	21	Гидроцефалия, гипоплазия мозжечка	м/а	VACTERL: гидроцефалия, гипоплазия мозжечка, аномалии позвоночника, ВПС: ОАС
8	ДМТ	–	21	ДМТ	м/а	ДМТ
9	ДМТ, гидроцефалия	–	21	Гидроцефалия	м/а	Гидроцефалия
10	АМТ	–	20	АМТ	м/а	АМТ
11	АМТ	–	32	АМТ, лиссэнцефалия	ж/рожд.	АМТ, лиссэнцефалия
12	АМТ	–	21	АМТ	м/а	АМТ
13	АМТ	–	20	АМТ	м/а	АМТ
14	АМТ, шизэнцефалия?/АК?	–	32	АМТ, АК левого полушария	ж/рожд.	АМТ, АК левого полушария
15	АППП	–	32	АППП	ж/рожд.	АППП
16	АППП	–	26	Киста ППП	ж/рожд.	Киста ППП
17	ЛГПЭ?/АППП?	–	30	АППП	ж/рожд.	АППП
18	ЛГПЭ?/АППП?	–	23	АППП	ж/рожд.	АППП
19	ЛГПЭ	–	31	ЛГПЭ	ж/рожд.	ЛГПЭ
20	ЛГПЭ	–	21	ЛГПЭ	м/а	ЛГПЭ
21	Отсутствие визуализации левого желудочка, вентрикуломегалия правого желудочка	Множественные рабдомиомы сердца	31	Объемное образование в проекции полости левого бокового желудочка	ж/рожд.	Туберозный склероз: гигантоклеточная астроцитома, множественные рабдомиомы сердца

Примечания: АМТ – агенезия мозолистого тела, ДМТ – дисгенезия мозолистого тела, ОАС – общий артериальный ствол, АППП – агенезия полости прозрачной перегородки, ППП – полость прозрачной перегородки, АК – арахноидальная киста, ЛГПЭ – лобарная голопрозэнцефалия, м/а – медицинский аборт, ж/рожд. – живорожденный.

НА ПЕРВУЮ НА СЛЕДУЮЩУЮ НА ПРЕДЫДУЩУЮ К СОДЕРЖАНИЮ

Table 2
Characteristics of the probands

№	Fetal US	Associated anomalies	Gestational age (weeks)	Fetal MRI	Outcome of pregnancy	Data patomorpholigilal / Postnatal MRI
1	Ventriculomegaly, DCC	–	20	Ventriculomegaly	newborn	without pathology
2	DCC	–	21	DCC	TOP	DCC
3	ACC	–	20	ACC	TOP	ACC
4	DCC	Kidney duplication	21	DCC	TOP	DCC, kidney duplication
5	ACC	–	30	ACC	newborn	ACC
6	DCC	–	30	DCC	newborn	DCC
7	Hydrocephaly, DCC, cerebellar hypoplasia	Vertebral malformation, CHD: truncus arteriosus	21	Hydrocephaly, cerebellar hypoplasia	TOP	VACTERL: hydrocephaly, cerebellar hypoplasia, vertebral malformation, CHD: truncus arteriosus
8	DCC	–	21	DCC	TOP	DCC
9	DCC, hydrocephaly	–	21	Hydrocephaly	TOP	Hydrocephaly
10	ACC	–	20	DCC	TOP	DCC
11	ACC	–	32	ACC, lissencephaly	newborn	ACC, lissencephaly
12	ACC	–	21	ACC	TOP	ACC
13	ACC	–	20	ACC	TOP	ACC
14	ACC, schizencephaly?/AC?	–	32	ACC, AC of the left ventricle	newborn	ACC, AC of the left ventricle
15	ASP	–	32	ASP	newborn	ASP
16	ASP	–	26	Cyst of SP	newborn	Cyst of SP
17	LHPE?/ASP?	–	30	ASP	newborn	ASP
18	LHPE?/ASP?	–	23	ASP	newborn	ASP
19	LHPE	–	31	LHPE	newborn	LHPE
20	LHPE	–	21	LHPE	TOP	LHPE
21	Absence of the left entricle, ventriculomegaly of the right ventricle	Multiple rhabdomyomas	31	Tumor in the projection of the left ventricle	newborn	Tuberous sclerosis complex: subependymal giant cell astrocytoma, multiple rhabdomyomas

Notes: ACC – agenesis of corpus callosum, DCC – dysgenesis of corpus callosum, TOP – termination of pregnancy, CHD – congenital heart disease, AC – arachnoid cyst, ASP – agenesis of septum pellucidum, SP – septum pellucidum, LHPE – lobar holoprosencephaly.

■ РЕЗУЛЬТАТЫ

В исследование было включено 21 наблюдение (табл. 2). Это плоды, у которых по данным пренатального УЗИ диагностированы аномалии конечного мозга. Средний возраст женщин составил 30 лет (21–41), среднее значение гестационного возраста плода на момент проведения пренатальной МРТ – 25 недель.

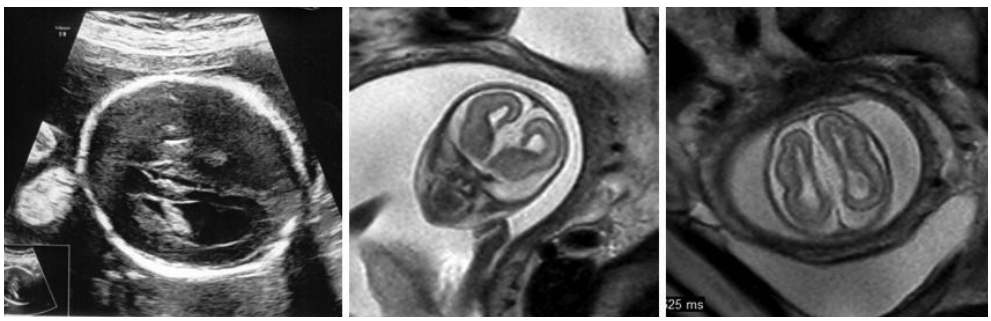
НА ПЕРВУЮ | НА СЛЕДУЮЩУЮ | НА ПРЕДЫДУЩУЮ | К СОДЕРЖАНИЮ

Спектр пороков конечного мозга по данным УЗИ был представлен следующим: 14 случаев с аномалиями развития мозолистого тела (7 – агенезия мозолистого тела, 7 – дисгенезия мозолистого тела), 4 пробанда с лобарной голопрозэнцефалией, 2 плода с агенезией полости прозрачной перегородки, 1 наблюдение с унилатеральной вентрикуломегалией и отсутствием визуализации противоположного латерального желудочка у плода с множественными рабдомиомами сердца (в составе комплекса туберозного склероза).

В 85,7% случаев (18/21) пренатальная МРТ головного мозга плода была выполнена в день УЗИ, в 3 случаях – в течение 3–7 дней после сонографического исследования. Данные МРТ подтвердили результаты УЗИ без дополнительной информации в 57,2% (12/21) случаев, в 9,5% (2/21) наблюдений они были дополнены, в 14,3% (3/21) случаев позволили дифференцировать 2 патологии, у 19,0% (4/21) пробандов изменили предварительный диагноз.

У 9 из 14 плодов с аномалиями развития мозолистого тела (рис. 1, 2), у 1 из 2 с агенезией полости прозрачной перегородки, у 2 из 4 с лобарной голопрозэнцефалией данные пренатальной МРТ соответствовали результатам пренатального УЗИ. Дисгенезия мозолистого тела в одном случае входила в симптомокомплекс хромосомного заболевания – сегментарной (частичной) моносомии короткого плеча хромосомы 8 (p23→pter), в одном – в состав VACTERL-ассоциации.

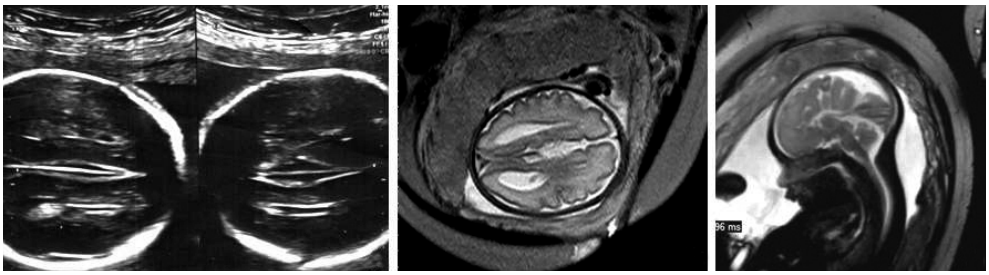
В 3 из 14 случаев с пренатальным УЗ-диагнозом «дисгенезия мозолистого тела» по данным МРТ подтверждено наличие вентрикуломегалии/гидроцефалии, строение мозолистого тела соответствовало гестационному сроку плодов. Во всех 3 наблюдениях дисгенезия мозолистого тела диагностирована во 2-м триместре беременности (20–21 неделя). УЗ-диагностика структурных нарушений мозолистого тела имеет определенные сложности, так как оценка проводится преимущественно по косвенным признакам: отсутствие визуализации полости прозрачной перегородки, кольпоцефалия и др. В наших наблюдениях наличие вентрикуломегалии/гидроцефалии стало причиной «гипердиагностики» в отношении мальформаций мозолистого тела.



A **B** **C**

Рис. 1. Головной мозг плода в сроке гестации 21 неделя. УЗ-признаки агенезии мозолистого тела в аксиальном срезе (A). МР-изображения агенезии мозолистого тела в коронарном (B) и аксиальном (C) срезах
Fig. 1. Twenty-one-week fetus. Ultrasound image (axial plane) agenesis of the corpus callosum. Fetal MRI agenesis of the corpus callosum (coronal, axial planes)

НА ПЕРВУЮ НА СЛЕДУЮЩУЮ НА ПРЕДЫДУЩУЮ К СОДЕРЖАНИЮ



A B C

Рис. 2. Головной мозг плода в сроке гестации 30 недель. УЗ-признаки агенезии мозолистого тела в аксиальном срезе (A). МР-изображения агенезии мозолистого тела в аксиальном (B) и сагиттальном (C) срезах
Fig. 2. Thirty-week fetus. Ultrasound image (axial plane) agenesis of the corpus callosum. Fetal MRI agenesis of the corpus callosum (coronal, sagittal planes)

В 1 из 14 наблюдений у плода при проведении УЗИ диагностирована агенезия мозолистого тела в сочетании с анэхогенным образованием левого полушария линейной формы. По данным МРТ подтверждена агенезия мозолистого тела, установлена арахноидальная киста (рис. 3).

В 1 из 14 наблюдений с агенезией мозолистого тела МРТ позволила получить дополнительные данные, свидетельствующие в пользу лиссэнцефалии (рис. 4).

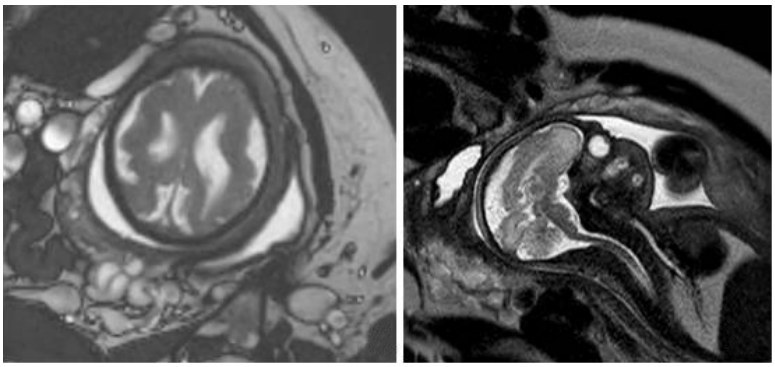
У 1 из 2 плодов по данным УЗИ диагностирована агенезия полости прозрачной перегородки, по результатам МРТ диагноз был изменен на кисту полости прозрачной перегородки.

У 2 из 4 плодов с лобарной голопрозэнцефалией при УЗИ определялось слияние передних рогов боковых желудочков, что было расценено как проявление лобарной

A B

Рис. 3. Головной мозг плода в сроке гестации 31 неделя. УЗ-признаки агенезии мозолистого тела и арахноидальной кисты в коронарном (A) и аксиальном (B) срезах
Fig. 3. Thirty-one-week fetus. Ultrasound image of agenesis of the corpus callosum and arachnoidal cyst (axial, coronal planes)

НА ПЕРВУЮ | НА СЛЕДУЮЩУЮ | НА ПРЕДЫДУЩУЮ | К СОДЕРЖАНИЮ

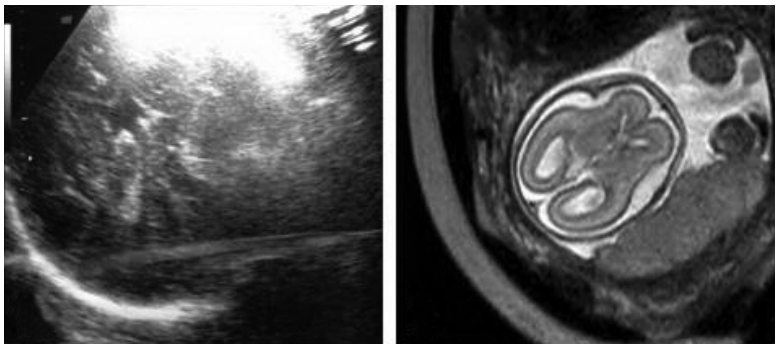


A B

Рис. 4. Головной мозг плода в сроке гестации 32 недели. МР-признаки агенезии мозолистого тела, лиссэнцефалии в аксиальном (A) и сагиттальном (B) срезах
Fig. 4. Thirty-two-week fetus. MRI image of agenesis of the corpus callosum and lissencephaly (coronal, sagittal planes)

голопрозэнцефалии. При МРТ отсутствовали признаки слияния больших полушарий головного мозга, кортикальных мальформаций, что исключало голопрозэнцефалию и свидетельствовало в пользу агенезии полости прозрачной перегородки (рис. 5).

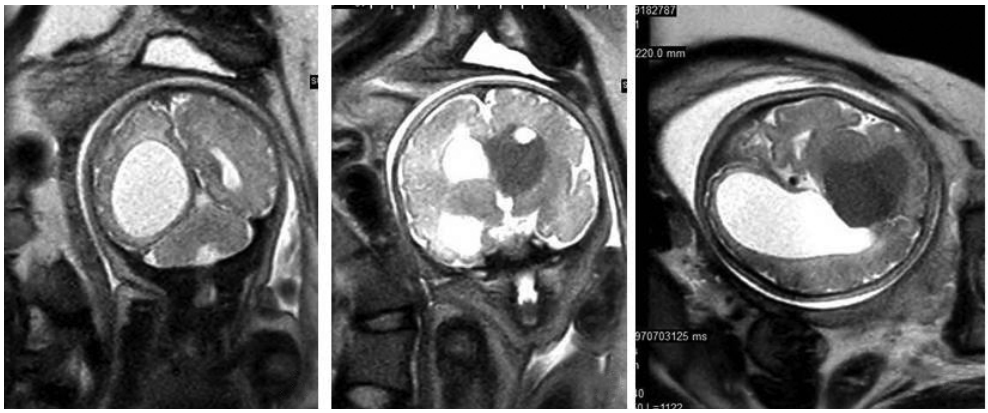
В 1 наблюдении у плода в сроке 30 недель гестации во время УЗИ установили сочетанные аномалии развития: множественные рабдомиомы сердца, расширение правого бокового желудочка, нарушение визуализации левого бокового желудочка, что не исключало изоэхогенное объемное образование. МРТ головного мозга плода определила объемное образование в проекции левого желудочка, МР-характеристики которого и локализация характерны для гигантоклеточной астроцитомы (рис. 6). Указанные нарушения были проявлениями туберозного склероза [5].



A B

Рис. 5. Головной мозг плода в сроке гестации 31 неделя. УЗ-признаки (A) и МРТ-признаки (B) агенезии полости прозрачной перегородки в аксиальном срезе
Fig. 5. Twenty-three-week fetus. Ultrasound and MRI images of agenesis of the agenesis of corpus callosum (axial plane)

НА ПЕРВУЮ | НА СЛЕДУЮЩУЮ | НА ПРЕДЫДУЩУЮ | К СОДЕРЖАНИЮ



A **B** **C**

Рис. 6. МР-изображения гигантоклеточной астроцитомы у плода в сроке гестации 32 недели (A, B – коронарный, C – аксиальный срезы)
Fig. 6. Thirty-two-week fetus. MRI images of agenesis of giant cell astrocytoma (coronal, axial planes)

В группе исследования у 11 из 21 плода аномалии головного мозга диагностированы в сроке гестации до 22 недель. В 10 случаях по результатам медико-генетического консультирования семьи приняли решение о прерывании беременности.

■ ОБСУЖДЕНИЕ

УЗИ является «золотым стандартом» в пренатальной диагностике пороков развития ЦНС. Это обусловлено высокой информативностью метода, его доступностью и низкой себестоимостью. Однако в ряде случаев при наличии ограничений, таких как избыточная масса тела женщины, маловодие, оссификация черепа на поздних сроках беременности, неоднозначные результаты УЗИ требуют использования дополнительных методов обследования.

Первые публикации, посвященные применению МРТ в пренатальной диагностике, принадлежат Smith F.W. и Thickman D. в 1983–1984 гг. [6, 7]. Однако до 2000 г. широкого применения в пренатальной практике МРТ не находила. Получение качественных МР-изображений плода было затруднено из-за артефактов, обусловленных его движением. Чтобы этого избежать, исследователи прибегали к различным методам: введение седативных препаратов женщине, миорелаксантов в кровоток плода или внутримышечно (под УЗ-контролем). Но только внедрение сверхбыстрых импульсных последовательностей (до 400 мс на срез) позволило уменьшить время получения МР-изображения до нескольких секунд и получить качественные томограммы. С тех пор применение пренатальной МРТ более широко распространено в клинической практике. Ее основными преимуществами являются высокая разрешающая способность, возможность многоплоскостной визуализации, а также отсутствие ионизирующего излучения.

Актуальными являются вопросы диагностической ценности пренатальной МРТ в выявлении разных типов пороков ЦНС. По данным ряда авторов, применение МРТ позволяет повысить эффективность пренатальной диагностики среди всех

НА ПЕРВУЮ | НА СЛЕДУЮЩУЮ | НА ПРЕДЫДУЩУЮ | К СОДЕРЖАНИЮ

аномалий головного мозга плода на 16% [8] и определиться с прогнозом в 20% уже диагностированных случаев [9]. Кортикальные мальформации и аномалии задней черепной ямки являются одними из наиболее распространенных пороков, которые диагностируются по данным пренатальной МРТ, что подтверждает решающую роль метода в определении прогноза в указанных случаях [10].

В нашем исследовании применение пренатальной МРТ при оценке аномалий развития конечного мозга в 9,5% (2/21) случаев позволило получить дополнительные данные, у 14,3% (3/21) пробандов – дифференцировать 2 патологии, у 19,0% (4/21) пробандов – изменить УЗ-диагноз.

■ ВЫВОДЫ

1. УЗИ является высокоэффективным методом диагностики аномалий развития мозолистого тела во 2-м триместре беременности. Использование пренатальной МРТ при изолированной патологии мозолистого тела имеет малую диагностической ценность.
2. Высокой информативностью пренатальная МРТ обладает при сложной, сочетанной патологии ЦНС. В нашем исследовании это 23,8% (5/21) случаев с объемным образованием, кортикальными дисплазиями, лобарной голопрозэнцефалией и системными нарушениями. Это доказывает необходимость разработки алгоритма применения пренатальной МРТ для диагностики пороков ЦНС в Республике Беларусь.

■ ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Ershova-Pavlova A.A., Naumchik I.V. (2018) Effectivnost prenatalnoi diagnostici i ee vklad v populacionnye chastoty vrogdennych porokov rasvitia centralnoi nervnoi cyctemi v Belarusi [The effectiveness of prenatal diagnostics and its contribution to the population frequency of congenital malformations of the central nervous system in Belarus]. *Med. news,* no 4, pp. 25–27. (in Russian)
2. Eros F.R. (2018) Efficacy of Prenatal Ultrasound in Craniospinal Malformations According to Fetopathological and Postnatal Neonatological, Pathological Results. *Fetal. Pediatr. Pathol.*, vol. 37, no 3, pp. 166–176.
3. Moltoni G., Talenti G., Righini A. (2021) Brain fetal neuroradiology: a beginner's guide. *Transl. Pediatr.,* vol. 10, no 4, pp. 1065–1077.
4. Zobikova O.L., Novikova I.V., Venchikova N.A., Pribushenya O.V., Buchel Y.Y., Naumchik I.V., Khurs O.M., Karpenko G.A. (2017) Vosmognosti prenatalnoi diagnostiki porokov rasvitia centralnoi nervnoi sistemi, vosnikauschich na rannich stadiyach embrionalnogo rasvitia [Possibilities of prenatal diagnosis of malformations of the central nervous system in the early stages of embryogenesis]. *Modern perinatal medical technologies in solving the problems of demographic security,* vol. 10, pp. 277–280. (in Russian)
5. Zobikova O.L., Pribushenya O.V., Buchel Y.Y. (2017) Sluchai prenatalnoi diagnostiki tuberosnogo sclerosa v III trimestre beremennosti [Tuberous sclerosis prenatal diagnosis case in the third trimester of pregnancy]. *Prenatal. Diagn.,* vol. 16, no 4, pp. 347–351. (in Russian)
6. Smith F.W., Adam A.H., Phillips W.D. (1983) NMR imaging in pregnancy. *Lancet,* vol. 1, no 5, pp. 61–62.
7. Thickman D. (1984) MR imaging of cerebral abnormalities in utero. *J. Comput. Assist. Tomogr.,* vol. 8, no 6, pp. 1058–1061.
8. Jarvis D. (2017) A systematic review and meta-analysis to determine the contribution of mr imaging to the diagnosis of foetal brain abnormalities In Utero. *Eur. Radiol.,* vol. 27, no 6, pp. 2367–2380.
9. Griffiths P.D. (2017) Use of MRI in the diagnosis of fetal brain abnormalities in utero (MERIDIAN): a multicentre, prospective cohort study. *Lancet,* vol. 389, pp. 538–546.
10. Sileo F.G. (2021) Role of prenatal magnetic resonance imaging in fetuses with isolated agenesis of corpus callosum in the era of fetal neurosonography: A systematic review and meta-analysis. *Acta. Obstet. Gynecol. Scand.*, vol. 100, no 1, pp. 7–16.

НА ПЕРВУЮ | НА СЛЕДУЮЩУЮ | НА ПРЕДЫДУЩУЮ | К СОДЕРЖАНИЮ

DOI: https://doi.org/10.34883/PI.2022.12.1.009
УДК 618.13:616-013.39-053.13

Лазаревич А.А. ✉
Республиканский научно-практический центр «Мать и дитя», Минск, Беларусь

Синдром расщепления хорды в первом триместре беременности

Вклад авторов: концепция и дизайн исследования, написание текста, патоморфологическое исследование плода – Лазаревич А.А.
Конфликт интересов. Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

Подана: 22.10.2021
Принята: 31.01.2022
Контакты: lazikn@mail.ru

Резюме

Цель исследования. Описать ультразвуковые и патоморфологические признаки синдрома расщепления хорды у плода в первом триместре беременности.
Материалы и методы. Сонография проводилась на аппарате Voluson 730 Expert с использованием трансабдоминального (4–8 МГц) датчика. Нозологический диагноз установлен по результатам патоморфологического исследования плода в I триместре.
Результаты. Основными ультразвуковыми (УЗ) признаками синдрома расщепления хорды явились кистозное образование в грудной клетке плода и аномалии позвоночника, включающие полупозвонки, расщепление, деформацию, ограниченную визуализацию позвонков.
Выводы. Синдром расщепления хорды является наиболее частой этиологической причиной кистозных образований в грудной клетке плода. При пренатальном выявлении кистозного образования в грудной клетке плода следует провести тщательное обследование позвоночника на предмет выявления аномалий позвонков, что будет способствовать более точной диагностике синдрома расщепления хорды.
Ключевые слова: синдром расщепления хорды, пренатальная ультразвуковая диагностика, морфологические проявления, дифференциальная диагностика

НА ПЕРВУЮ | НА СЛЕДУЮЩУЮ | НА ПРЕДЫДУЩУЮ | К СОДЕРЖАНИЮ

Lazarevich A. ✉
Republican Scientific and Practical Centre "Mother and Child", Minsk, Belarus

Split Notochord Syndrome in the First Trimester of Pregnancy

Authors' contribution: research concept and design, material collection, processing, writing text, pathomorphological examination of a fetus – Lazarevich A.
Conflict of interest. The author declares no conflict of interest.

Submitted: 22.10.2021
Accepted: 31.01.2022
Contacts: lazikn@mail.ru

Abstract

Purpose. To explore the ultrasound and pathomorphological signs of split notochord syndrome in the fetus of the first trimester of pregnancy.
Materials. Sonography was performed on a Voluson 730 Expert using a transabdominal (4–8 MHz) sensor. The nosological diagnosis is established by the result of pathomorphological and histological studies in the first trimester.
Results. We present sporadic case of split notochord syndrome in the fetus of the first trimester. The ultrasound signs were intra-thoracic cyst with vertebral anomalies including hemivertebrae, missing vertebrae and central vertebral body narrowing.
Conclusions. Split notochord syndrome is the most common etiology of fetal chest cystic lesions. Detailed examination of the vertebrae when a fetal cystic chest mass is identified on prenatal ultrasound may lead to improved detection and diagnosis of split notochord syndrome, which is important for more accurate prenatal counseling.
Keywords: split notochord syndrome, prenatal ultrasound, pathomorphological signs, differential diagnosis

■ ВВЕДЕНИЕ

Синдром расщепления хорды (split notochord syndrome (SNS)), редкий плеоморфный порок развития, возникает в результате аномалии закладки осевого комплекса зачатков (слоев эмбриональной энтодермы и эктодермы в просомитный период) [1].

SNS может проявляться широким спектром пороков развития: от изолированных нейроэнтеральных кист до расщелины в дорсальной средней линии тела, через которую происходит эвентрация петель кишечника (дорсальная кишечная фистула). Мы представляем случай синдрома расщепления хорды у плода в первом триместре беременности, который является наиболее ранним из пяти пренатально диагностированных случаев, описанных в литературе.

■ МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Спорадический случай SNS у плода был диагностирован при УЗ-исследовании плода в I триместре беременности. Исследование проводилось в отделении пренатальной диагностики РНПЦ «Мать и дитя» на аппаратах Voluson 730 Expert

трансабдоминальным (4–8 МГц) датчиком. После прерывания беременности по медико-генетическим показаниям в первом триместре было проведено патоморфологическое исследование в стерильных условиях под бинокулярным стереомикроскопом SM-20. Для цитогенетического исследования выполнена биопсия ворсин хориона. Забор материала осуществлен после прерывания беременности, непосредственно перед патоморфологическим исследованием. В стерильных условиях под контролем стереомикроскопа были забраны ворсины хориона, отделенные от децидуальной ткани (не менее 15–20 мл). Затем ворсины были помещены в среду HAM, Amniomax, Chang или раствор Хэнкса с гепарином (3 мл гепарина, 0,7 мл антибиотика на 70 мл). Выполнен стандартный анализ кариотипа на дифференциально окрашенных хромосомах (GTG-banding). Кариотип плода: 46,ХУ.

■ РЕЗУЛЬТАТЫ

Беременность пробандом первая. Возраст беременной 22 года, супруга – 27 лет. Брак неродственный. При пренатальном УЗ-исследовании в сроке 10 недель 5 дней (копчико-теменной размер составлял 38 мм) были выявлены множественные врожденные пороки развития (МВПР): деформация позвоночника, кистозное образование в затылочно-височной области (инионцефалия), эквиноварусная деформация стоп. Выставлен риск по диафрагмальной грыже и врожденному пороку сердца.

По результатам медико-генетического консультирования семья приняла решение о прерывании беременности в первом триместре.

При морфологическом исследовании плода мужского пола морфометрические данные соответствовали 10-й неделе гестации (длина стопы – 9 мм, голени – 16 мм, размеры почек 5×4×3,5 мм). Диагностированы укорочение и деформация позвоночника, расщепление тел позвонков в грудном отделе (L2-L12), через которые отмечалась эвентрация петель кишечника (дорсальная кишечная фистула) (рис. 1). Закладки свода черепа, в том числе затылочная кость, были сформированы согласно возрасту. Пороков развития сердца, почек не выявлено. Патоморфологические данные соответствовали SNS.

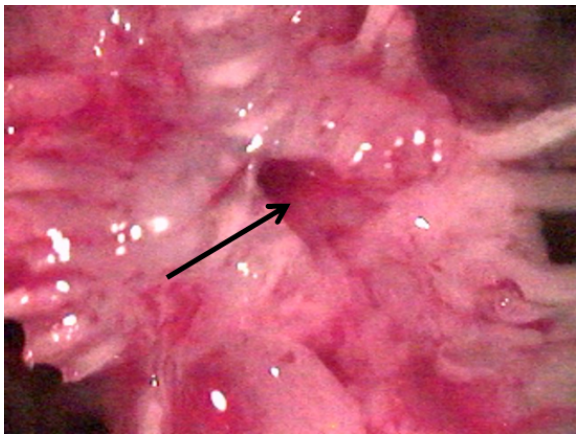


Рис. 1. Расщепление тел грудных позвонков (дорсальная кишечная фистула)
Fig. 1. Split of the bodies of the thoracic vertebrae (dorsal enteric fistula)

■ ОБСУЖДЕНИЕ

Энтодерма, самый внутренний из трех слоев зародышевых клеток, дает начало мочевому пузырю, пищеварительной и дыхательной системам. Эктодерма – внешний слой зародышевых клеток, из которого развивается нервная система и кожа. Хорда, временная эмбриональная структура, образуется во время гаструляции из мезодермального слоя [1]. Она играет организационную роль в развитии нервной системы. В более поздние сроки становится частью позвоночного столба. Наличие связи между экто- и энтодермой способствует формированию свища между желудочно-кишечным трактом, производными нервной системы, мочевым пузырем и кожными покровами. Патогенез этого состояния полностью не известен. Наиболее широко распространенная теория предполагает первичный дефект интеграции хорды по средней линии и изменения параксиальной мезодермы, приводящие к расщеплению хорды, которая не полностью отделена от примитивного кишечника. Формируется грыжа энтодермы и нижележащего примитивного кишечника, которые прикрепляются к дорсальной эктодерме и в конечном итоге разрываются [2, 3]. SNS – это неспособность хорды отделиться от передней кишки, что приводит к образованию свища или кисты. Прикрепление кисты к хорде препятствует сращению тел позвонков. Это приводит к аномалиям позвоночника, таким как сколиоз, полупозвонки и расщелина позвоночника [4].

SNS также описывают как скрытый спинномозговой дисрафизм. В 1887 году Rembe впервые описал задний кишечный свищ [1]. Название «синдром расщепления хорды» было предложено Бентли и Смитом в 1960 году [4].

Время расщепления хорды, размер и расположение влияют на вариабельность, тяжесть индуцированных пороков развития и клинических проявлений [3].

На сегодняшний день в литературе описано не более 200 случаев SNS. Абсолютное большинство опубликованных случаев посвящены диагностике синдрома после рождения. Легкие формы включают изолированные нейроэнтеральные кисты. Тяжелые случаи включают спинно-кишечный свищ, пороки развития центральной нервной системы, такие как диастематомиелия, дипломиелия и миеломенингоцеле (рис. 2) [2, 3].

Рис. 2. Новорожденные с синдромом расщепления хорды [5, 6]
Fig. 2. Neonates having split notochord syndrome [5, 6]

Ввиду широкого спектра клинических проявлений синдрома пренатальная диагностика затруднена. На сегодняшний день в литературе описано пять случаев пренатально диагностированного SNS (см. таблицу). Наш случай является наиболее ранним, был диагностирован на 11-й неделе гестации.

При анализе УЗ-данных представленных пренатальных случаев отмечаются общие признаки синдрома: кистозное образование (масса) в грудной клетке плода и пороки развития позвоночника, включающие полупозвонки, деформацию, расщепление, «ограниченную визуализацию» грудных позвонков. Существует мнение

Пренатально диагностированные случаи синдрома расщепления хорды (данные литературы)

Автор	Материнский анамнез	Срок гестации, недели	Данные ультразвукового исследования
Almog (2001) [7]	27 лет Б1* Р0**	39	Многоводие, кистозное образование в грудной клетке плода
Almog (2001) [7]	44 года Б6 Р4	28	Многоводие, кистозная структура в правом заднем средостении, сколиоз и деформация грудных позвонков с МПР позвонков, включая полупозвонки, отсутствующие позвонки
Agani (2005) [8]	29 лет Б2 Р0	25	Небольшая круглая гипоэхогенная кистозная масса, охватывающая нижний отдел позвоночника
Kimya (2007) [9]	35 лет Б1 Р0	21	Задне-грудное гипоэхогенное двулопастное кистозное образование 25×11 мм, расщепление и деформация грудных позвонков
Ramseyer (2020) [1]	29 лет Б3 Р2	21	Кистозное образование в грудной клетке размером 1,9×2,1×2,6 см. Ограниченная визуализация позвонков
Собственное наблюдение	22 года Б1 Р0	11	Кистозное образование в затылочно-височной области, деформация позвоночника, косолапость, диафрагмальная грыжа?

Примечания: * Б1 – количество беременностей; ** Р0 – количество родов.

Prenatal diagnosed cases of split notochord syndrome (literature data)

Author	Maternal Information	Gestational Age (weeks)	Prenatal Ultrasound Findings and genetic tetsing
Almog (2001) [7]	27 year old G1* P0**	39	Severe polydydramnios. cystic structure in fetal chest
Almog (2004) [7]	44 year old G6 P4	28	Polyhydramnios. cystic structure in right posterior mediastinum Severe Scoliosis and vertebral distortion of thoracic vertebrae with multiple vertebral malformations including hemivertebrae, missing vertebrae and central vertebral body narrowing
Agani (2005) [8]	29 year old G2 P0	25	Small, round hypoechoic cystic mass involving lower sacrum
Kimya (2007) [9]	35 year old G1 P0	21	25 × 11 mm posterior thoracic hypoechoic bilobar cystic, cleaved and deformed adjacent vertebrae
Ramseyer (2020) [1]	29 year old G3 P2	21	Cystic chest mass in right thorax measuring 1.9 × 2.1 × 2.6 cm. Limited vertebral views, one area concerning for dysrahism
Our Case	22 year old G1 P0	11	cystic structure in occipitotemporal region vertebral deformation, clubfoot, diaphragmatic hernia?

Notes: * G1 (Gravida) number of pregnancies; ** P0 (Para) number of number of viable births.

НА ПЕРВУЮ | НА СЛЕДУЮЩУЮ | НА ПРЕДЫДУЩУЮ | К СОДЕРЖАНИЮ

о том, что SNS является наиболее частой этиологической причиной кистозных образований в грудной клетке плода [10]. В нашем случае кистозное образование было визуализировано в затылочной области, возможно, из-за малого срока гестации, большого дефекта грудного отдела позвоночника, вследствие чего плод находился в вынужденном положении с гиперэкстензией головки (как при инионцефалии). Дополнительно был выставлен риск по диафрагмальной грыже, которая в первом триместре визуализируется как гипоэхогенное образование в грудной клетке плода.

Дифференциальная диагностика должна проводиться с бронхогенной кистой, кистой перикарда, диафрагмальной грыжей, тератомой, удвоением пищевода. При выявлении кистозной массы в грудной клетке плода следует провести тщательное обследование позвоночника на предмет выявления перечисленных выше аномалий. Правильная интерпретация сочетаний указанных мальформаций может привести к более точной пренатальной диагностике SNS, что важно для определения тактики ведения беременности и прогноза для потомства при проведении медико-генетического консультирования.

■ ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Патоморфологическое исследование плодов, абортированных по медико-генетическим показаниям в I триместре беременности, должно быть обязательным этапом пренатальной диагностики. Представленный случай наглядно демонстрирует возможность верификации редких ВПР, таких как SNS, уже в ходе проведения популяционного скрининга I триместра беременности.

■ ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Abigail M. Ramseyer, Dajani N. (2020) Prenatal diagnosis of Fetal notochord syndrome: A case report and review of the literature. *Case Rep Womens Health*, vol. 28, pp. e00266.
2. Jesus L.E., França C.G. (2004) A rare variant of neuroenteric cyst: Split notochord syndrome. *J Pediatr (Rio J),* vol. 80, no 1, pp. 77–80.
3. Dhawan V., Kapoor K., Singh B., Kochhar S., Sehgal A., Dada R. (2017) Split Notochord Syndrome: A Rare Variant. *Pediatr Neurosci*., vol. 12, no 2, pp. 177–179.
4. Coskun Y., Akman I., Demir M., Yapicier O., Somuncu S. (2016) A case of split notochord syndrome: Presenting with respiratory failure in the neonatal period. *Intractable Rare Dis Res*., vol. 5, no 2, pp. 121–123.
5. Srivastava P., Gangopadhyay A.N., Gupta D.K., Sharma S.P. (2010) Split notochord syndrome associated with dorsal neuroenteric fistula: A rare entity. *J Pediatr Neurosci.,* vol. 5, no 2, pp. 135–137.
6. Pan P. A Case of Split Notochord Syndrome with Left Congenital Diaphragmatic Hernia: A Rare Association. *J Pediatr Neurosci,* vol. 15, no 1, pp. 42–44.
7. Almog B., Leibovitch L., Achiron R. (2001) Split notochord syndrome – prenatal ultrasonographic diagnosis *Prenat. Diagn.,* vol. 21, no 13, pp. 1159–1162.
8. Agangi A., Paladini D., Bagolan P., Maruotti G.M., Martinelli P. (2005) Split notochord syndrome variant: prenatal findings and neonatal management. *Prenat. Diagn*., vol. 25, no 1, pp. 23–27.
9. Kimya Y., Ozyurek E., Yalcinkay U., Cengiz C., Alyamac Akpynar F. (2007) Prenatal diagnosis of the rarely observed split notochord syndrome. *Ultrasound Obstet. Gynecol.,* vol. 29, no 6, pp. 712–713.
10. Çay A., Aydoğdu I., Mirapoglu S.L., Topra K.H. (2001) Prenatal diagnosis of mediastinal neurenteric cyst: a case report and review of the literature. *J Med Ultrason.,* vol. 45, no 4, pp. 633–639.

НА ПЕРВУЮ | НА СЛЕДУЮЩУЮ | НА ПРЕДЫДУЩУЮ | К СОДЕРЖАНИЮ

DOI: https://doi.org/10.34883/PI.2022.12.1.010
УДК 618.252:[616.714-007.125+617.7-07:575]

Прибушеня О.В.[1] ✉, Зобикова О.Л.[1], Главацкая Е.Н.[2]
[1] Республиканский научно-практический центр «Мать и дитя», Минск, Беларусь
[2] Гродненский областной клинический перинатальный центр, Гродно, Беларусь

Дихориальная диамниотическая двойня с синдромом Дауна и анофтальмом у обоих плодов

Вклад авторов: концепция и дизайн исследования, написание текста, ультразвуковое исследование плодов – Прибушеня О.В.; медико-генетическое консультирование детей, редактирование – Зобикова О.Л., Главацкая Е.Н.
Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Подана: 22.10.2021
Принята: 31.01.2022
Контакты: pribushenya@yandex.ru

Резюме

Представлено клиническое наблюдение дихориальной диамниотической (ДХДА) монозиготной (МЗ) двойни, завершившейся рождением двух девочек с двусторонним анофтальмом и трисомией 21. В семье имеется ребенок с односторонним микрофтальмом. Обсуждаются характер заболевания близнецов, природа происхождения двойни, генетический риск и ошибки, допущенные на этапе пренатальной диагностики. Диагностика синдрома Дауна у близнецов вызвала затруднения в связи с измененным фенотипом, связанным с двусторонним анофтальмом.

Ключевые слова: дихориальная двойня, монозиготная двойня, анофтальм, микрофтальм, синдром Дауна, зиготность, кариотип, фенотип, медико-генетическое консультирование

Pribushenya O.[1] ✉, Zobikova O.[1], Glavatskaya E.[2]
[1] Republican Scientific and Practical Center "Mother and Child", Minsk, Belarus
[2] Grodno Regional Clinical Perinatal Center, Grodno, Belarus

Dichorionic Diamniotic Twin with Down Syndrome and Anoftalm in Both Fetuses

Authors' contribution: research concept and design an article, text writing, ultrasound examination of the fetuses – Pribushenya O.; genetic counseling, editing an article – Zobikova O., Glavatskaya E.
Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Submitted: 22.10.2021
Accepted: 31.01.2022
Contacts: pribushenya@yandex.ru

Abstract

We present a clinical observation of dichorionic diamniotic (DHDA) monozygotic (MZ) twins resulting in the birth of two girls with bilateral anophthalmus and trisomy 21. The family has a child with unilateral microphthalmus. The type of the twin disease, the nature

of the origin of twins, genetic risk and errors made during the prenatal diagnosis are discussed. Diagnosis of Down's syndrome in twins caused difficulties due to an altered phenotype associated with bilateral anophthalmos.
Keywords: dichorionic twins, monozygotic twins, anophthalmos, microphthalmos, Down Syndrome, zygosity, karyotype, phenotype, genetic counseling

■ ВВЕДЕНИЕ

Формирование зрительного анализатора начинается с 4-й недели эмбрионального развития. Наиболее тяжелой врожденной патологией является анофтальмия/микрофтальмия (АМ). Частота АМ составляет 1–3 на 10 000 рождений [1]. АМ чаще является двусторонним процессом, за исключением изолированной микрофтальмии, которая обычно бывает односторонней. АМ в 32–39% случаев сочетается с другими аномалиями развития. В 20% случаев дети с АМ имеют колобому и задержку психического развития [2–5]. Этиологически АМ может быть связана с генетическими факторами или может быть следствием тератогенного воздействия неблагоприятных факторов. Тератогенные причины возникновения АМ составляют незначительную часть среди всех причин возникновения данной патологии. Наиболее доказанным фактором является воздействие инфекционных агентов: краснухи, цитомегаловируса, токсоплазмы. Кроме того, описан тератогенный эффект алкоголя, лекарственных средств (ретиноиды, талидомид). АМ часто входит в состав генетических синдромов. Наследственные причины, приводящие к развитию АМ, разнообразны и могут быть связаны с хромосомным дисбалансом или мутациями многочисленных генов. Синдром Патау является самым частым хромосомным заболеванием, при котором встречается АМ. До 20% случаев трисомии 13 сопровождаются АМ [1]. Описаны микроделеционные и микродупликационные синдромы, такие как 4p-синдром (OMIM 194190) или дупликации 3q, 4p, 10q регионов. Применение aCGH позволяет установить причины у 10–15% пациентов с хромосомной природой данного заболевания. При изолированной форме АМ хромосомные аномалии устанавливаются достаточно редко [6].

Согласно опубликованным данным, генная природа АМ очень гетерогенна. Сотни генов вовлечены в формирование и развитие зрительного анализатора. Около 30 генов описано в семьях с повторными случаями изолированной АМ. Очень незначительное количество генов имеет корреляцию с фенотипом [7]. Так, ген SOX2 коррелирует с тяжелым проявлением АМ и встречается у 10–15% пораженных индивидуумов. Следующими по частоте являются гены OTX2 (2–5% случаев АМ), RAX (3%), FOXE3 (2,5%), PAX6 (2%). Ряд авторов считают, что проводить поиск мутации следует у пациентов с тяжелым и/или двусторонним проявлением аномалии и это позволит установить причину заболеваний у 20% пробандов [8]. Причем при тестировании двусторонней, тяжелой анофтальмии удается установить генный дефект в 50% случаев, а при односторонней микрофтальмии – только у 10%. Сочетание микроматричного анализа и тестирования частых генов позволяет установить этиологию в 75% случаев тяжелой, двусторонней АМ и только в 20% – при менее тяжелой и односторонней АМ [9]. В литературных источниках не так много массивных исследований, посвященных применению высокопроизводительного секвенирования (NGS) при

АМ. Так, в исследовании Slavotinek et al. (2015) применение NGS у пациентов с АМ позволило установить диагноз лишь в 14% случаев (4/28) [10].

Синдром Дауна (СД) – наиболее частая форма трисомии хромосом человека, выделенная в самостоятельную нозологическую единицу английским врачом John Langdon Down в 1866 г. под названием «монголоидная идиотия», представляет собой комплекс множественных врожденных пороков развития (МВПР) с характерными аномалиями черепа и лица. СД относится к группе нелетальных состояний, что делает актуальными профилактические мероприятия по предотвращению рождения детей с этой патологией.

Многоплодная беременность встречается с частотой 1:100 рождений. Две трети всех многоплодных беременностей являются дизиготными (ДЗ). Известно, что ДЗ-двойни всегда имеют две плаценты и два амниотических мешка, то есть двойня является дихориальной (ДХ) диамниотической (ДА). При ДХ-двойне плаценты могут быть как раздельными, так и сросшимися. При раздельном положении и амниотические оболочки, и сами плаценты представляют собой независимые и несвязанные анатомические структуры. Сросшиеся ДХ-последы могут выглядеть по-разному. При полном слиянии плаценты срастаются между собой и разделены только общей амниотической перегородкой, которая при воздействии смещается труднее по сравнению с монохориальной (МХ) [11–13]. При ДХ перегородка состоит из двух слоев амниотических оболочек и париетального трофобласта, располагающегося между ними. В каждом седьмом случае ДХДА-двойни при одинаковом поле плодов двойня является монозиготной (МЗ). Две плаценты при МЗ-происхождении близнецов формируются при делении зиготы в первые 3 суток.

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Представить клиническое наблюдение ДХДА МЗ двойни, завершившейся рождением двух девочек с двусторонним анофтальмом и трисомией 21.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Ультразвуковое исследование (УЗИ) проводилось на сканерах Voluson 730 (GE) с использованием трансабдоминального конвексного (5 МГц) датчика.

Цитогенетические и биохимические анализы выполнялись генетической лабораторией Республиканского научно-практического центра (РНПЦ) «Мать и дитя», г. Минск. Кариотип записывался в соответствии с правилами международной номенклатуры.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Пациентка А. 21 года была проконсультирована в РНПЦ «Мать и дитя» в связи с рождением ребенка с односторонним микрофтальмом. Ребенок родился от второй беременности, осложненной преэклампсией легкой степени и анемией средней степени. Мальчик родился доношенным с массой 3050 г, длиной тела 50 см, окружностью головы 34 см, оценкой по шкале Апгар 8/9. В неонатальном периоде проходил стационарное лечение в связи с внутриутробной инфекцией (ВУИ). С рождения у ребенка наблюдался микрофтальм справа. При осмотре мальчика в возрасте 2 лет показатели физического развития соответствовали возрастной норме и составляли

НА ПЕРВУЮ | НА СЛЕДУЮЩУЮ | НА ПРЕДЫДУЩУЮ | К СОДЕРЖАНИЮ

25–50 р.с. [14]. Задержки психоречевого развития не отмечалось. Определялись лицевые дисморфии: короткая глазная щель справа, широкая переносица. По данным УЗИ структур зрительного анализатора установлено уменьшение объема глазного яблока справа. Девочка от первой беременности здорова.

Учитывая то, что семейный анамнез не отягощен, а мальчик имел односторонний микрофтальм, риск повторного рождения ребенка с микрофтальмом в семье оценен в 4,5% (низкий), поскольку аномалия рассматривалась как спорадическая или же возникшая в результате тератогенного воздействия (ВУИ). Тем не менее семье рекомендовано при следующей беременности наблюдение в РНПЦ «Мать и дитя».

Третья беременность наступила через год. При УЗИ установлена ДХДА-двойня. В ходе У3-осмотра четко определялись два хориона, расположенные раздельно. Межамниотическая перегородка толстая, λ-признак положительный. Копчико-теменной размер (КТР) первого плода был 53,8 мм, толщина воротникового пространства (ТВП, NT) – 1,6 мм, КТР второго плода – 49,5 мм, ТВП – 1,2 мм. Проведен комбинированный скрининг на выявление группы риска по СД: 1-й плод – АФП 0,68 Мом, ХГ 1,14 Мом, PAPPA 0,12 Мом, риск 1:1682; 2-й плод – АФП 0,70 Мом, ХГ 1,26 Мом, PAPPA 0,13 Мом, риск 1:4862. При УЗИ в 20 недель беременности врожденной патологии развития не выявлено. Из протокола осмотра следует, что хрусталики визуализированы у обоих плодов. В 26 недель гестации при УЗИ у одного из плодов диагностирована вентрикуломегалия. В обоих случаях двойня описана как ДХДА. Беременность осложнилась эндоцервицитом, истмико-цервикальной недостаточностью, острой респираторной инфекцией в 33 недели гестации. Беременность протекала с угрозой выкидыша и преждевременных родов. Пациентка четыре раза госпитализировалась в отделения патологии беременности.

Роды произошли в 37–38 недель гестации (260 дней) девочками массой 2680 г (рост 46 см, окружность головы 33 см) и 2260 г (рост 45 см, окружность головы 33 см). Обе девочки имели оценку по шкале Апгар 8/8 баллов. Показатели физического развития первого ребенка из двойни при рождении соответствовали 25–50 р.с., второго – 10 р.с. с учетом гестационного возраста [15]. У обеих девочек с рождения диагностирован двусторонний анофтальм, в связи с чем проведен первичный осмотр врачом-генетиком в возрасте 10 суток.

Повторный осмотр второго ребенка из двойни выполнен в 6 месяцев. Ребенок находился в стационаре, и к нему был приглашен генетик. Отмечались множественные черепно-лицевые дисморфии: брахицефалия с выступающими лобными буграми и плоским затылком, сглаженные орбиты, резко укороченные глазные щели, плоский лицевой профиль, широкая спинка носа, сглаженный длинный фильтр, диспластичные ушные раковины с упрощенным рисунком, также определялись мышечная гипотония, брахидактилия кистей и стоп, клинодактилия V пальцев кистей. По данным компьютерной томографии головного мозга и лицевых структур установлено, что глазные яблоки резко уменьшены в объеме, без структурной дифференцировки тканей (рудиментарны). По результатам эхокардиографии установлен ВПС: дефект межжелудочковой перегородки, дефект межпредсердной перегородки, открытое овальное окно, высокая легочная гипертензия, потребовавшие оперативного лечения. С учетом множественных пороков развития выполнено цитогенетическое исследование лимфоцитов крови, позволившее установить хромосомное заболевание – трисомию 21.

НА ПЕРВУЮ | НА СЛЕДУЮЩУЮ | НА ПРЕДЫДУЩУЮ | К СОДЕРЖАНИЮ

После получения результатов кариотипирования для осмотра и дообследования был приглашен другой близнец (первый из двойни). Его фенотип был идентичен. Проведено цитогенетическое исследование лимфоцитов, и установлен кариотип – 47,XX+21. Таким образом, у второго ребенка также диагностирован СД.

В нашем наблюдении наличие тяжелого двустороннего поражения зрительного анализатора значительно видоизменило клинический фенотип, что затруднило для педиатров клиническую диагностику трисомии 21 в период новорожденности. Это связано с тем, что АМ не является патогномоничным клиническим признаком СД. Кроме того, задержку психоречевого развития у обоих детей специалисты связывали с тяжелым поражением глазного анализатора. Наличие мышечной гипотонии, брахидактилии, ВПС в сочетании с лицевыми дисморфиями позволило предположить хромосомную патологию только в возрасте 6 месяцев. С учетом старшего сибса с микрофтальмом в семье мы считаем, что девочки имеют «двойную» не связанную друг с другом патологию – хромосомное заболевание и моногенную болезнь с аутосомно-рецессивным типом наследования.

Пренатальная диагностика ВПР зрительного анализатора не так проста. Как правило, при УЗИ оцениваются глазницы, их размер и форма, что позволяет заподозрить гипо- или гипертелоризм. О размере глазного яблока и его наличии судить сложно, и чаще всего диагностическим маркером является визуализация хрусталика. Кучева Е.Л. с соавторами в 2019 г. описали успешную пренатальную диагностику двустороннего АМ в семье, имеющей ребенка с односторонним микрофтальмом. При УЗИ в сроке гестации 19–20 недель не были визуализированы хрусталики, что позволило диагностировать двусторонний анофтальм, который затем подтвердился морфологически [16]. К сожалению, в представленном нами клиническом наблюдении, несмотря на настороженность в отношении АМ, сознательную оценку хрусталиков, мы не смогли диагностировать АМ пренатально.

Частота диагностики СД у одного плода из двойни составляет 0,2%. МЗ-двойни являются результатом оплодотворения единственной яйцеклетки. Описано сочетание СД с агенезией мозолистого тела у двух детей из МЗ-двойни [17]. Однако часто МЗ-близнецы различаются по массе на момент рождения, по генетическим заболеваниям и врожденным аномалиям. Фенотипические различия не всегда видны и могут быть едва уловимы. В литературе отмечены наблюдения СД у обоих МЗ-близнецов с различными клиническими проявлениями. В нашем клиническом наблюдении диагноз СД не был поставлен новорожденным, несмотря на то что это один из наиболее знакомых для врачей-педиатров и неонатологов генетических диагнозов. Фенотип СД характерный, и антимонголоидный разрез глаз является одним из мажорных признаков. АМ у обоих детей изменила фенотип, что повлекло за собой несвоевременную постановку диагноза, и только сочетание гипотонии, ВПС и брахидактилии навело врача-генетика на мысль о возможности хромосомной болезни. Поскольку беременность была ДХДА, двойня рассматривалась как ДЗ. Учитывая аутосомно-рецессивный вариант наследования, АМ у обеих девочек при ДЗ-тройне нами первоначально объяснялась высоким 25% риском. Даже получив результат трисомии 21 у одного ребенка, мы по-прежнему предполагали ДЗ-двойню. Тем не менее наш предыдущий опыт работы показал необходимость проведения унифицированного обследования всех детей от многоплодной беременности. Поэтому было назначено кариотипирование сибсу с более мягкими клиническими проявлениями (отсутствие

НА ПЕРВУЮ | НА СЛЕДУЮЩУЮ | НА ПРЕДЫДУЩУЮ | К СОДЕРЖАНИЮ

ВПС и менее выраженная гипотония). Кариотип оказался 47,XX+21. Таким образом, МЗ-двойня изначально была анеуплоидной по 21-й хромосоме и, вероятно, имела рецессивную мутацию АМ в гомозиготном состоянии. Затем в течение первых 3 суток произошло деление с формированием ДХДА-двойни с СД и АМ у обоих плодов. В настоящее время планируется проведение дополнительных молекулярно-генетических исследований для уточнения мутации, обуславливающей АМ в данной семье.

■ ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Представленное нами клиническое наблюдение показывает возможность сочетанной генетической патологии, не связанной друг с другом. Наличие АМ у обоих плодов затруднило своевременную постановку диагноза СД. Многоплодная беременность всегда осложняет проведение пренатального скрининга хромосомных болезней, в частности СД. УЗ-маркеры хромосомных болезней у плодов не сработали, данные биохимического скрининга нивелировались двойней. Односторонний микрофтальм у первого ребенка и данные акушерского анамнеза говорили в пользу тератогенной природы ВПР. Однако по факту рождения двух МЗ-сибсов с двусторонним АМ можно говорить о моногенном наследовании данного заболевания в семье, что необходимо учитывать при проведении подготовки к следующей беременности.

■ ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Chambers T.M., Agopian A.J., Lewis R.A., Langlois P.H., Danysh H.E., Weber K.A., Shaw G.M., Mitchell L.E., Lupo P.J. (2018) Epidemiology of anophthalmia and microphthalmia: Prevalence and patterns in Texas 1999–2009. *American journal of medical genetics Part A,* vol. 176, pp. 1810–1818.
2. Kallen B., Tornqvist K. (2005) The epidemiology of anophthalmia and microphthalmia in Sweden. *European journal of epidemiology,* vol. 20, pp. 345–350.
3. Kallen B., Robert E., Harris J. (1996) The descriptive epidemiology of anophthalmia and microphthalmia. *International journal of epidemiology,* vol. 25, pp. 1009–1016.
4. Morrison D., FitzPatrick D., Hanson I., Williamson K., van Heyningen V., Fleck B., Jones I., Chalmers J., Campbell H. (2002) National study of microphthalmia, anophthalmia, and coloboma (mac) in Scotland: Investigation of genetic aetiology. *Journal of medical genetics,* vol. 39, pp. 16–22.
5. Shaw G.M., Carmichael S.L., Yang W., Harris J.A., Finnell R.H., Lammer E.J. (2005) Epidemiologic characteristics of anophthalmia and bilateral microphthalmia among 2.5 million births in California, 1989–1997. *American journal of medical genetics Part A,* vol. 37, pp. 36–40.
6. Brooks B.P., El T. (2005) *Congenital malformations of the eye.* Philadelphia Lippincott.
7. Slavotinek A. (2019) Genetics of anophthalmia and microphthalmia. Part 2: Syndromes associated with anophthalmia-microphthalmia. *Human genetics,* vol. 138, pp. 31–846.
8. Chassaing N., Causse A., Vigouroux A., Delahaye A., Alessandri J.L., Boespflug-Tanguy O., Boute-Benejean O., Dollfus H., Duban-Bedu B., Gilbert-Dussardier B., Giuliano F., Gonzales M., Holder-Espinasse M., Isidor B., Jacquemont M.L., Lacombe D., Martin-Coignard D., Mathieu-Dramard M., Odent S., Picone O., Pinson L., Quelin C., Sigaudy S., Toutain A., Thauvin-Robinet C., Kaplan J., Calvas P. (2014) Molecular findings and clinical data in a cohort of 150 patients with anophthalmia/microphthalmia. *Clinical genetics,* vol. 86, pp. 326–334.
9. Gerth-Kahlert C., Williamson K., Ansari M., Rainger J.K., Hingst V., Zimmermann T., Tech S., Guthoff R.F., van Heyningen V., Fitzpatrick D.R. (2013) Clinical and mutation analysis of 51 probands with anophthalmia and/or severe microphthalmia from a single center. *Molecular genetics & genomic medicine,* vol. 1, pp. 15–31.
10. Slavotinek A.M., Garcia S.T., Chandratillake G., Bardakjian T., Ullah E., Wu D., Umeda K., Lao R., Tang P.L., Wan E., Madireddy L., Lyalina S., Mendelsohn B.A., Dugan S., Tirch J., Tischler R., Harris J., Clark M.J., Chervitz S., Patwardhan A., West J.M., Ursell P., de Alba Campomanes A., Schneider A., Kwok P.Y., Baranzini S., Chen R.O. (2015) Exome sequencing in 32 patients with anophthalmia/microphthalmia and developmental eye defects. *Clinical genetics,* vol. 88, pp. 68–473.
11. Harkevich O.N., Semenchuk V.L., Kleckij S.K., Saharov I.V. (2011) Anatomical and histological structure of the monochorionic and bichorionic placenta in biparous. *Vesci nac akademii navuk Belarusi,* vol. 3, pp. 35–43. (in Russian)
12. Benirschke K. (1995) The biology of the twinning process: How placentation influences outcome. *Seminars in perinatology,* vol. 19, pp. 342–350.
13. Gluhovec B.I., Gluhovec N.G. (2002) *Placenta pathology.* SPb.: Graal'. (in Russian)
14. (2006) Who child growth standards based on length/height, weight and age. *Acta Paediatr.,* vol. 450, pp. 76–85.
15. Fenton T.R., Nasser R., Eliasziw M., Kim J.H., Bilan D., Sauve R. (2013) Validating the weight gain of preterm infants between the reference growth curve of the fetus and the term infant. *BMC pediatrics,* vol. 13, p. 92.
16. Kucheva E.L., Potolova E.V., Kopytova E.I. (2019). *Prenatal'naya diagnostika,* vol. 18, pp. 368–362. (in Russian)
17. Jacob F.D., Dobson L.J., Estroff J.A., Khwaja O.S. (2013) Monozygotic twins with trisomy 21 and partial agenesis of the corpus callosum. *Pediatric neurology,* vol. 48, pp. 314–316.

НА ПЕРВУЮ | НА СЛЕДУЮЩУЮ | НА ПРЕДЫДУЩУЮ | К СОДЕРЖАНИЮ

DOI: https://doi.org/10.34883/PI.2022.12.1.011
УДК 618.3

Медведева Н.Н.[1] ✉, Прибушеня О.В.[2]
[1] Клинический родильный дом Минской области, Минск, Беларусь
[2] Республиканский научно-практический центр «Мать и дитя», Минск, Беларусь

Генетически обусловленная низкорослость в практике акушера-гинеколога

Вклад авторов: концепция и дизайн исследования – Прибушеня О.В.; сбор и обработка материала, написание текста – Медведева Н.Н.
Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Подана: 22.10.2021
Принята: 31.01.2022
Контакты: nataliasharya@gmail.com

Резюме

Низкий рост беременных женщин приводит к увеличению риска развития акушерских осложнений. Установление причины низкорослости помогает акушерам-гинекологам правильно оценить риск развития осложнений беременности и родов, проводить профилактику, своевременную диагностику и лечение для улучшения исходов для матери и плода и предотвращения перинатальных потерь.
Ключевые слова: низкорослость, генетический синдром, скелетная дисплазия, беременность, роды

Medvedeva N.[1] ✉, Pribushenya O.[2]
[1] Clinical Maternity Hospital of Minsk Region, Minsk, Belarus
[2] Republican Scientific and Practical Center "Mother and Child", Minsk, Belarus

Genetically Determined Short Stature in the Practice of an Obstetrician-Gynecologist

Authors' contribution: research concept and design – Pribushenya O.; material collection, processing, writing text – Medvedeva N.
Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Submitted: 22.10.2021
Accepted: 31.01.2022
Contacts: nataliasharya@gmail.com

Abstract

The low height of pregnant women leads to an increased risk of obstetric complications. Finding the cause of short stature helps obstetricians-gynecologists correctly assess the risk of complications of pregnancy and childbirth. It also helps to prevent diseases, perinatal losses and timely diagnose and find the right treatment to improve maternal and fetal outcomes.
Keywords: short stature, genetic syndrome, skeletal dysplasia, pregnancy, delivery

НА ПЕРВУЮ | НА СЛЕДУЮЩУЮ | НА ПРЕДЫДУЩУЮ | К СОДЕРЖАНИЮ

■ ВВЕДЕНИЕ

Низкорослостью считается значение показателя роста ниже 3-й перцентили или ниже 2 стандартных отклонений (<2 SD) от популяционной средней для данного хронологического возраста и пола [1, 2].

Рост человека – это морфологический признак, формирующийся под влиянием генетических, эпигенетических факторов и факторов внешней среды. Среди антропометрических характеристик рост человека является наиболее изученным признаком отчасти ввиду простоты и доступности измерения, отчасти в силу желания исследователей выявить механизмы, приводящие к заметным вариациям значения показателя роста в разных человеческих популяциях по всему миру.

На сегодняшний день известно, что рост – это полигенный признак с наследуемостью порядка 80%, следовательно, генетическая изменчивость является основным фактором, влияющим на значение показателя роста, особенно в пределах одной популяции людей [3, 4]. Рост подчинен закону нормального распределения, при этом для небольшой части индивидуумов (3–5%) характерны крайние значения показателя, в то время как у основной части людей значения роста близки к среднему значению показателя [5]. Несколько полногеномных ассоциативных исследований, проведенных в последнее время, выявили сотни генетических вариантов, которые распространены в популяциях, и каждый из них оказывает крайне незначительное влияние на изменение показателя роста (<5 мм/аллель), приблизительно 1% вариантов оказывают умеренное влияние на изменение показателя роста (>5 мм/аллель) [2, 5]. Однако чем ближе значение показателя роста к крайним вариантам (<2,5–3 SD, что составляет приблизительно 0,1–0,6% популяции), тем чаще низкорослость вызвана мутацией в отдельном гене и является одним из фенотипических признаков генетического синдрома. Таким образом, комбинированные эффекты нескольких генов, вероятно, объясняют большую часть изменчивости в пределах нормального диапазона роста, в то время как более редкие варианты отдельных генов или мутации в генах приводят к формированию значений показателя роста, приближающегося к крайним вариантам [2, 4].

На сегодняшний день причину низкорослости устанавливают на основе данных физикального осмотра, анамнестических данных, лабораторных и рентгенологических исследований, и все чаще к этим данным добавляются различные генетические тесты (кариотипирование, секвенирование экзома, сравнительная геномная гибридизация). Для того чтобы прибегнуть к генетическим тестам, следует заподозрить у пациента моногенную или хромосомную причину низкорослости, на которую указывают следующие факторы [2, 6]:

- тяжелый дефицит гонадотропного гормона;
- нечувствительность к гонадотропному гормону;
- гипопитуитаризм;
- ребенок, маленький к сроку гестации, без догоняющего роста к 2 годам жизни;
- дисморфические особенности;
- врожденные пороки развития;
- диспропорциональная низкорослость и аномалии скелета;
- умственная отсталость;
- микроцефалия;
- значение показателя роста <3 SD;

НА ПЕРВУЮ | НА СЛЕДУЮЩУЮ | НА ПРЕДЫДУЩУЮ | К СОДЕРЖАНИЮ

- кровное родство у родителей;
- значение показателя роста у одного из родителей <2 SD.

Постановка диагноза, объясняющего низкорослость, важна для пациента, так как позволяет ему получить информацию о естественном течении заболевания, прогнозе, доступном лечении, риске для потомства [6].

Исходя из вышеперечисленных данных, моногенная причина низкорослости характерна для пациентов со скелетными дисплазиями, хромосомными и генными синдромами (далее – синдромы), идиопатической низкорослостью. При этом у пациентов со скелетными дисплазиями и синдромами ген, ответственный за развитие низкорослости, будет оказывать влияние и на другие органы и системы организма, в то время как значение показателя роста у пациентов с идиопатической низкорослостью будет результатом наличия в геноме редкого варианта отдельного гена, ответственного исключительно за рост.

На приеме акушеры-гинекологи всегда обращают внимание на низкий рост пациентов, особенно репродуктивного возраста. Известно, что идиопатический низкий рост матери имеет прямую корреляцию с наступлением преждевременных родов и рождением маловесных к сроку гестации детей [7] и обратную корреляцию с родоразрешением путем операции кесарева сечения [8]. Американским обществом акушеров-гинекологов были разработаны руководящие принципы ведения беременности и родов [9] у пациентов со скелетными дисплазиями, однако отмечено, что рекомендации базируются на мнении авторитетных ученых, а не на данных клинических исследований. В документе отмечено, что скелетные дисплазии – это обширная группа, включающая в себя более 400 заболеваний, следовательно, важно поставить диагноз женщине до наступления беременности, для того чтобы улучшить исходы для матери и плода и определить прогноз потомства. Эксперты считают, что риск наступления преждевременных родов в группе женщин со скелетными дисплазиями не превышает популяционную частоту, однако увеличение матки в процессе беременности может вызывать осложнения со стороны сердечно-сосудистой, дыхательной и опорно-двигательной систем женщины, что приводит к необходимости досрочного родоразрешения. Анатомические особенности таза у большинства женщин исключают роды через естественные родовые пути, а деформации скелета увеличивают риск общей и регионарной анестезии во время беременности и родов и требуют предварительного планирования. Для диагностики дисплазии скелета у плода основным методом является ультразвуковое исследование. Тяжелые формы скелетной дисплазии у плода возможно диагностировать уже во втором триместре, но все же часть диагнозов устанавливается только после рождения. Новорожденному с дисплазией скелета может потребоваться специализированная медицинская помощь. В литературе нет упоминания об исследованиях, объединяющих женщин с низкорослостью, обусловленной генетическими синдромами, в общую группу, но в целом отмечается, что женщины с синдромами часто бесплодны и для реализации репродуктивной функции им потребуется прибегнуть к помощи вспомогательных репродуктивных технологий. Для синдромов характерны врожденные пороки развития, которые могут приводить к жизнеугрожающим состояниям у женщин во время беременности, это требует проведения дополнительных диагностических исследований и оценки риска на прегравидарном этапе. Важным является проведение генетического консультирования для оценки риска для потомства, определения

НА ПЕРВУЮ | НА СЛЕДУЮЩУЮ | НА ПРЕДЫДУЩУЮ | К СОДЕРЖАНИЮ

методов пренатальной диагностики и информирования женщин о возможностях лечения [10].

Таким образом, вопрос, какие дополнительные риски развития осложнений беременности и родов характерны для пациентов с генетически обусловленной низкорослостью, требует дальнейшего изучения.

■ ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Определить особенности течения беременности и родов у пациентов с генетически обусловленной низкорослостью.

■ МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Низкорослость устанавливалась у женщин при значении показателя роста менее 2 SD. Стоит отметить, что если за основу брать значение, соответствующее 2 SD, то в абсолютных значениях цифра будет меньше, так как включает в себя приблизительно 2,3% населения. Для определения среднего роста и 2 SD у женщин репродуктивного возраста были проанализированы истории родов женщин (n=3818), госпитализированных в учреждение здравоохранения «Клинический родильный дом Минской области» (УЗ «КРДМО») в 2020 г. На основе полученных данных была выделена группа из 102 женщин с идиопатической низкорослостью. При анализе генетических карт пациентов были сформированы группы из 10 женщин со скелетными дисплазиями (гипохондроплазия, остеохондродисплазия Олбрайта, экзостозная хондродисплазия, несовершенный остеогенез) и 19 женщин с синдромами (синдром Тернера, синдром Нунан, неклассифицированный комплекс множественных врожденных пороков развития). Обработка полученных данных выполнена с использованием статистического пакета Statistica 12.0.

■ РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Согласно литературным данным, средний рост женщины в Республики Беларусь, рожденной в 1996 г., при достижении 19-летнего возраста составляет 166 см [11], при этом данные о значении показателя роста для установления диагноза «низкорослость» отсутствуют.

Средний возраст женщин в группе исследования (n=3818) составил 30 лет (SD – 5,3 года), средний рост женщин – 166 см (рис. 1). Таким образом, низкорослость диагностируется у женщин при значении показателя роста 154 см и ниже.

При анализе среднего роста в исследуемых группах достоверно меньшее значение показателя роста выявлено в группе женщин со скелетными дисплазиями (рис. 2), значение показателя находится на уровне менее 3 SD и составляет 146 см (p=0,00). Хотя достоверного отличия в значении показателя роста между группами женщин с синдромами и идиопатической низкорослостью выявлено не было, следует отметить, что средний рост женщин с синдромами составляет менее 2,5 SD (<151 см).

При анализе репродуктивного анамнеза выявлено, что беременность достоверно чаще (p=0,02) наступает у женщин со скелетными дисплазиями и идиопатической низкорослостью, однако при сравнении коэффициента рождаемости (рис. 3) достоверно большее значение отмечено в группе женщин с идиопатической низкорослостью (p=0,01) при сравнении с группой женщин с синдромами, p=0,04 при сравнении с группой женщин со скелетными дисплазиями.

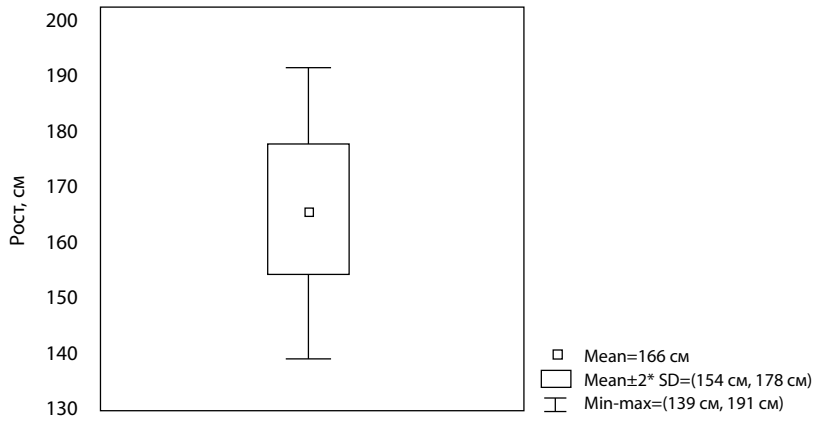


Рис. 1. Средний рост родильниц в УЗ «КРДМО» в 2020 г.
Fig. 1. Average height of parturient women in Clinical Maternity Hospital of Minsk Region in 2020

Также женщинам с синдромами для наступления беременности в 3 раза чаще требуется применение вспомогательных репродуктивных технологий. Таким образом, женщины с синдромами и скелетными дисплазиями входят в группу риска по осложненному течению беременности и требуют индивидуально разработанного плана ведения беременности для улучшения исходов. Своевременная диагностика синдромов важна с точки зрения репродуктивного потенциала. На сегодняшний день при высокой вероятности применения вспомогательных репродуктивных технологий у женщин с синдромами в будущем для наступления беременности необходимо обсуждать вопросы криоконсервации ткани яичника, собственных ооцитов либо донорских ооцитов при возможности родственного донорства.

При изучении способа родоразрешения достоверно чаще роды через естественные родовые пути проходят у женщин с идиопатической низкорослостью – 53%,

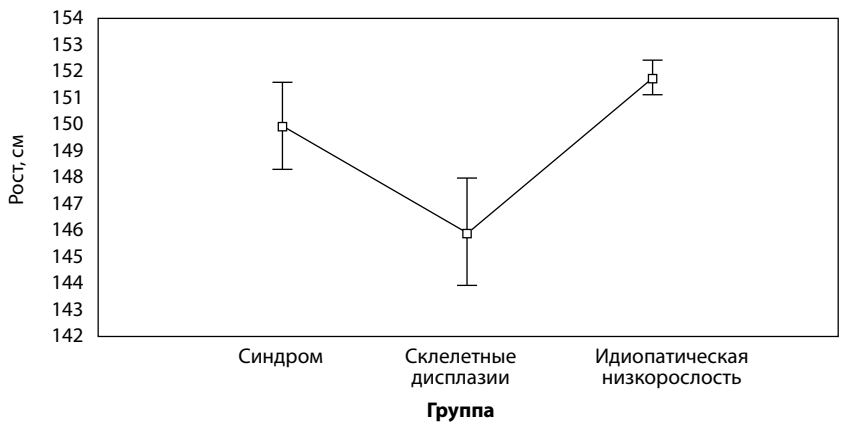


Рис. 2. Сравнение изучаемых групп по росту
Fig. 2. Comparison of studied groups by height

НА ПЕРВУЮ | НА СЛЕДУЮЩУЮ | НА ПРЕДЫДУЩУЮ | К СОДЕРЖАНИЮ

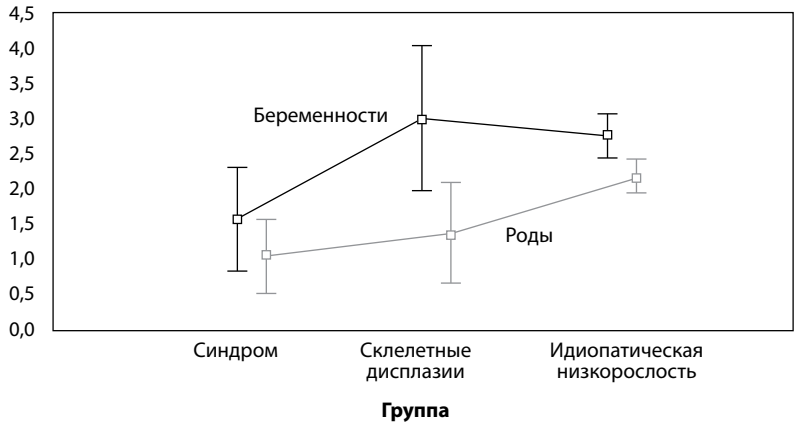


Рис. 3. Сравнение изучаемых групп по количеству беременностей и коэффициенту рождаемости
Fig. 3. Comparison of studied groups by the number of pregnancies and the birth rate

у женщин со скелетными дисплазиями – 75%, у женщин с синдромами – 85% (p=0,01). Однако следует отметить, что роды у женщин (как здоровых, так и с патологией) в Республике Беларусь в 2020 г. закончились через естественные родовые пути в 68,8%, что чаще, чем у женщин с идиопатической низкорослостью. Таким образом, при выборе метода родоразрешения низкий рост женщины должен учитываться в качестве фактора риска.

Интересные данные получены при изучении среднего веса новорожденных в изучаемых группах (рис. 4). Достоверного отличия между группами по весу новорожденного выявлено не было, однако средний вес новорожденного у женщин, родоразрешенных в УЗ «КРДМО» в 2020 г., составил 3385 граммов, что достоверно больше (p<0,001), чем вес новорожденных в исследуемых группах. Эти данные могут свидетельствовать об ограничительном влиянии организма матери на рост плода и

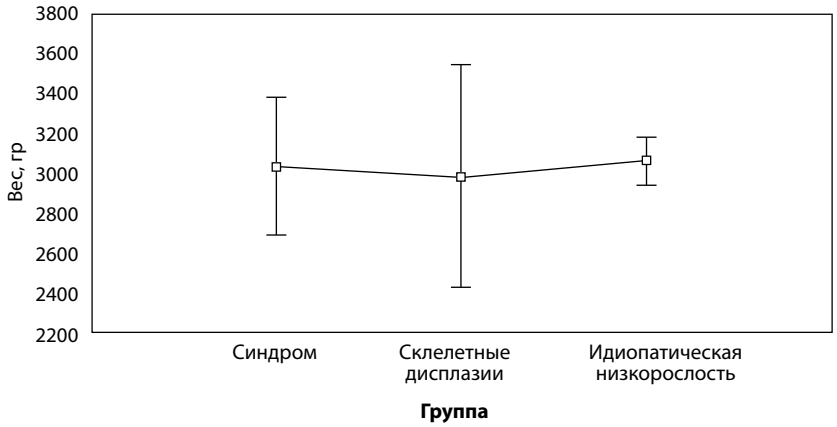


Рис. 4. Сравнение изучаемых групп по весу новорожденного
Fig. 4. Comparison of studied groups by the weight of the newborn

НА ПЕРВУЮ | НА СЛЕДУЮЩУЮ | НА ПРЕДЫДУЩУЮ | К СОДЕРЖАНИЮ

требуют взвешенного подхода при оценке внутриутробной задержки роста плода у низкорослых женщин.

■ ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Низкорослые женщины составляют группу риска по осложнениям и неблагоприятным исходам беременности. Акушерам-гинекологам следует обращать внимание на признаки моногенной причины низкорослости и своевременно направлять пациентов к врачу-генетику. Достижения в области вспомогательных репродуктивных технологий помогают забеременеть женщинам с генетическими синдромами, сопровождающимися бесплодием. При ведении беременности и родов у этих пациентов, ранее не встречавшихся в практике акушера-гинеколога, необходимо учитывать особенности течения основного заболевания. Наличие синдрома или скелетной дисплазии у пациентки требует мультидисциплинарного подхода при ведении беременности. Потенциально жизнеугрожающие осложнения, характерные для каждого заболевания, могут возникнуть как во время беременности, так и при родоразрешении. Своевременная их диагностика и лечение помогут улучшить исходы беременности для матери и плода.

■ ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Jain M., Saber A.Y. Dwarfism, in StatPearls. 2021: Treasure Island (FL).
2. Dauber A., Rosenfeld R.G., Hirschhorn J.N. Genetic evaluation of short stature. *J Clin Endocrinol Metab,* 2014. 99(9): 3080–92.
3. Hauer N.N. et al. Clinical relevance of systematic phenotyping and exome sequencing in patients with short stature. *Genet Med,* 2018. 20(6): 630–638.
4. Grunauer M, Jorge A.A.L. Genetic short stature. Growth Horm IGF Res, 2018. 38: 29–33.
5. Muthuirulan P., Capellini T.D. Complex Phenotypes: Mechanisms Underlying Variation in Human Stature. *Curr Osteoporos Rep,* 2019. 17(5): 301–323.
6. Mintz C.S. et al. Focused Revision: ACMG practice resource: Genetic evaluation of short stature. *Genet Med,* 2021. 23(5): 813–815.
7. Kozuki N. et al. Short Maternal Stature Increases Risk of Small-for-Gestational-Age and Preterm Births in Low- and Middle-Income Countries: Individual Participant Data Meta-Analysis and Population Attributable Fraction. *J Nutr,* 2015. 145(11): p. 2542–50.
8. Mogren I. et al. Maternal height and risk of caesarean section in singleton births in Sweden-A population-based study using data from the Swedish Pregnancy Register 2011 to 2016. *PLoS One,* 2018. 13(5): p. e0198124.
9. Savarirayan R. et al. Best practice guidelines regarding prenatal evaluation and delivery of patients with skeletal dysplasia. *Am J Obstet Gynecol,* 2018. 219(6): 545–562.
10. Chetty S.P., Shaffer B.L., Norton M.E. Management of pregnancy in women with genetic disorders: Part 2: Inborn errors of metabolism, cystic fibrosis, neurofibromatosis type 1, and Turner syndrome in pregnancy. *Obstet Gynecol Surv,* 2011. 66(12): 765–76.
11. Collaboration N.C.D.R.F. A century of trends in adult human height. *Elife*, 2016. 5.

НА ПЕРВУЮ | НА СЛЕДУЮЩУЮ | НА ПРЕДЫДУЩУЮ | К СОДЕРЖАНИЮ

DOI: https://doi.org/10.34883/PI.2022.12.1.012
УДК 612.6.057:616.007.1]:616-07.08

Ринкевич Е.П., Хурс О.М., Прибушеня О.В. ✉
Республиканский научно-практический центр «Мать и дитя», Минск, Беларусь

Нарушение формирования пола 46,ХУ. Алгоритм обследования и лечения

Вклад авторов: концепция, дизайн исследования, написание текста – Ринкевич Е.П., сбор материала, редактирование – Хурс О.М., редактирование – Прибушеня О.В.
Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Подана: 22.10.2021
Принята: 31.01.2022
Контакты: pribushenya@yandex.ru

Резюме

Нарушение формирования пола у пациентов с кариотипом 46,XY является генетически гетерогенным состоянием, связанным с генами SRY, AR, SRD5A2 и SOX9. Пациенты преимущественно имеют женский фенотип, социально адаптированы, создают семьи и планируют деторождение. Данная группа пациентов нуждается в медико-генетическом консультировании, дополнительных генетических исследованиях, заместительной гормонотерапии и проведении экстракорпорального оплодотворения с донорскими яйцеклетками. Средний рост обследованных пациенток (n=35) был 174,5 (164,0–178,0) см при массе тела 55,0 (52,0–61,0) кг. Индекс массы тела соответственно составил 19,6 (17,6–20,2). Средний возраст кариотипирования оказался 11,8±7,09 (ДИ 8,9–14,6) года. У 62,5±9,88% пациенток с нарушением формирования пола достоверно чаще определялись тестикулы, p<0,05. У 46,7±12,88% пациентов матка отсутствовала, в 2 случаях была рудиментарная, в одном представлена тяжем. Таким образом, у 66,7±12,17% пациенток проведение заместительной гормонотерапии было нецелесообразным в связи с рудиментарной маткой или ее отсутствием. Матка определялась у 33,3±12,22% женщин, p>0,05. Средние размеры матки составили 26,8±16,14 (ДИ 10,07–39,6) мм, 15,6±11,07 (6,9–27,1) мм, 19,3±10,19 (6,3–24,9) мм. Нами разработан алгоритм обследования и лечения пациенток с НФП 46,ХУ, включающий исследование на наличие гена SRY, осмотр органов малого таза с использованием современных методов визуализации, диагностическую лапароскопию, проведение молекулярно-генетического исследования синдрома нечувствительности к андрогенам (ген AR) и экстракорпоральное оплодотворение.

Ключевые слова: нарушение формирования пола, нечувствительность к андрогенам, тестикулы, заместительная гормональная терапия, экстракорпоральное оплодотворение

Rinkevich E., Khurs O., Pribushenya O. ✉
Republican Scientific and Practical Center "Mother and Child", Minsk, Belarus

46,XY Disoder of Sex Development. Algorithm of Genetic Diagnosis and Management

Authors' contribution: research concept and design, writing text – Rinkevich E.; editing, material collection – Khurs O.; editing text – Pribushenya O.
Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Submitted: 22.10.2021
Accepted: 31.01.2022

Contacts: pribushenya@yandex.ru

Abstract

Disorder of sex development in patients with karyotype 46, XY is a genetically heterogeneous condition associated with genes SRY, AR, SRD5A2, and SOX9. Patients predominantly have a female phenotype, are socially adapted, create families and plan childbirth. This group of patients needs medical genetic counseling, additional genetic research, hormone replacement therapy and in vitro fertilization with donor eggs. The average height of the examined patients (n=35) was 174.5 (164.0–178.0) cm, with a body weight of 55.0 (52.0–61.0) kg. The body mass index, respectively, was 19.6 (17.6–20.2). The average age of karyotyping was 11.8±7.09 (CI 8.9–14.6) years. In patients with impaired sex formation, testicles were significantly more often determined, in 62.5±9.88%, $p<0.05$. In 46.7±12.88% of patients, the uterus was absent, in 2 cases it was rudimentary, in one it was presented by a heavy one. Thus, in 66.7±12.17% of patients, hormone replacement therapy was not advisable due to the absence or rudimentary uterus. The uterus was detected in 33.3±12.22%, $p>0.05$ women. The average size of the uterus was 26.8±16.14 (CI 10.07–39.6) mm, 15.6±11.07 (6.9–27.1) mm, 19.3±10.19 (6.3–24.9) mm. We have developed an algorithm for the examination and treatment of patients with NFP 46, XY, including a study for the presence of the SRY gene, examination of the pelvic organs using modern imaging methods, diagnostic laparoscopy, a molecular genetic study of the androgen insensitivity syndrome (AR gene) and in vitro fertilization.

Keywords: violation of sex formation, insensitivity to androgens, testicles, hormone replacement therapy, in vitro fertilization

■ ВВЕДЕНИЕ

С каждым годом все более значимой проблемой становится женское бесплодие, этиология которого в настоящее время активно изучается. Широко обсуждается понятие овариального резерва и его прогностической значимости для выбора метода лечения, диагностическая значимость отдельных маркеров в определении функционального состояния яичников. Также известно, что аномалии кариотипа – одна из важнейших причин бесплодия. Нарушения формирования пола (НФП) представляют собой широкий спектр относительно редких генетических заболеваний с разнообразными клиническими проявлениями и определяются как «врожденные

НА ПЕРВУЮ | НА СЛЕДУЮЩУЮ | НА ПРЕДЫДУЩУЮ | К СОДЕРЖАНИЮ

состояния, при которых развитие хромосомного, гонадного или анатомического пола является нетипичным» [1].

Частота врожденных нарушений формирования пола в популяции составляет 1:1000 [2]. Частота аномалий развития наружных половых органов среди новорожденных – 1:4500 [3]. Однако только у 20% пациентов с НФП устанавливается молекулярный дефект [2].

Генетический пол предопределяет становление гонадного пола (формирование мужских либо женских половых желез). В свою очередь, гонадный пол обусловливает становление фенотипического пола (формирование половых протоков и наружных половых органов по мужскому либо по женскому типу). Половая дифференцировка может нарушаться на любом этапе. Нарушения могут быть вызваны аберрациями половых хромосом, мутациями генов, участвующих в становлении гонадного и фенотипического пола, а также негенетическими причинами (например, приемом вирилизирующих лекарственных средств во время беременности) [4].

В основе нарушений формирования пола могут лежать как хромосомные, так и генные аномалии. В современной классификации, предложенной в 2006 г. [5], НФП разделены на 3 группы: хромосомное НФП, НФП 46,ХХ и НФП 46,ХУ, каждое из которых включает отдельные нозологические формы (см. таблицу).

Программа развития эмбриона автономно направлена на феминизацию. Основополагающим принципом является то, что для формирования мужского морфологического пола необходима полноценная мужская гонада, а для формирования женского морфологического пола женская гонада не требуется.

Фенотипическое развитие мужчин можно рассматривать как двухэтапный процесс [6]. На первом этапе происходит формирование семенников из примитивных гонад под воздействием мужского хромосомного набора – половая детерминация.

Детерминация пола происходит в двухпотенциальной гонаде на 4-й неделе развития эмбриона под воздействием экспрессии в следующих генах: WT1, NR5A1, M33, Lhx9, Lim1, GATA4, FOG2, DMRT1, EMX2. На 7-й неделе развития эмбриона экспрессия гена SRY в клетках Сертоли активирует экспрессию гена SOX9, которая со временем увеличивается в результате синергического взаимодействия NR5A1 (ген стероидогенного фактора 1) и SRY, что приводит к дифференцировке клеток Сертоли, предопределяя развитие пола по мужскому типу, и подавляет женский путь развития. Если SRY отсутствует, бипотенциальная гонада развивается по женскому типу. Таким образом, нарушение детерминации пола – это несовпадение хромосомного пола и сформированных гонад (инверсия пола).

На втором этапе происходит дифференцировка пола – формирование под воздействием половых гормонов внутренних и наружных половых органов соответствующего пола [6, 7].

Дифференциация – относительно более простой процесс. Мезонефрические (вольфовы) и парамезонефрические (мюллеровы) протоки, присутствующие у плода как мужского, так и женского пола, берут начало в переднебоковом эпителии мочеполового гребня. Антимюллеров гормон (АМГ), секретируемый клетками Сертоли яичка, воздействует на свой рецептор в мюллеровых протоках, вызывая их регресс. Тестостерон, секретируемый клетками Лейдига семенников, действует на рецепторы андрогенов в вольфовских протоках, вызывая образование придатков яичка, семявыносящих протоков и семенных пузырьков [6, 8]. Наружные гениталии плода

Классификация нарушений формирования пола [5]
Classification of violations of sex formation [5]

Аномалии половых хромосом	46,XY НФП	46,XX НФП
A. 45,X (и варианты) (с-м Тернера)	A. Нарушение формирования мужских гонад Полная дисгенезия гонад Гонадная/тестикулярная регрессия Овотестикулярное НФП Овариальное НФП	A. Нарушение формирования женских гонад Дисгенезия гонад Тестикулярное НФП Овотестикулярное НФП
B. 47, XXY (и варианты) (с-м Клайнфельтера)	B. Нарушение синтеза и активности андрогенов 1. Нарушение синтеза Гипоплазия/аплазия кл-к Лейдига С-м Смита – Лемли – Опитца Врожденная липоидная гиперплазия надпочечников: дефект гена STAR недостаточность 20,22 десмолазы Недостаточность: 17α-гидроксилазы/17,20-лиазы 3β-гидроксистероид дегидрогеназы 2 17β-гидроксистероид дегидрогеназы P450 оксидоредуктазы 5β-редуктазы 2 2. Нарушения активности Синдром нечувствительности к андрогенам Лекарственные и средовые модуляторы	B. Избыток андрогенов 1. Фетальный Недостаточность: 21-гидроксилазы 3β-гидроксистероид дегидрогеназы 2 11β-гидроксилазы P450 оксидоредуктазы Мутации гена рецептора глюкокортикоидов 2. Фетоплацентарный Недостаточность: ароматазы P450 оксидоредуктазы 3. Материнский Опухоль у матери Андрогенные лекарства
C. 45, X/46,XY (смешанная дисгенезия гонад, овотестикулярное НФП) D. 46,XX/46,XY (химеризм, овотестикулярное НФП)	C. Другие С-м персистенции мюллеровых протоков Врожденный гипогонадотропный гипогонадизм Крипторхизм Изолированная гипоспадия Синдромальные ассоциации: Аномалии клоаки, с-мы Робинова, Аарского, «кисть-стопа-матка», подколенного птеригиума Средовые факторы	C. Другие Агенезия/гипоплазия мюллеровых структур Атрезия влагалища Аномалии развития матки Сращение половых губ Синдромальные ассоциации

формируются из клеток мезенхимы. Под воздействием андрогенов складки уретры у мужчин, бугорки половых органов приводят к образованию губчатого тела и примитивной уретры, набуханию фаллоса и мошонки соответственно. Этот процесс опосредуется тестостероном, который действует на рецептор андрогена предстательной железы и наружных половых органов, что приводит к их маскулинизации [9, 10]. Таким образом, нарушение дифференцировки пола – это несовпадение (хромосомного) гонадного пола и сформированного полового фенотипа (морфотипа) [11].

Как видно из таблицы, нарушение формирования пола с кариотипом 46,XY можно разделить на 3 группы: нарушение развития гонад, нарушение синтеза/действия андрогенов и другие причины. В клинической практике особое значение имеет синдром нечувствительности к андрогенам.

Синдромом нечувствительности к андрогенам называют генетическое состояние, возникающее в результате мутаций гена андрогенного рецептора (AR). Рецептор андрогена расположен на длинном плече X-хромосомы (Xq11-q12). Поскольку

НА ПЕРВУЮ | НА СЛЕДУЮЩУЮ | НА ПРЕДЫДУЩУЮ | К СОДЕРЖАНИЮ

дефект в гене AR связан с X-хромосомой, все эмбрионы с кариотипом 46,XY, которые имеют X-хромосому с дефектным геном AR и нормальную Y-хромосому, проявляют различную степень выраженности НФП.

Синдром характеризуется признаками феминизации наружных половых органов при рождении, аномальным вторичным половым развитием в период полового созревания и бесплодием. Данный синдром может быть разделен на три основные группы: синдром полной андрогенной нечувствительности, при которой наружные половые органы имеют нормальное строение по женскому типу; синдром частичной андрогенной нечувствительности, при котором строение наружных гениталий отражает различную степень нарушения маскулинизации; синдром легкой андрогенной нечувствительности, который проявляется недостаточным развитием полового оволосения, гинекомастией в периоде пубертата и тяжелым нарушением сперматогенеза (азооспермией) [12].

■ МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В Республиканском научно-практическом центре «Мать и дитя» на диспансерном учете состоят 84 пациентки с НФП 46,XY. Сформирована группа пациенток с НФП 46,XY, заинтересованных в обследовании и проведении вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ), включающая 35 клинических наблюдений. Цитогенетические, биохимические, молекулярно-генетические анализы выполнялись клинико-диагностической (генетической) лабораторией РНПЦ «Мать и дитя», Минск. Кариотип записывался в соответствии с правилами международной номенклатуры.

Проводилась оценка антропометрических данных с вычислением индекса массы тела (ИМТ). Вычисляли его путем деления массы тела в килограммах на квадрат роста в метрах (ИМТ = кг / м^2). Ультразвуковое исследование (УЗИ) проводилось на сканерах Voluson 730 (GE) с использованием трансабдоминального конвексного (5 МГц) и трансвагинального (7 МГц) датчиков. Статистический анализ проводили с помощью пакета прикладных программ STATISTICA 6.0.

■ РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Молекулярно-цитогенетическое тестирование SRY гена выполнено у 15 из 35 пациентов. Во всех 15 (100%) случаях он обнаружен на Y хромосоме. Средний рост пациенток был 174,5 (164,0–178,0) см, при массе тела 55,0 (52,0–61,0) кг. Индекс массы тела соответственно составил 19,6 (17,6–20,2). Средний возраст кариотипирования оказался 11,8±7,09 (ДИ 8,9–14,6) года. Основной причиной для проведения цитогенетического исследования была первичная аменорея, в связи с чем после обращения к врачу-педиатру проведено генетическое исследование. Из 29 пациенток старше 16 лет данные о наличии или отсутствии придатков были у 24. Тестикулы отсутствовали у 7, что составило 29,1±9,28%, определялись у 15 (62,5±9,88%, $p<0,05$), были представлены тяжами – 1 (4,2±4,08%) случай, и результаты исследования были неоднозначны – 1 (4,2±4,08%). Таким образом, у пациенток с нарушением формирования пола достоверно чаще присутствуют тестикулы. У 46,7±12,88% пациентов матка отсутствовала, в 2 случаях была рудиментарная, в одном представлена тяжем. Таким образом, у 10 (66,7±12,17%) пациенток проведение заместительной гормонотерапии (ЗГТ) было нецелесообразным в связи с отсутствием матки

НА ПЕРВУЮ | НА СЛЕДУЮЩУЮ | НА ПРЕДЫДУЩУЮ | К СОДЕРЖАНИЮ

или рудиментарной маткой. Матка определялась у 33,3±12,22% женщин, p>0,05. Средние размеры матки составили 26,8±16,14 (ДИ 10,07–39,6) мм, 15,6±11,07 (6,9–27,1) мм, 19,3±10,19 (6,3–24,9) мм.

Мы разработали алгоритм обследования и лечения пациенток с НФП 46,ХУ.

При выявлении кариотипа 46,ХУ и женском фенотипе проводится молекулярно-цитогенетическое исследование на наличие гена SRY. Всем пациенткам выполняется УЗИ органов малого таза, паховых каналов, половых губ с целью выявления тестикул и оценки наличия и размеров матки.

При отсутствии гена SRY (46,ХУ, SRY–) пациентка с аплазией матки направляется для консультации к врачу – акушеру-гинекологу отделения вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ) для решения вопроса о возможности проведения экстракорпорального оплодотворения (ЭКО) с донорскими яйцеклетками и применения программ суррогатного материнства. При наличии гипоплазии матки назначается ЗГТ на 12–24 месяца. Затем проводится контрольное УЗИ для оценки динамики прироста матки и при достижении последней средних популяционных значений пациентка направляется к врачу – акушеру-гинекологу отделения ВРТ для решения вопроса о возможности проведения ЭКО с донорскими яйцеклетками.

При наличии гена SRY (46,ХУ, SRY+) пациентке проводится экспертное УЗИ и магнитно-резонансное исследование (МРТ) органов малого таза. Пациентка направляется в гинекологическое отделение РНПЦ «Мать и дитя» для хирургического удаления тестикул и/или диагностической лапароскопии. Материал удаленных тестикул направляется на гистологическое исследование для исключения гонадобластомы и последующей консультации врача-онколога по результатам исследования.

После удаления тестикул при аплазии матки пациентка направляется для консультации к врачу – акушеру-гинекологу отделения ВРТ для решения вопроса о возможности проведения ЭКО с донорскими яйцеклетками и применения программ суррогатного материнства.

После удаления тестикул при гипоплазии матки назначается ЗГТ на 12–24 месяца. Затем проводится контрольное УЗИ для оценки динамики прироста матки и при достижении последней средних популяционных значений пациентка направляется к врачу – акушеру-гинекологу отделения ВРТ для решения вопроса о возможности проведения ЭКО с донорскими яйцеклетками.

ДНК-исследования: при наличии тестикул или подтверждении информации об удалении паховых грыж в детстве проводится молекулярно-генетическое исследование синдрома нечувствительности к андрогенам (ген AR). При выявлении носительства гена AR при синдроме нечувствительности к андрогенам (Х-сцепленный вариант наследования) рекомендуется проведение клинико-лабораторного обследования всех сибсов пробанда женского пола. Родственное донорство яйцеклеток возможно только после исключения носительства гена AR (см. рисунок).

■ ЗАКЛЮЧЕНИЕ

При выявлении транслокации X;аутосома рекомендовано применение ВРТ с использованием донорской яйцеклетки или проведение предымплантационного генетического тестирования.

НА ПЕРВУЮ | НА СЛЕДУЮЩУЮ | НА ПРЕДЫДУЩУЮ | К СОДЕРЖАНИЮ

Алгоритм подготовки к ЭКО пациенток с нарушением формирования пола
Algorithm of preparation for IVF for female patients with gender formation disorder 46, XY

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Ahmed S.F. (2013) Understanding the genetic aetiology in patients with XY DSD. *Journal Br Med Bull,* 106, pp. 67–89.
2. Ono M., Harley V.R. (2013) Disorders of sex development: new genes, new concepts. *Nat. Rev. Endocrinol.,* 9, pp. 79–91.
3. Hughes I.A., Houk C., Ahmed S.F., Lee P.A. (2006) Consensus statement on management of intersex disorders. *J. Pediatr. Urol.,* 2, pp. 148–162.
4. Eun Jung Jung (2017) Female with 46, XY karyotype. *Obstet Gynecol Sci*, 60 (4), pp. 378–382.
5. Lee P.A., Houk C.P., Ahmed S.F., Hughes I.A. International Consensus Conference of Intersex organized by the Lawson Wilkins Pediatric Endocrine Society and the European Society for Paediatric Endocrinology (2006) Consensus statement on management of intersex disorders. International Consensus Conference of Intersex. *Pediatrics,* 118, pp. 488–500.
6. MacLaughlin D.T., Donahoe P.K. (2004) Sex determination and differentiation. *N Engl J Med*, 350, pp. 367–378.
7. Berenice Bilharinho Mendonca (2008) 46,XY disorders of sex development (DSD). *Clinical Endocrinology,* vol. 70, pp. 173–177.
8. Bashamboo A., Eozenou C., Rojo S., McElreavey K. (2017) Anomalies in human sex determination provide unique insights into the complex genetic interactions of early gonad development. *Clin Genet*, 91, pp. 143–156
9. Bashamboo A., McElreavey K. (2015) Human sex-determination and disorders of sex-development (DSD). *Semin Cell Dev Biol*, 45, pp. 77–83.
10. Ahmed S.F., Bashamboo A., Lucas-Herald A., McElreavey K. (2013) Understanding the genetic aetiology in patients with XY DSD. *British Medical Bulletin*, 106, pp. 67–89.
11. Domenice S., Arnhold I.J.P., Costa E.M.F. (2000) 46,XY Disorders of Sexual Development. *Endotext*. South Dartmouth (MA): MDText.com, Inc. Available at: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK279170/
12. Gottlieb B., Trifiro M.A. (1999) Androgen Insensitivity Syndrome. *GeneReviews®*. Seattle (WA): University of Washington, Seattle, pp. 1993–2018. Available at: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1429/

НА ПЕРВУЮ | НА СЛЕДУЮЩУЮ | НА ПРЕДЫДУЩУЮ | К СОДЕРЖАНИЮ

DOI: https://doi.org/10.34883/PI.2022.12.1.013
УДК 616.98:578.834.1]-055.26:616-053.13/.31-07

Юркевич Т.Ю.[1], Прибушеня О.В.[1] ✉, Гасич Е.Л.[2], Ринкевич Е.П.[1]
[1] Республиканский научно-практический центр «Мать и дитя», Минск, Беларусь
[2] Республиканский научно-практический центр эпидемиологии и микробиологии, Минск, Беларусь

Диагностика наследственной и врожденной патологии у плодов и новорожденных от женщин, перенесших инфекцию COVID-19 в I и II триместрах беременности

Вклад авторов: концепция и дизайн – Прибушеня О.В., Юркевич Т.Ю., Гасич Е.Л.; сбор клинического материала – Юркевич Т.Ю., Прибушеня О.В., Ринкевич Е.П.; написание текста и редактирование – Юркевич Т.Ю., Прибушеня О.В.
Источник финансирования. Исследование проведено без спонсорской поддержки.
Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Подана: 22.10.2021
Принята: 31.01.2022
Контакты: pribushenya@yandex.ru

Резюме

Перенесенная беременными инфекция COVID-19 в первом и втором триместрах беременности может оказать неблагоприятное воздействие на течение беременности и родов. Мы исследовали 109 беременных женщин с лабораторно подтвержденной инфекцией COVID-19 методом ПЦР в сроке гестации 4 недели – 21 неделя 6 дней. Наиболее частыми симптомами заболевания у этих беременных явились повышение температуры (у 82 (75,2%) пациентов) и аносмия (у 73 (66,9%)), которая часто сочеталась с агевзией. Редкими проявлениями были миалгия (у 12 (11%) пациентов), одышка (у 7 (6,4%)), ринорея (у 7 (6,4%)), чувство тяжести в груди (у 4 (3,7%)). При проведении комбинированного скрининга первого триместра на выявление групп высокого риска по хромосомным заболеваниям мы установили снижение показателя free β-hCG до 0,94 (0,64–1,30) MoM у перенесших COVID-19 в первом триместре. Частота поражения мочевыводящей системы плода составила 7 (6,4%) случаев, из них врожденный порок развития (ВПР) выявлен у 4 (3,7%) пациентов. Все роды в группе исследования были срочными. Средний срок родоразрешения составил 38,6 (37–42) недели. Роды в 8% случаев осложнились развившимся дистресс-синдромом плода, что потребовало их завершения экстренным кесаревым сечением.

Ключевые слова: коронавирусная инфекция (COVID-19), осложнения беременности, комбинированный скрининг беременных, врожденные пороки развития, внутриутробное инфицирование

НА ПЕРВУЮ | НА СЛЕДУЮЩУЮ | НА ПРЕДЫДУЩУЮ | К СОДЕРЖАНИЮ

Yurkevich T.[1], Pribushenya O.[1] ✉, Gasich E.[2], Rinkevich E.[1]
[1] Republican Scientific and Practical Center "Mother and Child", Minsk, Belarus
[2] Republican Scientific and Practical Center for Epidemiology and Microbiology, Minsk, Belarus

Features of the Course of Pregnancy and Childbirth in Women with COVID-19 Infection in the First and Second Trimesters of Pregnancy

Authors' contribution: concept and design – Pribushenya O., Yurkevich T., Gasich E.; collection of clinical material – Yurkevich T., Pribushenya O., Rinkevich E.; writing and editing – Yurkevich T., Pribushenya O.
Source of financing. The study was conducted without sponsorship.
Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Submitted: 22.10.2021
Accepted: 31.01.2022
Contacts: pribushenya@yandex.ru

Abstract

Infection carried by pregnant women with COVID-19 in the first and second trimesters of pregnancy can have an adverse effect on the formation of obstetric complications associated with the pathology of implantation. We examined 109 pregnant women with laboratory-confirmed COVID-19 infection by PCR at 4 weeks gestation – 21 weeks 6 days. The most frequent symptoms of the disease in these pregnant women were fever in 82 (75.2%) and anosmia, which was often combined with ageusia in 73 (66.9%). Rare manifestations were myalgia in 12 (11%) pregnant women, shortness of breath in 7 (6.4%), rhinorrhea in 7 (6.4%), complaints of a feeling of heaviness in the chest in 4 (3.7%). We established a decrease in the free β-hCG index to 0.94 (0.64–1.30) MoM. The incidence of fetal urinary tract damage was 7 (6.4%), of which 4 (3.7%) had congenital malformations. All childbirth was urgent. The average delivery time was 38.6 (37–42) weeks. Labor in 8% was complicated by the developed distress syndrome of the fetus in labor, which required the completion of labor by emergency caesarean section.
Keywords: coronavirus infection (COVID-19), pregnancy complications, pregnancy screening, congenital malformations, intrauterine infection

■ ВВЕДЕНИЕ

Инфекция COVID-19 – потенциально тяжелая острая респираторная инфекция, вызываемая коронавирусом SARS-CoV-2. Она представляет собой опасное заболевание, которое может протекать как в форме острой респираторной вирусной инфекции легкого течения, так и в тяжелой форме, специфические осложнения которой могут включать вирусную пневмонию, влекущую за собой острый респираторный дистресс-синдром. В настоящее время инфекция COVID-19 подтверждена у более 230 миллионов человек в мире. Заболеванию подвержены все группы населения, включая беременных женщин.

НА ПЕРВУЮ | НА СЛЕДУЮЩУЮ | НА ПРЕДЫДУЩУЮ | К СОДЕРЖАНИЮ

За период наблюдения за течением COVID-19 доказано, что новый коронавирус влияет на определенные клетки, которые находятся в стенках сосудов (как мелких, так и крупных). Под воздействием вируса эти клетки разрушаются и активируют системы свертываемости крови. На пораженную вирусом стенку сосудов начинают прикрепляться тромбоциты и лимфоциты. Таким образом и возникают сгустки крови – тромбы – в артериях и венах. Эндотелиальное повреждение может сыграть главную роль в COVID-19-ассоциированной коагулопатии [1].

В июле 2020 г. Shanes A.D. с соавторами опубликовали данные о наличии в плаценте при COVID-19 аномальных кровеносных сосудов и межворсинчатых тромбов. Ученые исследовали плаценты от 16 женщин с COVID-19 сразу после родов [2]. В этот же период времени опубликовано исследование о неблагоприятных перинатальных исходах, включая увеличение числа самопроизвольных прерываний беременности, преэклампсий, преждевременных родов и мертворождений у беременных с COVID-19 [3].

Основным рецептором клеток, с которым связывается шиповидный S-белок (spike protein) вируса SARS-CoV-2, был идентифицирован фермент ACE2. Связывание вируса SARS-CoV-2 с протеином ACE2 индуцирует повышенную экспрессию последнего, что может привести к повреждению альвеолоцитов II типа (alveolar epithelial type II cells – AEC II), которое в свою очередь может вызвать ряд системных патологических реакций.

По данным исследований, полученным в результате секвенирования транскриптома одиночных клеток, секвенированных с помощью 10X Genomics, ранней плаценты (6~14 недель гестации), содержащей ~65 000 клеток, наблюдалось 32 типа клеток, из которых четыре основных типа клеток экспрессировали ген ACE2, включая стромальные клетки (dS) и периваскулярные клетки (dP) в децидуальной оболочке, а также ворсинчатый цитотрофобласт (VCT), экстраклеточные везикулы (EVT) и синцитиотрофобласт (SCT). В плаценте человека (первый триместр) была идентифицирована высокая экспрессия ACE2 во всех этих типах клеток. Однако экспрессия ACE2 была на чрезвычайно низком уровне в EVT в первом триместре. Второе исследование плаценты человека подтвердило результат и показало увеличение экспрессии ACE2 в экстраклеточных везикулах через 24 недели. Основная функция плаценты поддерживается клетками трофобласта, включая ворсинчатый цитотрофобласт, синцитиотрофобласт и экстраклеточные везикулы. Синцитиотрофобласт – это внешняя оболочка ворсинок плаценты, которая имеет прямой контакт с материнской кровью, текущей в межворсинчатое пространство, которое также играет роль основного участка материнского и плодного обмена. Высокая экспрессия ACE2 в этих клетках предполагает, что плацента потенциально может быть инфицирована SARS-CoV-2, и может вызывать дисфункцию плаценты и осложнения беременности. Также доказано, что уровень экспрессии ACE2 на границе раздела «мать – плод» может увеличиваться в динамике развития беременности [4].

Акушерам-гинекологам известно, что причиной преэклампсии, как и мертворождения, является нарушение функции формирования плаценты на самом раннем сроке гестации, а именно снижение инвазивной активности цитотрофобласта в 6–8 недель после оплодотворения.

Инвазия трофобласта происходит волнообразно. Первая волна достигает максимума на 6–8-й неделе беременности. В этот период цитотрофобласт проникает

в просвет спиральных артерий, что способствует расширению и вскрытию спиральных артерий в межворсинчатое пространство. К 10-й неделе на всей площади decidua basalis образуется система зияющих артерий с широким просветом и постоянным кровотоком. Вторая волна активизируется на 16–18-й неделе гестации, когда клетки цитотрофобласта мигрируют вглубь стенки спиральных артерий, разрушая мышечный компонент и замещая его фибриноидом. В результате происходит значительное расширение просвета спиральных артерий и исчезновение реакции на вазопрессорные факторы. Поверхностная инвазия трофобласта и неполное преобразование спиральных артерий приводят к развитию преэклампсии. Отличительной особенностью трофобластической инвазии является ее четкая регуляция во времени (до 12 недель беременности) и пространстве (до 1/3 миометрия). При этом недостаточная степень инвазии трофобласта может привести либо к элиминации эмбриона уже в первые недели беременности, либо в случае прогрессирования беременности – к ограничению ростовых возможностей плаценты в виде ее гипоплазии с последующим развитием различных акушерских осложнений.

Вследствие аномальной плацентации и нарушения перфузии в плаценте высвобождаются факторы, вызывающие распространенную эндотелиальную дисфункцию, приводящую к полиорганной недостаточности. Поэтому некоторые маркеры, которые отражают процесс плацентации и выявляются в первом триместре в рамках популяционного комбинированного скрининга на хромосомные болезни и врожденные пороки развития, являются индикаторами поздних акушерских осложнений (мертворождения, развития преэклампсии) [5]. К этим маркерам относятся увеличение толщины воротникового пространства (ТВП, Nuchal Translucency – NT), полностью измененная А-волна в венозном протоке и низкая концентрация ассоциированного с беременностью плазменного белка А (PAPP-A), который синтезируется клетками синцитиотрофобласта и участвует в регуляции инвазии трофобласта. Нарушение инвазии трофобласта материнских спиральных артерий и развивающаяся вследствие этого вторичная плацентарная недостаточность приводят к снижению уровня PAPP-A. При синдроме Дауна (СД) у плода, преэклампсии, трофобластических заболеваниях в крови у женщин повышается содержание свободной β-субъединицы хорионического гонадотропина человека (free β-hCG), которая секретируется клетками трофобласта.

Учитывая вышеизложенное, мы высказали гипотезу, что перенесенная беременными COVID-19-инфекция в первом и втором триместрах беременности может оказывать неблагоприятное воздействие на этапы формирования плаценты и приводить к поздним акушерским осложнениям.

■ ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Оценить влияние перенесенной COVID-19-инфекции в первом и втором триместрах беременности на формирование акушерских осложнений, связанных с патологией имплантации, а также ВПР плода.

■ МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Группа исследования была сформирована с июня 2020 г. по февраль 2021 г. и включала беременных женщин с лабораторно подтвержденной инфекцией COVID-19 методом ПЦР в сроке гестации 4 недели – 21 неделя 6 дней (n=109). Средний возраст

НА ПЕРВУЮ | НА СЛЕДУЮЩУЮ | НА ПРЕДЫДУЩУЮ | К СОДЕРЖАНИЮ

Таблица 1
Характеристика группы исследования, n=109
Table 1
Characteristics of the study group

Паритет беременности и родов, абс. (%) / Parity of pregnancy and childbirth	
Первобеременные / Primary pregnant	45 (41,3%)
Повторнобеременные / Re-pregnant	64 (58,7%)
Первородящие / Primiparous	57 (52,3%)
Повторнородящие / Multiparous	52 (47,7%)
Структура экстрагенитальной патологии у беременных, абс. (%) / The structure of extragenital pathology in pregnant women	
Патология дыхательной системы / Respiratory system pathology	22 (20,2%)
Патология щитовидной железы / Thyroid pathology	18 (16,5%)
Заболевания желудочно-кишечного тракта / Diseases of the gastrointestinal intestinal tract	16 (14,7%)
Заболевания сердечно-сосудистой системы / Diseases of the cardiovascular system	7 (6,4%)
Варикозная болезнь / Varicose veins	5 (4,6%)
Заболевания мочевыводящей системы / Diseases of the urinary system	6 (5,5%)
Нарушение жирового обмена (НЖО) I степени / Violation of fat metabolism	3 (2,8%)

беременных составил 28±4,2 года. Клиническая характеристика группы исследования представлена в табл. 1.

Среди заболеваний дыхательной системы преобладал хронический тонзиллит в стадии ремиссии у 17 (17,4%) женщин, хронический гайморит в стадии ремиссии – у 2 (1,8%), бронхиальная астма – у 1 (0,9%), хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) – у 1 (0,9%), дыхательная недостаточность (ДН) 0 степени – 1 (0,9%), хронический ринит – у 1 (0,9%).

Патология щитовидной железы была представлена гипотиреозом, узловым зобом и диффузным зобом без нарушения функции. На момент наступления беременности у всех женщин функция щитовидной железы находилась в состоянии компенсации (при субклинической форме патологии) или пациенты находились на заместительной тиреоидной гормональной терапии.

Заболевания желудочно-кишечного тракта были представлены следующими нозологическими формами: хронический гастрит, хронический дуоденит, язва желудка и двенадцатиперстной кишки (вне обострения).

Среди сердечно-сосудистой патологии описаны: артериальная гипертензия I степени до беременности, пролапс митрального клапана, синдром слабости синусового узла, врожденный порок сердца (ВПС): открытое овальное окно. Патология венозной системы представлена варикозным расширением вен нижних конечностей.

Среди заболеваний мочевыводящей системы были диагностированы хронический цистит и хронический пиелонефрит (вне обострения).

Таким образом, факторы, которые отягощают течение пневмонии у пациентов с инфекцией COVID-19, были выявлены у 2 (1,8%) беременных. У 1 беременной бронхиальная астма, у второй – ХОБЛ.

НА ПЕРВУЮ | НА СЛЕДУЮЩУЮ | НА ПРЕДЫДУЩУЮ | К СОДЕРЖАНИЮ

Ультразвуковые исследования (УЗИ) выполнены на аппаратах VOLUSON 730 с использованием трансабдоминального конвексного датчика 5 МГЦ и трансвагинального датчика 7 МГЦ. Осмотры выполнялись каждые 4 недели в динамике. При выявлении клинически значимых ультразвуковых (УЗ) маркеров патологии плода (многоводие, маловодие, вентрикуломегалия, пиелоэктазия и др.) кратность осмотров менялась.

Биохимические исследования проводились иммунофлюорометрическим методом на аппарате Victor 3 с использованием диагностических наборов DELFIA производства Perken Elmer (Финляндия). Для расчета комбинированного риска первого триместра использовали оригинальную компьютерную программу, предложенную коллективом авторов с участием Cuckle H.S. [5]. Учитывали следующие параметры: возраст беременной, NT, альфа-фетопротеин (AFP), free β-hCG, PAPP-A. Границей высокого риска по СД в Республике Беларусь принят риск 1:360, что соответствует вероятности рождения ребенка с СД у женщины 35 лет. Оценку риска проводили при копчико-теменном размере (КТР) плода 38–80 мм (по таблицам Hadllok). Забор крови для биохимических исследований выполняли в день УЗИ при КТР 38,0–70,4 мм. Оценку основных показателей и расчет риска проводили с использованием MoM, которое рассчитано при делении измеренного показателя у данной пациентки на медиану аналогичного показателя при нормальной беременности и здоровом плоде у женщин в Республике Беларусь. Риск рассчитывали в течение последующих 24 часов, и если пациентка относилась к группе высокого риска, ее вызывали для медико-генетического консультирования, в ходе которого ей предлагали проведение инвазивной пренатальной диагностики.

Информация об исходах беременности получена из медицинской документации (карты историй родов (форма № 096/у) архивного материала РНПЦ «Мать и дитя»).

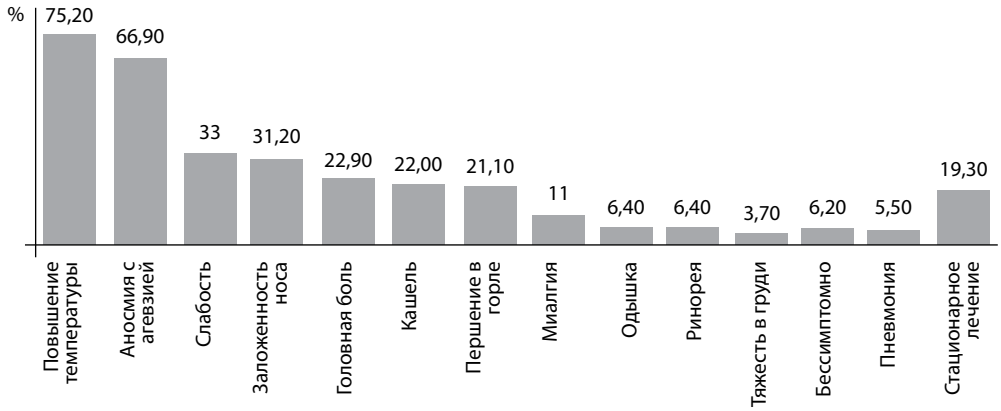
Исследование сыворотки крови на наличие специфических антител к SARS-CoV-2 выполнено в РНПЦ эпидемиологии и микробиологии. Забор крови осуществлялся из кубитальной вены в количестве 5 мл в пробирку без антикоагулянта ежедневно с 11:00 до 14:00. Затем в течение 5 минут кровь центрифугировали и отделяли сыворотку от сгустка, замораживали в эпиндорфе при температуре –20 °С. Биологический материал в замороженном виде доставлялся в РНПЦ эпидемиологии и микробиологии.

Антитела к IgG к SARS-CoV-2 в сыворотке крови имели 77 (70,6%) пациенток, что является маркером перенесенной инфекции на ранних сроках беременности.

Статистическая обработка полученных результатов выполнена с использованием программы Statistica 10.0 (Statsoft Inc., США).

■ РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Нами была проведена оценка особенностей клинических проявлений инфекции COVID-19 у беременных. Согласно проведенному опросу наиболее частыми симптомами заболевания явились повышение температуры у 82 (75,2%) беременных и аносмия, которая часто сочеталась с агевзией – у 73 (66,9%). Далее по убыванию регистрировались следующие симптомы: выраженная слабость – у 36 (33%) женщин, заложенность носа – у 34 (31,2%), сильная головная боль – у 25 (22,9%), кашель – у 24 (22,0%), першение в горле – у 23 (21,1%). Более редкими проявлениями были миалгия – у 12 (11%) беременных, одышка – у 7 (6,4%), ринорея – у 7 (6,4%), жалобы на



Распределение клинических проявлений COVID-19-инфекции у беременных в первом и втором триместрах беременности
Distribution of clinical manifestations of COVID-19-infection in pregnant women in the first and second trimesters of pregnancy

чувство тяжести в груди – у 4 (3,7%). Единичными были жалобы на расстройство со стороны желудочно-кишечного тракта, сыпь на теле и конъюнктивит. У 5 (6,2%) беременных COVID-19-инфекция протекала бессимптомно. Эти беременные были обследованы на наличие вируса SARS-CoV-2 как контакты первого уровня. Компьютерная томография легких была проведена 14 (12,8%) женщинам. В шести случаях (5,5%) были выявлены признаки COVID-19-ассоциированной пневмонии легкой или умеренной степени тяжести. Стационарное лечение по поводу COVID-19-инфекции получила 21 (19,3%) пациентка (см. рисунок).

Самоизоляцией без использования лекарственных средств ограничились 46 (42,2%) беременных, с использованием симптоматической терапии – 42 (38,5%).

Таким образом, несмотря на то, что умеренная иммуносупрессия, связанная с беременностью, может увеличить риск развития пневмонии, дыхательной недостаточности и других тяжелых осложнений, вызванных COVID-19, полученные нами данные указывают на достаточно благоприятное течение инфекции в первом и втором триместрах беременности. Возможно, это связано с отсутствием у исследуемых нами беременных тяжелой сопутствующей экстрагенитальной патологии.

Для изучения возможного влияния перенесенной в первом триместре беременности COVID-19-инфекции мы провели анализ УЗ- и биохимических маркеров, которые могут характеризовать наследственную и врожденную патологию у плода и неблагоприятную – имплантация в первую волну инвазии трофобласта.

В группе исследования в сроке до 12 недель инфекцией COVID-19 переболело 59 (54,1%) беременных, после 12 недель – 50 (45,9%).

Средний возраст пациенток в группе до 12 недель составил 30±4,8 года. Средний срок гестации, в котором был перенесен COVID-19, – 6,9±3,4 недели. Средний КТР плодов на момент проведения комбинированного скрининга беременных на выделение группы высокого риска по хромосомным болезням был 56,4±9,73 мм. Данные комбинированного скрининга первого триместра беременных из группы пациенток, перенесших COVID-19-инфекцию до 12 недель беременности, представлены в табл. 2.

НА ПЕРВУЮ | НА СЛЕДУЮЩУЮ | НА ПРЕДЫДУЩУЮ | К СОДЕРЖАНИЮ

Таблица 2
Результаты комбинированного скрининга первого триместра (n=59), Me (Q_{25}–Q_{75})
Table 2
First trimester combination screening results

Параметры комбинированного скрининга	Показатели
ТВП (NT) (мм)	1,0 (0,8–1,4)
ТВП (NT) (MoM)	0,85 (0,66–1,07)
AFP (IU/l)	13,50 (9,40–19,37)
AFP (MoM)	1,00 (0,73–1,36)
free β-hCG (IU/l)	47,00 (26,62–62,40)
free β-hCG (MoM)	0,94 (0,64–1,30)
PAPP-A (IU/l))	3049,70 (1770,09–4550,69)
PAPP-A (MoM)	0,99 (0,67–1,40)

Как видно из табл. 2, показатель AFP составил 1,00 (0,73–1,36) MoM, free β-hCG – 0,94 (0,64–1,30), PAPP-A – 0,99 (0,67–1,40) MoM. Таким образом, мы выявили, что перенесенная COVID-19-инфекция в первом триместре беременности не влияет на биохимические показатели AFP и PAPP-A. Показатель free β-hCG оказался ниже единицы и составил 0,94 (0,64–1,30) MoM.

При анализе ультразвукового маркера ТВП (NT) средние значения оказались даже ниже 1 MoM. Между тем среди 59 беременных были две женщины, у плодов которых было отмечено значимое увеличение ТВП (NT), потребовавшее проведения дополнительных генетических исследований.

Клинический случай 1. Пациентка А., 32 года, была направлена в РНПЦ «Мать и дитя» для проведения комбинированного скрининга беременных первого триместра. Беременность вторая, наступила самопроизвольно, брак первый. Первая завершилась родами в срок, здоровым мальчиком. Семейный анамнез не отягощен. Течение настоящей беременности осложнилось перенесенной инфекцией COVID-19 в 3–4 недели гестации. При проведении комбинированного скрининга беременных в 11 недель 4 дня установлено: КТР плода 49,9 мм, ТВП – 4,5 мм (4,4 MoM). Результаты биохимических исследований: free β-hCG – 1,49, PAPP-A – 0,64 MoM. Риск по СД 1:35, агенезия левой почки под вопросом. В связи с высоким риском по СД проведено медико-генетическое консультирование и предложено проведение инвазивной пренатальной диагностики – биопсии ворсин хориона (БВХ). В 12 недель беременности была выполнена БВХ и получен нормальный кариотип плода, 46,XY. При проведении контрольного УЗИ выполнена повторная оценка ТВП. При КТР 56,7 мм, ТВП (NT) оказалась 3,5 мм. Учитывая положительную динамику ТВП, принято решение о продолжении беременности и проведении дополнительных УЗИ и эхокардиографии плода во втором триместре. В 22 недели гестации проведен плановый диагностический УЗ-осмотр – выявлена тазовая эктопия гипоплазированной левой почки. Беременность осложнилась острой респираторной вирусной инфекцией (ОРВИ) в 20 недель и завершилась спонтанными срочными родами в сроке 37–38 недель. Родился мальчик массой 2580 г, оценкой по шкале АПГАР 8/8 баллов. Выписан на 4-е сутки домой. Диагноз заключительный: врожденный порок сердца (ВПС) – дефект межпредсердной перегородки (ДМПП) множественный. Открытый артериальный проток (ОАП). Агенезия левой почки.

НА ПЕРВУЮ | НА СЛЕДУЮЩУЮ | НА ПРЕДЫДУЩУЮ | К СОДЕРЖАНИЮ

Клинический случай 2. Пациентка В., 28 лет, была направлена в РНПЦ «Мать и дитя» для проведения комбинированного скрининга первого триместра. Данная беременность первая, наступила самопроизвольно, вне брака. Семейный анамнез не отягощен. Течение настоящей беременности осложнилось перенесенной инфекцией COVID-19 в 7–8 недель беременности. При проведении комбинированного скрининга беременных установлено: дихориальная диамниотическая двойня. КТР$_{1\ плода}$ был 64,9 мм, ТВП (NT)$_{1\ плода}$ – 0,5 мм (0,37 MoM), КТР$_{2\ плода}$ – 49 мм, ТВП (NT)$_{2\ плода}$ – 4,5 мм (4,2 MoM). Результаты биохимических исследований 1-го плода: free β-hCG – 0,62 MoM, PAPP-A – 0,41 MoM, риск по синдрому Дауна$_{1\ плода}$ 1:2544. Результаты биохимических исследований 2-го плода: free β-hCG – 0,93 MoM, PAPP-A – 0,51 MoM, риск по СД$_{2\ плода}$ 1:1. В связи с высоким риском по СД 2-го плода проведено медико-генетическое консультирование. В ходе консультации обсуждали вопрос о происхождении двойни и оценивали риск по хромосомным болезням и ВПС. Для исключения хромосомных болезней проведена процедура БВХ только по плоду с увеличенной ТВП и получен нормальный женский кариотип 46,XX. При контрольных УЗИ отмечена положительная динамика ТВП, ВПР не выявлены. Далее беременность протекала на фоне ОРВИ в 22 недели, бессимптомной бактериурией в 14 недель, гестационной артериальной гипертензией с 25 недель и отеков беременных. Беременность осложнилась тяжелой преэклампсией, развитием хронической фетоплацентарной недостаточности (ХФПН), хронической внутриутробной гипоксии плода (ХВГП), задержкой роста плода (ЗРП) 1-й степени и завершилась экстренным кесаревым сечением в сроке 37–38 недель. Родились: девочка массой 2830 г с оценкой по шкале Апгар 8/8 баллов и мальчик массой 1760 г с оценкой по шкале Апгар 8/8 баллов. Мальчик был переведен в отделение анестезиологии и реанимации (ОАиР). Затем дети были переведены в РНПЦ «Мать и дитя» в отделение для недоношенных детей, откуда через неделю были выписаны домой. Диагноз заключительный девочки: неонатальная желтуха. Первая из двойни. ВПС: ДМПП, дополнительная хорда левого желудочка (ДХЛЖ). Киста селезенки. Незрелость левого тазобедренного сустава. Диагноз заключительный мальчика: респираторный дистресс-синдром (купирован). Дыхательная недостаточность 1–0 степени. Маловесный к сроку гестации. Второй из двойни. ВПС: ДМПП. Токсическая эритема (купирована). Синдром повышенной нервно-рефлекторной возбудимости. Незрелость левого тазобедренного сустава. Риск тугоухости (по анкете).

В нашей группе исследования (n=109) при динамическом УЗ-осмотре беременных были выявлены как ВПР, так и косвенные УЗ-признаки патологии плода или внутриутробного инфицирования. Среди врожденных аномалий установлены 4 случая (3,7%) ВПР мочевыводящих путей: агенезия почки (1), поясничная эктопия левой почки и удвоение правой почки (1), односторонний гидронефроз (2). Кроме того, в 3 (2,8%) случаях установлена умеренная пиелоэктазия. Таким образом, у 7 (6,4%) плодов имелись особенности мочевыводящей системы и у 4 (3,7%) из них это были ВПР. Среди косвенных УЗ-маркеров патологии плода помимо пиелоэктазии мы установили вентрикуломегалию (2); гидроперикард (1), увеличение размера задней черепной ямки (1), гиперэхогенный фокус в полости сердца (2), гиперэхогенный кишечник (1), СРП (2). Таким образом, у 12 (11,0%) пациенток были установлены УЗ-признаки патологии плода или внутриутробного инфицирования. В 1 (0,9%) из наблюдений диагностирована внутриутробная гибель плода в сроке беременности 18 недель.

НА ПЕРВУЮ | НА СЛЕДУЮЩУЮ | НА ПРЕДЫДУЩУЮ | К СОДЕРЖАНИЮ

В целом 17 (15,6%) беременным, перенесшим COVID-19-инфекцию до момента наступления жизнеспособности плода, потребовалось дополнительное УЗИ в динамике в связи с выявленными ВПР или косвенными ультразвуковыми маркерами врожденной и наследственной патологии и/или внутриутробного инфицирования.

Из группы исследования к моменту написания статьи беременность завершилась у 50 (45,9%) женщин. Все роды были срочными. Средний срок родоразрешения составил 38,6 (37–42) недели. В том числе две женщины с многоплодной беременностью были родоразрешены в сроке 37 и 39 недель гестации.

Самопроизвольные роды через естественные родовые пути произошли у 31 (62%) пациентки. Кесарево сечение выполнено 19 (38%) беременным; 4 родов (8%) завершились экстренным кесаревым сечением из-за развившегося осложнения – дистресс-синдрома плода в родах. В одном случае преэклампсия тяжелой степени явилась показанием для экстренного родоразрешения в сроке 37 недель. В 14 (73,7%) случаях родоразрешение было проведено путем кесарева сечения в плановом порядке. Показаниями к плановому оперативному родоразрешению явились: отягощенный акушерский анамнез (ОАА) (оперированная матка, неполноценность рубца на матке) (7); истмико-цервикальная недостаточность (серкляж мерсиленовой лентой до беременности) (1); миома матки больших размеров, перелом крестцово-копчикового сочленения с формированием ложного сустава (1), сочетанное показание: ягодичное предлежание плода, ХФПН, ХВГП (1), сочетанное показание: ОАА (бесплодие 4 года, 2-я попытка ЭКО), возрастная первородящая, неготовность родовых путей к сроку гестации (1). В 3 (7,1%) случаях показанием к плановому оперативному родоразрешению было развившееся осложнение беременности: преэклампсия умеренной степени тяжести (2), ХФПН в стадии декомпенсации, ХВГП, неготовность родовых путей к сроку родов (1).

Таким образом, преэклампсия различной степени тяжести осложнила течение беременности у 3 (2,7%) женщин, что не отличается от частоты данного осложнения в Республике Беларусь [6]. Учитывая литературные данные, мы ожидали увеличения частоты преэклампсий, однако этот вопрос нуждается в дальнейшем изучении, когда бóльшая часть наших пациенток завершит беременность. Послеродовый период у всех родильниц протекал без осложнений.

В 51 (98%) случае новорожденные родились без асфиксии с оценкой по шкале Апгар 8/8 баллов. Один новорожденный с оценкой по шкале Апгар 8 / ИВЛ с диагнозом врожденной пневмонии, дыхательной недостаточности 2–3-й степени был переведен в ОАиР в первые сутки. Еще один новорожденный – второй из двойни – с оценкой по шкале Апгар 8/8 с диагнозом респираторного дистресс-синдрома, дыхательной недостаточности 1-0 степени также был переведен ОАиР в первые сутки. Выписаны домой после родов 44 (86,3%) ребенка. Четверо новорожденных (7,7%) на четвертые сутки были переведены в инфекционное отделение новорожденных. Диагноз при переводе: токсическая эритема, крупный к сроку гестации (1), врожденная инфекция без детального уточнения, неонатальная желтуха (1), инфекция, специфичная для перинатального периода (2). Двое новорожденных (3,8%) были переведены в педиатрическое отделение для новорожденных детей. Диагноз при переводе: синдром дезадаптации сердечно-сосудистой системы с нарушением ритма (суправентрикулярная экстрасистолия), сохраняющиеся фетальные коммуникации

НА ПЕРВУЮ НА СЛЕДУЮЩУЮ НА ПРЕДЫДУЩУЮ К СОДЕРЖАНИЮ

(открытое овальное окно, открытый аортальный проток) (1), неонатальная желтуха, первая из двойни. ВПС: ДМПП, ДХЛЖ. Киста селезенки (1).

Признаков COVID-19-инфекции ни у одного новорожденного не было выявлено.

Нами проанализированы заключения патологоморфологического исследования 42 плацент. В 13 (30,9%) случаях имелись особенности. В 10 (77%) случаях выявлены признаки расстройства кровообращения, в 3 (23%) – наличие воспалительных изменений ворсинчатого дерева плаценты.

■ ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Проведен предварительный анализ течения беременности и родов у женщин с COVID-19-инфекцией в первом триместре беременности. Нами установлено незначительное снижение свободной β-цепи хорионического гонадотропина до 0,94 MoM при проведении комбинированного скрининга первого триместра на выявление группы высокого риса по хромосомным заболеваниям. Дополнительное УЗИ в динамике в связи с выявленными ВПР или косвенными ультразвуковыми маркерами врожденной и наследственной патологии и/или внутриутробного инфицирования потребовалось 15,6% беременных, перенесших COVID-19 в первом и втором триместрах беременности. Наиболее часто, в 6,4% случаев, у плодов имелись особенности мочевыводящей системы, включая ВПР. Наиболее частыми симптомами заболевания COVID-19 у беременных явились повышение температуры у 75,2% и аносмия в сочетании с агевзией у 66,9%. Необходим дальнейший анализ течения беременности и родов, чтобы подтвердить или исключить гипотезы, что беременные женщины с перенесенной COVID-19-инфекцией в первом и втором триместрах имеют повышенный риск преэклампсии, фетоплацентарной недостаточности, синдрома задержки роста плода, преждевременных родов и оперативного родоразрешения.

■ ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Goshua G. et al. Endotheliopathy in COVID-19-associated coagulopathy: evidence from a single-centre, cross-sectional study. *Lancet Haematol,* 2020. 7(8): p. e575–e582.
2. Shanes E.D. et al. Placental Pathology in COVID-19. *Am J Clin Pathol,* 2020. 154(1): 23–32.
3. Di Mascio D. et al. Outcome of coronavirus spectrum infections (SARS, MERS, COVID-19) during pregnancy: a systematic review and meta-analysis. *Am J Obstet Gynecol MFM*, 2020. 2(2): 100107.
4. Hecht J.L. et al. SARS-CoV-2 can infect the placenta and is not associated with specific placental histopathology: a series of 19 placentas from COVID-19-positive mothers. *Mod Pathol,* 2020. 33(11): 2092–2103.
5. Tsukerman G.L., Gusina N.B., Cuckle H.S. Maternal serum screening for Down syndrome in the first trimester: experience from Belarus. *Prenat Diagn,* 1999. 19(6): 499–504.
6. On improving the organization of prenatal ultrasound examinations to detect fetal malformations and chromosomal abnormalities in the Republic of Belarus. 30.01.2012. № 83.

НА ПЕРВУЮ | НА СЛЕДУЮЩУЮ | НА ПРЕДЫДУЩУЮ | К СОДЕРЖАНИЮ

DOI: https://doi.org/10.34883/PI.2022.12.1.014
УДК 616.61-002.3-085.244:618.3

Пересада О.А. ✉, Зновец Т.В., Шиптенко И.Л., Котова Г.С., Милюк Н.С., Юркевич М.В., Шереметьева Л.З., Соколовская М.Н.
Белорусская медицинская академия последипломного образования, Минск, Беларусь
3-я городская клиническая больница имени Е.В. Клумова, Минск, Беларусь

Использование препарата Хофитол в комплексном лечении пиелонефрита у беременных

Подана: 10.01.2022
Принята: 31.01.2022
Контакты: dr-olga@yandex.by

Резюме

Изучено влияние препарата Хофитол в комплексной терапии на динамику клинико-лабораторных показателей при пиелонефрите беременных, исходы родоразрешения и состояние плода. Использование препарата Хофитол в комплексной терапии пациентов с пиелонефритом беременных способствовало достоверному снижению ряда повышенных показателей сыворотки крови (уровней креатинина и мочевины, трансаминаз, билирубина и его фракций, ЩФ и др.). При применении Хофитола не наблюдались аллергические и другие побочные реакции, отмечалась хорошая переносимость.
Ключевые слова: Хофитол, комплексная терапия, пиелонефрит беременных, сыворотка крови

Peresada O. ✉, Znovets T., Shiptenko I., Kotova G., Miliuk N., Yurkevich M., Sheremetyeva L., Sokolovskaya M.
Belarusian Medical Academy of Postgraduate Education, Minsk, Belarus
3rd Minsk City Clinical Hospital named after E.V. Klumov, Minsk, Belarus

The Use of Chophytol in the Complex Treatment of Pyelonephritis in Pregnant Women

Submitted: 10.01.2022
Accepted: 31.01.2022
Contacts: dr-olga@yandex.by

Abstract

The effect of Chophytol in complex therapy on the dynamics of clinical and laboratory parameters in pregnant women with pyelonephritis, the outcomes of delivery and the condition of the fetus was studied. The use of Chophytol in the complex therapy of pregnant women with pyelonephritis led to a significant decrease of a number of elevated blood serum parameters (levels of creatinine and urea, transaminases, bilirubin and its

НА ПЕРВУЮ | НА СЛЕДУЮЩУЮ | НА ПРЕДЫДУЩУЮ | К СОДЕРЖАНИЮ

fractions, alkaline phosphatase, etc.). The use of Chophytol had no allergic and other side reactions, and good tolerability was noted.
Keywords: Chophytol, complex therapy, pregnant women with pyelonephritis, blood serum

■ ВВЕДЕНИЕ

Инфекции мочевыводящих путей (ИМП) у беременных женщин актуальны на протяжении многих десятилетий, в то же время за последние 10 лет заболеваемость пиелонефритом беременных возросла в 3–4 раза. ИМП создает повышенный риск развития различных патологических состояний при беременности и в родах: недоношенности детей, задержки внутриутробного развития, формирования врожденных аномалий и увеличения риска перинатальной заболеваемости и смертности. В то же время инфекционно-воспалительные процессы в урологической практике встречаются с высокой частотой в виде самостоятельных нозологических форм (пиелонефрит, цистит, уретрит), сопутствующих заболеваний, а также осложнений оперативных и инструментальных вмешательств.

ИМП у беременных подразделяют на три группы:

- бактериурия – наличие бактерий в мочевыводящих путях;
- инфекции нижних отделов мочевыводящих путей (цистит, уретрит);
- инфекции верхних отделов мочевыводящих путей, которые, как правило, сопровождаются вовлечением паренхимы почек (пиелонефрит).

Мочевыделительная система во время беременности функционирует с большим напряжением, обеспечивая выведение из организма продуктов обмена как самой женщины, так и растущего плода. Несмотря на это, при физиологической беременности в почках не возникает морфологических изменений. В последние месяцы беременности в моче могут появиться следы белка, прежде всего указывающие на возможность возникновения гестоза [3].

Существует ряд факторов, способствующих развитию пиелонефрита при беременности: инфекционный очаг в организме (воспалительные процессы в гениталиях и органах мочевой системы, а также кариозные зубы, фурункулы); нарушение уродинамики верхних мочевыводящих путей. К последним причинам относится понижение тонуса и моторики лоханок и мочеточников, приводящие к возникновению лоханочно-почечного рефлюкса; увеличение объема мочевого пузыря вследствие нейрогормональных влияний, снижение его тонуса, обусловливающее задержку мочи и пузырно-мочеточниковый рефлюкс; снижение устойчивости уроэпителия к инвазии бактерий под воздействием повышенной концентрации эстрогенов и прогестерона; механическое сдавливание во второй половине беременности мочеточников увеличенной и ротированной вправо маткой, а также расширенными яичниковыми венами; ослабление в конце беременности сфинктера уретры, способствующее восходящему распространению инфекции; гемодинамические нарушения в почке, чашечно-лоханочной системе и мочеточниках; изменения иммунологической реактивности; значительное повышение концентрации глюкокортикоидов. У 90% женщин с 6 недель развивается растяжение мочеточника, которое может сохраняться до родов (гидронефроз беременных).

Пиелонефрит – инфекционно-индуцированное очаговое деструктивное воспаление, при котором поражается интерстициальная ткань почек и чашечно-лоханочная система. Пиелонефрит, наблюдаемый на протяжении гестационного периода, называется гестационным пиелонефритом. Это инфекционное поражение встречается при беременности в 12% случаев.

Клинически гестационный пиелонефрит протекает в острой и хронической форме. При обострении хронического пиелонефрита во время беременности заболевание следует рассматривать как острое воспаление.

Урологи и нефрологи относят пиелонефрит беременных, как и пиелонефриты, обусловленные различными обструктивными уропатиями, к разряду осложненных инфекций верхних мочевыводящих путей, чреватых развитием тяжелых гнойно-септических осложнений и сепсиса [4]. Пиелонефрит оказывает неблагоприятное воздействие на течение беременности и плод [1].

Сроки возникновения пиелонефрита при беременности:

- 22–28 недель беременности (максимальный подъем кортикостероидов);
- 32–34 недели беременности (матка достигает максимума в размерах);
- 39–40 недель беременности (головка плода прижимается ко входу в малый таз);
- после родов – 4, 6, 12-е сутки.

Возбудители пиелонефрита:

- энтеробактерии (58%);
- кишечная палочка (36–88%);
- протей (5–20%);
- клебсиелла (до 14%);
- стафилококки и стрептококки (5–20%);
- грибы, микоплазмы, уреаплазмы, анаэробные бактерии и др.

При свежем процессе находят, как правило, одного возбудителя, при длительно существующем – несколько.

Клиническая картина заболевания зависит от пути проникновения инфекции. При гематогенном пути наиболее выражены общие симптомы заболевания, при урогенном преобладают местные симптомы. Пиелонефрит чаще диагностируется у первобеременных [10]. Острый пиелонефрит обычно проявляется через несколько дней после обострения хронического тонзиллита или выявления другой очаговой инфекции (фурункулез, мастит и др.), в связи с этим заболевание не сразу диагностируется и не проводится адекватное лечение.

Клинические критерии острого пиелонефрита:

- повышение температуры тела с ознобами;
- симптомы интоксикации: слабость, тошнота, рвота, артралгии, миалгии, головная боль;
- боли и напряжение мышц в поясничной области (часто односторонние);
- положительный симптом поколачивания по XII ребру на стороне поражения;
- при развитии гнойного пиелонефрита интоксикация сопровождается тахикардией (до 120–140 уд/мин), головной болью, слабостью, адинамией, иктеричностью склер, тошнотой, рвотой. При локализации гнойного процесса по передней поверхности почки возможно появление перитонеальных симптомов, симулирующих острый холецистит, аппендицит, панкреатит, прободную язву [6, 10].

Присоединение симптомов инфекционно-токсического шока сопровождается падением АД, резкой бледностью, акроцианозом, спутанностью сознания (в 25% наблюдений). Инфекционно-токсический шок часто развивается с началом антибактериальной терапии на фоне нарушенного пассажа мочи: введение антибиотиков вызывает массивную гибель микроорганизмов, а нарушение оттока мочи из верхних отделов мочевыводящих путей способствует накоплению эндотоксинов и попаданию их в кровь в результате возникновения лоханочно-почечных рефлюксов [10].

При распространении процесса на паранефральную клетчатку появляются симптомы напряжения мышц передней брюшной стенки, болезненность в подреберье и напряжение мышц поясничной области.

Снижение диуреза до 500 мл мочи в сутки с низким удельным весом до 1,010 – очень опасный симптом, который может расцениваться как начальная фаза острой почечной недостаточности (циркуляторный коллапс), которая длится в среднем сутки. Поэтому резерв времени для того, чтобы определиться в тактике ведения, невелик. Часто при беременности наблюдается стертая клиническая картина заболевания: с незначительными жалобами или даже с полным их отсутствием со стороны пациентки, с минимальными отклонениями от нормы в лабораторных данных. Тем не менее такая ситуация требует пристального внимания врача, диктует необходимость более тщательного сбора анамнеза и углубления диагностического поиска.

Диагностика пиелонефрита у беременных

Лабораторная диагностика пиелонефрита включает:

- общий анализ крови: лейкоцитоз со сдвигом влево, нейтрофилез, токсическая зернистость нейтрофилов при выраженном воспалении, ускорение СОЭ, снижение гемоглобина;
- биохимический анализ крови: увеличение уровня С-реактивного белка, гипоальбуминемия; в тяжелых случаях повышены креатинин, мочевина, билирубин, трансаминазы;
- общий анализ мочи: щелочная реакция, снижение плотности, моча мутная, лейкоцитурия (более 10 лейкоцитов в поле зрения), бактериурия, микрогематурия; редко при обструктивном пиелонефрите с одной стороны может отсутствовать выделение гноя, и моча не содержит лейкоциты;
- проба Зимницкого: гипостенурия, никтурия (наблюдается у 56% пациентов);
- проба Нечипоренко: преобладание лейкоцитурии над эритроцитурией (норма для беременных: лейкоциты 4000/мл, цилиндры 1–3 в поле зрения, эритроциты 2000/мл);
- бактериурия: наблюдается у 65% пациентов (бактериурия истинная – выделение возбудителя в монокультуре в количестве 10^5 и более микробных тел в 1 мл мочи);
- макрогематурия наблюдается на фоне почечной колики или папиллонекроза;
- суточная протеинурия (в норме она не должна превышать 150 мг). Выделение >2 г белка в сутки свидетельствует о тяжелом заболевании почек или нефропатии беременных. Потеря с мочой 4–5 г белка в сутки представляет опасность для плода (возможна его антенатальная гибель);
- выявление эпителиальных и зернистых цилиндров (из клеток почечного эпителия) свидетельствует о тяжести процесса.

Данные ультрасонографии:

- за счет отека паранефральной клетчатки пораженная почка контурируется отчетливее окружающих тканей;
- отсутствует подвижность почки;
- при нарушении пассажа мочи выявляется расширение чашечно-лоханочной системы;
- карбункул почки выглядит округлым эхогенным образованием с четкими контурами, но неровными краями;
- паранефральный абсцесс выглядит овальным или неправильной формы эхогенным образованием, расположенным рядом с почкой;
- при хроническом пиелонефрите размеры почки уменьшены, контуры ее неровные, чашечно-лоханочная система деформирована, изменена толщина чашечно-лоханочной системы, расширены лоханки.

Осложнения пиелонефрита для матери, плода и новорожденного:

- развитие гестоза (30–40%);
- самопроизвольное прерывание беременности (15–20%);
- хроническая плацентарная недостаточность (30–35%), гипоксия плода;
- гипотрофия плода (12–45%);
- признаки внутриутробного инфицирования: поражение кожи и слизистых оболочек – омфалит, конъюнктивит, везикулез (до 60–70%); ранний неонатальный сепсис (до 1%); менингит, энцефалит (до 1%);
- неврологические расстройства (до 50%);
- синдром дыхательных расстройств (20%);
- высокая перинатальная смертность (25% и более) [5].

Лечение пиелонефрита при беременности

Лечение острого и обострения хронического пиелонефрита проводится в стационаре, где возможно обеспечение всего необходимого комплекса, включающего антибактериальную терапию с учетом особенностей возбудителя, восстановление уродинамики верхних мочевых путей, десенсибилизирующую терапию, коррекцию фетоплацентарной недостаточности, а также успешное родоразрешение.

Госпитализация показана: при остром пиелонефрите; при обострении пиелонефрита в любом сроке беременности (в специализированный стационар или в обсервационное отделение роддома); при возникновении осложнений беременности, в критические сроки (22–28 недель) для обследования и определения функционального состояния почек; при выявлении гипоксии или гипотрофии плода.

Схема комплексной терапии [2, 3]:

- восстановление уродинамики;
- антибактериальная терапия;
- инфузионная терапия;
- симптоматическая терапия, малые дозы салуретиков;
- при необходимости – эфферентные методы детоксикации;
- диагностика фетоплацентарной недостаточности;
- профилактика рецидивов и обострения заболевания.

НА ПЕРВУЮ | НА СЛЕДУЮЩУЮ | НА ПРЕДЫДУЩУЮ | К СОДЕРЖАНИЮ

Восстановление уродинамики верхних мочевых путей: позиционная терапия (коленно-локтевое положение, положение на «здоровом» боку); катетеризация мочеточника пораженной почки.

Антибактериальная терапия

Выбор антибактериального препарата для терапии ИМП у беременных, кроме обычных критериев, используемых при выборе антибиотикотерапии (доказанная эффективность, особенности фармакокинетики, высокая микробиологическая активность и др.), требует обязательного учета данных по безопасности препарата для плода [8, 13, 14]. Наиболее распространенными в мире ориентирами, определяющими возможность применения лекарственных средств при беременности, являются рекомендации, разработанные агентством США по контролю за лекарствами и пищевыми продуктами (FDA). Обычно назначаются пенициллины, цефалоспорины, макролиды, аминогликозиды, нитроимидазолы, нитрофураны. Длительность терапии: оптимально 10–14 дней (решается индивидуально). При назначении антибактериальных средств следует учитывать pH мочи: активность нитрофуранов, аминопенициллинов увеличивается в кислой среде; макролидов, аминогликозидов, цефалоспоринов – в щелочной.

Принципы проведения антибактериальной терапии при ИМП у беременных:

1. В начале заболевания проводят эмпирическую терапию до микробиологического определения микробного агента, затем лечение корригируют с учетом чувствительности к антибактериальному препарату (при неэффективности эмпирической терапии в течение 3–4 дней) – целевая терапия.
2. Антибактериальные средства эмпирической терапии в I триместре беременности – ингибиторозащищенные аминопенициллины.
3. Со II триместра для эмпирической терапии пиелонефрита применяются ингибиторозащищенные аминопенициллины и цефалоспорины.
4. Цефалоспорины.
5. Во II и в III триместрах в качестве целевой терапии при установленном возбудителе можно применять цефалоспорины II и III поколения, поскольку они обладают высокой активностью в отношении Escherichia coli. При назначении цефалоспоринов следует помнить о том, что увеличение группы (поколения) приводит не только к увеличению эффективности, но и токсичности. Цефалоспорины I поколения малоэффективны в отношении Escherichia coli.
6. Фторхинолоны, тетрациклины не применяются при беременности, сульфаниламиды противопоказаны в I и III триместрах, аминогликозиды применяются с осторожностью ввиду их ото- и нефротоксического действия.
7. При гипостенурии и снижении клиренса креатинина дозы препаратов должны быть снижены в 2–4 раза.
8. В послеродовом периоде, кроме вышеперечисленного, можно применять карбапенемы, фторхинолоны, монобактамы. При этом временно прекращается грудное вскармливание.
9. Путь введения: ступенчатая терапия до нормализации температуры тела парентерально, затем прием внутрь.

НА ПЕРВУЮ | НА СЛЕДУЮЩУЮ | НА ПРЕДЫДУЩУЮ | К СОДЕРЖАНИЮ

Фитотерапия ИМП у беременных

Применяются растительные средства: препараты артишока, толокнянка, брусничный лист, листья березы, плоды шиповника, кукурузные рыльца, плоды черемухи, ягоды земляники, рябины, семена тыквы, клюквенный морс.

Фетоплацентарная недостаточность часто сопровождает ИМП у беременных. В первые годы жизни детей, рожденных пациентками с фетоплацентарной недостаточностью (даже компенсированной, без задержки роста плода), вероятны нарушения их физического и умственного развития, а также повышена соматическая и инфекционная заболеваемость [6], поэтому необходима своевременная диагностика и коррекция данного осложнения беременности.

В стационаре применяется инфузионная, дезинтоксикационная, седативная, десенсибилизирующая терапия, витамины, спазмолитики и салуретические (дробно, малыми дозами) мочегонные препараты.

Родоразрешение беременных с пиелонефритом:

- предпочтительно через естественные родовые пути в обсервационном отделении роддома;
- широко используются спазмолитики и анальгетики;
- даже при наличии нефростомы возможны самопроизвольные роды;
- кесарево сечение допустимо только по строгим акушерским показаниям.

Досрочное родоразрешение показано при:

- сочетании пиелонефрита с тяжелыми формами гестоза;
- отсутствии эффекта от проводимого лечения;
- острой почечной недостаточности.

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Изучение влияния препарата Хофитол в комплексной терапии на динамику клинико-лабораторных показателей при пиелонефрите беременных, исходы родоразрешения и состояние плода.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В исследование были включены 29 беременных женщин с диагнозом «пиелонефрит беременных», получавших стационарное лечение в акушерском отделении УЗ «3-я городская клиническая больница им. Е.В. Клумова» г. Минска в период с 10.2019 по 11.2020 г. Пациенты разделены на 2 группы: 1-я группа получала консервативную терапию согласно клиническим протоколам Республики Беларусь и Хофитол (n=14), 2-я – только консервативную терапию по протоколам без назначения Хофитола (n=15).

Данные экспериментальных исследований были обработаны с использованием программного обеспечения MS Excel и Statistica 10.0 for Windows (StatSoft. Inc, США). Оценку достоверности разности сравниваемых величин проводили на основании величины критерия Стьюдента. Результаты представлены как среднее ± стандартная ошибка среднего (M±m). Статистически значимыми считали различия при $P<0,05$.

Пациентки поступили в сроке беременности от 21 до 38 недель (табл. 1) с диагнозом хронического пиелонефрита, обострение – 4 случая в 1-й группе и 4 во 2-й группе, гестационный пиелонефрит (2 и 6 случаев в группах соответственно), гестационный пиелонефрит и угрожающие преждевременные роды – 2 (1-я гр. и 2-я гр.),

НА ПЕРВУЮ | НА СЛЕДУЮЩУЮ | НА ПРЕДЫДУЩУЮ | К СОДЕРЖАНИЮ

внутренний стент левой почки (1-я гр.), стент правого мочеточника – 2 (1-я гр.), монохориальная диамниотическая двойня (1-я гр.), бессимптомная бактериурия – 1 (2-я гр.), острый обструктивный пиелонефрит – 1 (2-я гр.), хронический пиелонефрит и цистит – 1 (2-я гр.), ВГП (2-я гр.), анемия, гастрит, кольпит.

Описание эхоскопического обследования почек приведено в табл. 2. Критерии включения пациентов в исследование: наличие пиелонефрита беременных; исключения: наличие осложнений, требующих немедленного родоразрешения или срочной установки стента.

Все пациенты были разделены на 2 группы: 1-я – группа, получающая консервативную терапию пиелонефрита и Хофитол (n=14), и 2-я – группа, получающая консервативную терапию без назначения Хофитола (n=15). В качестве консервативной терапии в стационаре пациенты обеих групп получали антибиотики, препараты, улучшающие микроциркуляцию, при необходимости препараты железа согласно клиническим протоколам. Обе группы были сопоставимы по возрасту (26±2,3 года для 1-й группы и 28±1,9 года для 2-й), диагнозам и срокам беременности. Препарат выпускается для перорального применения (таблетки, содержащие 200 мг

Таблица 1
Основной диагноз при поступлении беременных в стационар и сопутствующие состояния
Table 1
Main diagnosis on pregnant women admission and concomitant conditions

Диагноз / срок беременности	Группа 1	Группа 2
Хронический пиелонефрит, обострение	4	4
Гестационный пиелонефрит	2	6
Гестационный пиелонефрит и угрожающие преждевременные роды	1	1
Внутренний стент левой почки	1	
Стент правого мочеточника	1	
Гестационный пиелонефрит монохориальная диамниотическая двойня	1	
Бессимптомная бактериурия	1	
Хронический пиелонефрит и цистит		1
Острый обструктивный пиелонефрит	1	
Стент правой почки и мочеточника		
Хронический пиелонефрит и ВГП		1
Хронический пиелонефрит и анемия	1	1
Хронический пиелонефрит и гастрит		1
Хронический пиелонефрит и кольпит	2	11
Беременность 37–38 недель	2	
Беременность 36 недель	1	3
Беременность 35 недель	1	4
Беременность 34 недели	1	3
Беременность 33 недели	1	3
Беременность 31–32 недели	3	
Беременность 30 недель	1	
беременность 28 недель	2	
Беременность 26 недель	1	1
Беременность 22 недели		1
Беременность 21–22 недели	1	

НА ПЕРВУЮ | НА СЛЕДУЮЩУЮ | НА ПРЕДЫДУЩУЮ | К СОДЕРЖАНИЮ

Таблица 2
Данные эхоскопического обследования почек при поступлении беременных в стационар и при выписке
Table 2
Renal echoscopic findings on pregnant women admission and discharge

Эхоскопическое обследование почек	Группа 1	Группа 2
Киста в паренхиме почки слева		
Уростаз справа	4	2
Уростаз слева	1	
Уростаз двусторонний	3	1
Гепатоспленомегалия	1	1
Ангиолипома	1	
Конкремент левой почки	1	
Конкремент правой почки		1
Стент правой почки и мочеточника		1
Состояние после стентирования		2
Каликоэктазия справа		1

активного вещества; раствор для приема внутрь 120 мл). Пациентки получали Хофитол по 2 таблетки 3 раза в день обычно на протяжении 2–3 недель. Курс лечения данным препаратом составил 2–3 недели. Проанализированы уровни креатинина и мочевины, а также другие показатели в биохимическом анализе крови до начала лечения и спустя 2–3 недели приема Хофитола, общего анализа крови, включая формулу, показатели бакпосева мочи и ее состава.

Ведение пациенток с пиелонефритом позволяет делать акцент на менее затратных методах терапии гестационной болезни почек и развитии профилактических направлений: раннем выявлении заболевания или угрозы развития почечной патологии; разработке методов прогнозирования, профилактики и лечения пиелонефрита (и возможного развития преэклампсии) на начальных и еще обратимых стадиях до момента перехода в тяжелую. При консервативном лечении ранних стадий пиелонефрита важной задачей является предотвращение образования токсических метаболитов. Препараты растительного происхождения, такие как Хофитол, обладающие мембранопротективными свойствами, приводят к улучшению системной и локальной терапии.

Лечение на ранних стадиях включает в себя: 1) диетотерапию с ограничением соли (при гиперфосфатемии), белков и жиров; 2) назначение препаратов, улучшающих микроциркуляцию и тем самым приводящих к снижению уровня азотемии (растительного происхождения – Хофитол, канефрон, а из группы теофиллина – пентоксифиллин); 3) стимуляцию викарных органов выделения (назначение сорбентов, гепатопротекторов); коррекцию нарушений кислотно-основного состояния, анемии и артериальной гипертензии [2, 3], антибактериальную терапию по показаниям.

Одним из препаратов, улучшающих микроциркуляцию и снижающих уровень азотемии, является Хофитол. Это растительное лекарственное средство, представляющее собой очищенный экстракт листьев артишока полевого. Клинические исследования препарата Хофитол демонстрируют многогранность его действия, обусловленного кафеолевой хинной кислотой и флавоноидами. Для нефрологов

НА ПЕРВУЮ | НА СЛЕДУЮЩУЮ | НА ПРЕДЫДУЩУЮ | К СОДЕРЖАНИЮ

наибольший интерес представляют флавоноиды, принимающие активное участие в белковом и азотистом обменах. Многими исследователями отмечено достоверное снижение содержания сывороточных мочевины и креатинина, а также суточной протеинурии у пациентов, принимающих Хофитол на додиализных стадиях ХБП. В современной статье Сукало А.В. и соавторов, опубликованной в журнале «Рецепт» (2019, том 22, № 4), описывающей лечение Хофитолом, продемонстрировано достоверное снижение уровней креатинина и мочевины у пациентов с хронической болезнью почек (ХБП) 2–3-й стадии, что свидетельствует о положительном влиянии на азотистый обмен, а также снижение уровня суточного белка в моче на фоне приема Хофитола, что дает возможность использования данного препарата с антипротеинурической целью. Е. Волошинова и соавт. (журнал «Врач», № 1, 2009) приводят аналогичные данные. У пациентов с гломерулонефритом и почечной недостаточностью применение препарата Хофитол приводило к значительному снижению азотемии и повышению уровня общего белка крови, а также снижению уровня протеинурии как при сохранной, так и при сниженной функции почек.

Таблица 3
Показатели состава крови у пациенток с пиелонефритом беременных в двух обследованных группах в начале и в конце курса лечения
Table 3
Blood values in pregnant patients with pyelonephritis in the two groups studied at the start and end of treatment

Показатели	Группа 1		Достоверность различий	Группа 2		Достоверность различий
	При поступлении	При выписке	p	При поступлении	При выписке	p
Общий белок	56,2±4,3	66,7±3,7	<0,05	59,6±5,2	63,5±4,6	>0,05
Общ. билирубин	13,7±2,1	10,4±1,9	<0,05	11,2±3,6	9,4±2,8	>0,05
Прямой	5,2±1,2	2,6±1,3	<0,05	4,2±1,6	3,3±1,4	>0,05
Непрямой	6,9±1,1	4,7±0,9	<0,05	5,1±1,7	6,8±1,4	>0,05
Креатинин	71,5±5,2	41,5±4,6	<0,01	66,2±6,8	54,6±6,4	>0,05
Мочевина	6,1±0,8	3,65±0,7	<0,05	4,9±0,9	4,4±0,8	>0,05
Глюкоза	4,5±0,6	4,3±0,5	>0,05	4,8±0,6	4,7±0,4	>0,05
Мочев. к-та	332,2±18,6	240,0±23,2	<0,01	368,5±22,4	345,2±31,6	>0,05
Амилаза	53,7±8,3	35,7±6,2	<0,05	48,8±8,2	43,2±9,1	>0,05
ЩФ	177,1±16,4	129,1±14,6	<0,01	202,5±19,3	203,7±17,4	>0,05
АЛТ	40,1±2,6	30,5±3,4	<0,05	55,0±4,8	46,2±5,1	>0,05
АСТ	78,1±4,4	33,4± 3,5	<0,01	69,7±5,6	47,4±6,8	<0,05
Гемоглобин	102,9±2,3	116,3±2,1	<0,05	90,5±4,2	106,8±3,1	<0,05
Эритроциты	3,5±0,8	3,5± 0,7	>0,05	3,3±0,6	3,2±0,7	>0,05
Лейкоциты	10,6±2,1	6,4±1,2	<0,05	13,7±2,4	9,2±2,8	>0,05
Палочк/яд	4±0,2	3±0,1	>0,05	5±0,4	4±0,4	>0,05
Сегмент/яд	70,1±2,8	67,9±4,1	>0,05	76,6±3,7	72,4±4,5	>0,05
Лимфоциты	21,7±1,6	23,7±1,8	>0,05	23,7±1,4	21,1±1,5	>0,05
Тромбоциты	169,1±14,7	209,2±12,6	<0,05	172,8±18,1	192,1±16,2	>0,05
СОЭ	27,4±2,7	15,4±3,5	<0,01	31,1±4,1	18, 6±4,2	<0,05

НА ПЕРВУЮ | НА СЛЕДУЮЩУЮ | НА ПРЕДЫДУЩУЮ | К СОДЕРЖАНИЮ

■ РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Для пациентов обеих групп при поступлении в стационар достоверно значимых различий в исходных уровнях анализируемых показателей не установлено ($p>0,05$). Уровни биохимических показателей в сыворотке крови, а также данные общего анализа крови для пациентов 1-й и 2-й групп на момент поступления и после курса лечения представлены в табл. 3.

Необходимо отметить, что показатели креатинина, мочевины, щелочной фосфатазы, билирубина, мочевой кислоты в сыворотке крови для пациентов 2-й группы, представленные в табл. 3, в течение курса лечения достоверно не изменились ($p>0,05$). В то же время у пациентов 1-й группы на фоне приема Хофитола отмечено достоверное снижение уровней сывороточных креатинина и мочевины, билирубина, ЩФ, амилазы, трансаминаз (АЛТ, АСТ). Также нормализовалась формула крови, снизилось число лейкоцитов, поднялся уровень гемоглобина, повысились значения тромбоцитов и практически достигли нормы.

Проанализированы суточная протеинурия, pH мочи, данные анализов мочи по Нечипоренко и Зимницкому до начала лечения и спустя 2–3 недели лечения. Обнаружено снижение уровня суточного белка в моче на фоне приема Хофитола, нормализация pH мочи, значительное снижение количества лейкоцитов и эритроцитов (цилиндры отсутствовали). При поступлении в посеве мочи были обнаружены Ent. Faecalis (10^4–10^7) у 6 беременных в обеих группах, Str. Intemedius (10^3) у 3 женщин, Str. Viridans (10^3) у одной пациентки во второй группе, E. Coli (10^3–10^6) у трех беременных. После выписки посевы мочи роста не дали.

■ ВЫВОДЫ

1. Использование препарата Хофитол в комплексной терапии пациентов с пиелонефритом беременных способствует достоверному снижению ряда повышенных показателей сыворотки крови (уровней креатинина и мочевины, трансаминаз, билирубина и его фракций, ЩФ), а также влияет на уменьшение лейкоцитоза с нормализацией формулы крови, повышение уровня гемоглобина и тромбоцитов при их снижении, что свидетельствует о положительном воздействии препарата на обменные процессы при почечной патологии.
2. Снижение уровня суточного белка в моче и нормализация показателей мочи на фоне приема Хофитола дает возможность использования данного препарата с антипротеинурической и противовоспалительной целью.
3. При применении Хофитола не наблюдались аллергические и другие побочные реакции, отмечалась хорошая переносимость. Противопоказаниями к приему Хофитола являются непроходимость желчевыводящих путей и тяжелая форма печеночной недостаточности.

■ СПРАВОЧНО

Хофитол представляет собой препарат растительного происхождения, приготовленный из очищенного экстракта сока свежих листьев артишока (Cynara scolymu), в виде таблеток и капель, обладающих системным действием с преимущественным прямым влиянием на печень и почки, применяемых в современной медицинской практике врачами многих специальностей. Особо надо отметить антиоксидантный

эффект Хофитола. Препарат способствует нормализации ферментов антиоксидантной защиты клетки, способствует активации дыхательных ферментов, стабилизации клеточных мембран и нормализации внутриклеточного синтеза холестерина и липидов. Все это защищает клеточные мембраны от повреждающих экзогенных факторов, т. е. оказывает цитопротекторное действие. Содержащиеся в Хофитоле аскорбиновая кислота, каротин, витамины B1 и B2, инулин способствуют нормализации обмена веществ в организме. Препарат способствует выведению из организма токсинов. Использование Хофитола в комплексном лечении хронической фетоплацентарной недостаточности у беременных с гестозом повышает эффективность проводимой терапии, улучшает состояние плода и новорожденного.

В последних зарубежных публикациях (Wioletta Biel и соавт., Biological Trace Element Research (2020) 194:589–595) приводятся результаты последних исследований экстракта листьев артишока, в которых указывается богатый минеральный состав растения, включающий высокий уровень макроэлементов (K, P, Ca, Mg, Na) и микроэлементов (Zn, Fe, Mn, Cr, Pb, Cd, Ni) в совокупности с антиоксидантными свойствами. Благодаря своему богатому базовому составу и высокому уровню антиоксидантов экстракт листьев Cynara scolymus, вероятно, может использоваться для профилактики хронических неинфекционных заболеваний, а именно тех, которые возникают в результате окислительного повреждения.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Kulakov V.I., Strachunskiy L.S., Ailamazyan E.K., Krasnopolskiy V.I. Antibiotic therapy for urinary tract infections in pregnant women. Guidelines of the Ministry of Health of the Russian Federation, NC AHP RAMS. M., 2004. (in Russian)
2. Nikolskaya I.G., Budykina T.S., Sinyakova L.A., Vetchinnikova O.N. Urinary tract infections in pregnancy. *Effective pharmacotherapy. Obstetrics and gynecology*. 2014; 3 (35): 34–48. (in Russian)
3. Peresada O.A. Urinary tract infections in pregnant women: modern approaches to diagnosis and treatment. *Medical news*, 2021; 8: 13–20. (in Russian)
4. Emelyanova A.I., Gurtovoy B.L., Pogorelova A.B. et al. Principles of diagnosis and therapy (formulary system) of urinary tract infection in pregnant and postpartum women. *Obstetrics and gynecology*. 2013; 3: 3–9. (in Russian)
5. Radzinskiy V.E. Obstetric aggression. M., 2011; 688 p. (in Russian)
6. Styazhkina S.N., Chernenkova M.L., Nabiullina A.A et al. Acute gestational pyelonephritis, etiopathogenetic aspects, diagnosis and treatment (review article). *Problems of modern science and education,* 2015; 6 (36): 201–204. (in Russian)
7. Logutovoy L.S. (ed.) Management tactics for pregnant women with chronic kidney disease and bacteriuria: a guide for physicians. M., 2012. (in Russian)
8. Pitera Rubina, Margaret Remsey (ed.) Pharmacotherapy in pregnancy. M.: GAOTAR-Media, 2010, 296 p. (in Russian)
9. Shehtman M.M. Guidelines for extragenital pathology in pregnant women. M.: Triada-X, 2005, 816 p. (in Russian)
10. Grabe M., Bartoletti R., Bjerklund-Johansen T.E. Guidelines on Urological infections. European Association of Urology, 2015. Available at: www.uroweb.org
11. Kazemier B., Koningstein F.N., Schneeberger C. et al. Maternal and neonatal consequences of treated and untreated asymptomatic bacteriuria in pregnancy: a prospective cohort study with an embedded randomised controlled trial. *Lancet Infect Dis*. 2015 Nov;15(11):1324–33.
12. Smaill F., Vazquez J.C. Antibiotics for asymptomatic bacteriuria in pregnancy. *Cochrane Database Syst Rev.* 2007 Apr 18; (2): CD 000490.
13. Vazquez J.C., Villar J. Treatments for symptomatic urinary tract infections during pregnancy. *Cochrane Database Syst Rev.* 2000; (3): CD 002256.
14. Millar L.K., Wing D.A., Paul R.H. et al. Outpatient treatment of pyelonephritis in pregnancy: a randomized controlled trial. *Obstet Gynecol.* 1995 Oct; 86 (4 Pt 1): 560–4.

DOI: https://doi.org/10.34883/PI.2022.12.1.015

Гутикова Л.В.[1] ✉, Давиде Карати[2]
[1] Гродненский государственный медицинский университет, Гродно, Беларусь
[2] Экуберг Фарма, Мартано, Италия

Рациональная терапия бактериального вагиноза у беременных перед родами для снижения частоты родового травматизма

Конфликт интересов: не заявлен.

Подана: 21.01.2022
Принята: 31.01.2022
Контакты: klam4@mail.ru

Резюме

Бактериальный вагиноз у беременных может привести к развитию хориоамнионита, послеродового эндометрита, воспалительных процессов половых органов, преждевременных родов и рождению детей с низкой массой тела. Данное исследование ставило целью оценить эффективность и безопасность коррекции бактериального вагиноза у беременных перед родами с применением вагинальных свечей Dermoxen bactor, а также изучить частоту и структуру родового травматизма у этих женщин.

Обследованы 30 беременных женщин с верифицированным диагнозом бактериального вагиноза при сроке беременности 34–37 недель. Для постановки диагноза бактериального вагиноза применяли критерии Амселя: наличие гомогенных светлых выделений из половых путей, pH влагалищного содержимого >4,5, обнаружение в мазках, окрашенных по Граму, ключевых клеток. Участницам исследования назначался препарат Dermoxen bactor по 1 вагинальному суппозиторию 1 раз в сутки в течение 7 дней.

После проведенного лечения патологические выделения из половых путей отсутствовали у всех беременных. Неприятный запах, зуд, жжение во влагалище не отмечала ни одна пациентка. Дискомфорт во влагалище также отсутствовал в 100% случаев ($p<0,05$).

Ни у одной из пациенток, включенных в исследование, не отмечены нежелательные явления, поэтому ни одна из них не прервала курс лечения.

Результаты pH-метрии свидетельствовали о восстановлении физиологических показателей у обследованных женщин, так как при повторном исследовании у всех женщин pH был менее 4,5 ($p<0,05$). Повторно признаков бактериального вагиноза в виде ключевых клеток при микроскопии влагалищного мазка после терапии обнаружено не было.

Случаев перинатальной смертности и манифестной инфекции у новорожденных не было. Анализ историй родов показал, что количество разрывов шейки матки и выполненных эпизиотомий достоверно снизилось ($p<0,05$). Так, только у одной родильницы выполнена эпизиотомия (4%) и у одной выявлен разрыв шейки матки (4%). Частота разрывов стенок влагалища составила 16% у участниц обследованной группы, что на 17% меньше, чем в среднем в популяции ($p<0,05$). У 1 пациентки был разрыв промежности.

Результаты проведенного клинического наблюдательного исследования свидетельствуют о высокой эффективности комбинированного препарата Dermoxen bactor в лечении бактериального вагиноза у беременных перед родами.
Ключевые слова: беременность, бактериальный вагиноз, лечение, Dermoxen bactor

Gutikova L.[1] ✉, Davide Carati[2]
[1] Grodno State Medical University, Grodno, Belarus
[2] Ekuberg Pharma, Martano, Italy

Rational Therapy of Bacterial Vaginosis in Pregnant Women before Childbirth to Reduce of the Frequency of Birth Injuries

Conflict of interest: nothing to declare.

Submitted: 21.01.2022
Accepted: 31.01.2022
Contacts: klam4@mail.ru

Abstract

Bacterial vaginosis in pregnant women can lead to the development of chorioamnionitis, postpartum endometritis, inflammatory processes of the genitals, premature birth and the birth of children with low body weight. This study aimed to evaluate the effectiveness and safety of correction of bacterial vaginosis in pregnant women before childbirth with the use of Dermoxen bactor vaginal suppositories, as well as to study the frequency and structure of birth injuries in these women.
30 pregnant women with a verified diagnosis of bacterial vaginosis at a gestation period of 34–37 weeks were examined. To diagnose bacterial vaginosis Amsel criteria were used: the presence of homogeneous light secretions from the genital tract, the pH of the vaginal contents >4.5, the detection of key cells in gram-stained smears. The study participants were prescribed the medicine Dermoxen bactor for 1 vaginal suppository 1 time a day for 7 days.
After the treatment, pathological discharge from the genital tract.
Keywords: pregnancy, bacterial vaginosis, treatment, Dermoxen bactor

■ ВВЕДЕНИЕ

На современном этапе большую клиническую значимость приобрела проблема смешанных бактериальных инфекций влагалища. Общепризнана высокая социально-биологическая значимость этих инфекций, последствия которых негативно отражаются на менструальной, репродуктивной функции и в целом на качестве жизни женщины. Отмечен рост числа инфекционных заболеваний влагалища, в том числе и бактериального вагиноза, частота которого колеблется от 12 до 64% в структуре воспалительных заболеваний женских половых органов [3, 6, 9].

Особенностью микрофлоры влагалища является ее изменчивость под действием различных факторов – как экзогенных, так и эндогенных. При этом распространение эндокринной патологии, растущая частота длительной антибиотикотерапии, противогрибковые средства, противовирусная терапия, применение гормональных методов контрацепции, внутриматочных спиралей, снижение местного иммунитета, проникновение условно-патогенных микроорганизмов во влагалище из желудочно-кишечного тракта – все это предрасполагает к заболеваниям нижних отделов половой системы и вызывает нарушения нормального микробиоценоза влагалища [1, 10, 11].

В гинекологической практике в 85–90% случаев пациенток с патологическими белями обнаруживают бактериальный вагиноз [2, 4, 8].

По данным многих авторов, бактериальный вагиноз является фактором риска, а иногда и одной из причин возникновения тяжелой патологии женских половых органов и осложнений беременности и родов. Так, исследования показали, что бактериальный вагиноз может привести к развитию хориоамнионита, послеродового эндометрита, воспалительных процессов половых органов, преждевременных родов и рождения детей с низкой массой тела и т. д. Важным представляется отметить, что в настоящее время основная роль в возникновении бактериального вагиноза отводится нарушениям микробиоценоза влагалища [1, 3, 5, 7].

Известно, что микроорганизмы, входящие в состав нормальной флоры женских половых путей, находятся между собой в различных взаимоотношениях и образуют определенное семейство – биоценоз. Влагалище и шейка матки – единая экосистема, анатомическое строение и функции которой поддерживают нормальный биоценоз и защищают от внедрения патогенной микрофлоры [12–14].

Среди представителей микробиоценоза влагалища ведущее место занимают лактобактерии (молочнокислые бактерии, лактобациллы, палочки Додерляйна) как аэробного, так и анаэробного происхождения, титр которых может достигать 10^8–10^{11} КОЕ/мл. Колонизируя слизистую влагалища, лактобациллы участвуют в формировании экологического барьера и обеспечивают тем самым резистентность вагинального биотопа [15].

Лактобактерии обладают высокой антагонистической способностью препятствовать размножению условно-патогенной флоры за счет:

- продукции молочной кислоты и перекиси водорода;
- продукции лизоцима и других гликолитических ферментов;
- стимуляции фагоцитарной активности нейтрофилов и макрофагов;
- стимуляции образования интерферонов и секреторных иммуноглобулинов [11].

Доказано также, что основными механизмами, обеспечивающими колонизационную резистентность вагинального биотопа, являются кислотообразование и продукция перекиси водорода. Известно, что pH вагинального содержимого в норме имеет кислую реакцию (3,8–4,5), которая определяется присутствием молочной кислоты – продукта метаболизма лактобактерий, образующегося в процессе деструкции гликогена вагинального эпителия [9].

Необходимо отметить, что после антибактериальной терапии, которая ликвидирует условно-патогенные микроорганизмы, условия для достаточно быстрого восстановления нормальной микрофлоры влагалища сами по себе не создаются. Беременность, протекающая в условиях аномального биоценоза, безоговорочно сопровождается высоким риском акушерских и перинатальных осложнений. Именно

НА ПЕРВУЮ | НА СЛЕДУЮЩУЮ | НА ПРЕДЫДУЩУЮ | К СОДЕРЖАНИЮ

поэтому необходимо использование любой обоснованной санации влагалища с восстановлением пула лактобактерий [16].

В силу низких адгезивных свойств лактобактерий достижение выраженной ацидофильной ориентации вагинальных микроорганизмов возможно лишь при соблюдении следующих условий: достаточное количество бифидо- и лактобактерий в кишечнике и отсутствие запоров [9, 13].

Известно несколько лекарственных средств, которые позволяют достаточно эффективно лечить дисбактериоз влагалища у беременных, основываясь на вышеназванных принципах. Мы посчитали целесообразным провести исследования доказательности такой терапии. Ограничение выбора медикаментозного лечения при беременности связано с высоким риском воздействия лекарственных средств на плод, поэтому мы выбрали для санации вагинальные свечи Dermoxen bactor, которые обладают защитным, восстанавливающим и успокаивающим действием, рекомендуются для устранения и профилактики симптомов вагиноза и бактериального и грибкового вагинита, в том числе у беременных во всех триместрах.

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Оценка эффективности и безопасности коррекции бактериального вагиноза у беременных перед родами с применением вагинальных свечей Dermoxen bactor, а также изучение частоты и структуры родового травматизма у этих женщин.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Обследованы 30 беременных женщин с верифицированным диагнозом бактериального вагиноза при сроке беременности 34–37 недель.

Дизайн исследования включал ретроспективную часть для оценки частоты травм мягких тканей родовых путей в популяции родивших женщин и проспективную часть.

Все пациентки обследовались в условиях родильного стационара.

Показаниями к госпитализации были гестационная артериальная гипертензия, угроза преждевременных родов, холестаз беременных, крупный плод, рубец на матке после операций кесарева сечения, состояние после ЭКО, двойня.

Все беременные, поступавшие в стационар, обследовались в соответствии с общепринятыми стандартами, в частности всем проводилась микроскопия влагалищного мазка.

Для постановки диагноза бактериального вагиноза применяли критерии Амселя: наличие гомогенных светлых выделений из половых путей, pH влагалищного содержимого >4,5, обнаружение в мазках, окрашенных по Граму, ключевых клеток.

Критерии включения: беременность 34–37 недель, диагностированный бактериальный вагиноз по трем критериям Амселя, информированное согласие пациентки на участие в исследовании.

Критерии исключения: сроки беременности менее 34 или более 37 недель, выявленные по результатам микроскопии влагалищного мазка инфекции, передаваемые половым путем, признаки острого воспалительного процесса влагалища, отказ женщины от участия в исследовании.

Участницам исследования назначался препарат Dermoxen bactor по 1 вагинальному суппозиторию 1 раз в сутки в течение 7 дней.

НА ПЕРВУЮ | НА СЛЕДУЮЩУЮ | НА ПРЕДЫДУЩУЮ | К СОДЕРЖАНИЮ

Состав вагинальных свечей Dermoxen bactor: гиалуроновая кислота (соль натрия), витамин Е, экстракт алоэ (Aloe vera), хлоргексидин дигидрохлорид, молочная кислота, полусинтетические глицериды. Вагинальные свечи Dermoxen bactor рекомендуются в качестве дополнительной терапии и профилактики вагиноза, бактериального вагинита, а также в случае вагинита грибкового происхождения. Препарат также рекомендован для использования в случае повторного возникновения вагинита и вагиноза, для снятия зуда, жжения и устранения неприятных запахов, для восстановления экосистемы влагалища, а также при диабете и/или стрессе, для профилактики инфекций после хирургических процедур.

Оценка эффективности терапии проводилась на основании клинических и лабораторных показателей после окончания курса. Безопасность препарата оценивалась на основании данных о наличии и выраженности нежелательных реакций у пациенток в процессе и после лечения, а также о состоянии новорожденных в неонатальном периоде из историй развития новорожденных.

Характер родового травматизма, в том числе травм мягких тканей родового канала, определяли по данным историй родов пациенток, входивших в группу исследования.

Полученные данные статистически обрабатывали с помощью пакета программ Statistica 12.0. Все используемые в работе методы были стандартизированы в рамках GCP (Международный стандарт этических норм и качества научных исследований) и выполнялись строго в соответствии с протоколом исследования.

■ РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Возраст обследованных находился в пределах от 21 года до 39 лет и составил в среднем 28,1±5,4 года. Первые роды предстояли 8 (26,7%) женщинам, 22 (73,3%) были повторнобеременными.

Из всех пациенток не имели гинекологических заболеваний в анамнезе только 7 (23,3%).

Обращало на себя внимание то, что у большинства повторнобеременных в анамнезе были только одни роды, двое родов – у 3, трое и четверо родов имели по 1 женщине. В то же время у 5 женщин (16,7%) в анамнезе были самопроизвольные прерывания беременности, у 2 (6,7%) – два выкидыша, у 2 (6,7%) – преждевременные роды. Медицинские аборты были в анамнезе 7 (23,3%) участниц. Бесплодием ранее страдали 4 пациентки, у 2 из них беременность наступила в программе ЭКО.

Большинство пациенток (n=26, 86,7%) предъявляли жалобы на обильные выделения из половых путей, а также зуд, жжение и дискомфорт во влагалище. Однако 4 беременные (3,3%) жалоб не предъявляли, и диагноз бактериального вагиноза был выявлен по данным гинекологического осмотра и микроскопии влагалищного мазка.

Такие проявления, как обильные выделения с неприятным запахом, отметили 16 (53,3%) женщин, дискомфорт во влагалище – 3 (10 %), зуд во влагалище – 4 (13,3%), жжение во влагалище – 2 (6,7%). Несмотря на тот факт, что зуд и жжение во влагалище не являются характерными проявлениями бактериального вагиноза, у этих пациенток не выявлены при осмотре воспалительные изменения стенки влагалища, во влагалищном мазке количество лейкоцитов было менее 10 и обнаружены ключевые клетки, что позволило нам включить их в группу исследования. Впервые за беременность бактериальный вагиноз диагностирован у 19 (63,3%) участниц.

НА ПЕРВУЮ | НА СЛЕДУЮЩУЮ | НА ПРЕДЫДУЩУЮ | К СОДЕРЖАНИЮ

После проведенного лечения повторно проводились оценка клинических проявлений заболевания, определение pH и исследование влагалищного мазка.

Так, по нашим данным, после проведенного лечения патологические выделения из половых путей отсутствовали у всех беременных. Неприятный запах, зуд, жжение во влагалище не отмечала ни одна пациентка. Дискомфорт во влагалище также отсутствовал в 100% случаев ($p<0,05$).

Ни у одной из пациенток, включенных в исследование, не отмечены нежелательные явления, поэтому ни одна из них не прервала курс лечения.

Результаты pH-метрии свидетельствовали о восстановлении физиологических показателей у обследованных женщин, так как при повторном исследовании у всех женщин pH был менее 4,5 ($p<0,05$). Повторно признаков бактериального вагиноза в виде ключевых клеток при микроскопии влагалищного мазка после терапии обнаружено не было.

На втором этапе исследования проводилась оценка исходов беременности для матери и новорожденного по данным документации родильного стационара. Случаев перинатальной смертности и манифестной инфекции у новорожденных не было.

Родоразрешены путем кесарева сечения 5 (16,7%) беременных. Показаниями к операции стали клинически узкий таз, дискоординированная родовая деятельность, тазовое предлежание плода, ЭКО. Таким образом, характер родового травматизма возможно было оценить у 25 пациенток.

Полученные результаты мы сопоставили с данными ретроспективного анализа историй родов за последние 3 года нашего родильного стационара г. Гродно (учреждение здравоохранения «Гродненский областной клинический перинатальный центр»), которые указывают на то, что каждые третьи роды через естественные родовые пути (33%) сопровождаются разрывом стенок влагалища или половых губ, частота разрывов шейки матки составляет 9,3%, разрывов промежности – 7,2%, эпизиотомий – 19,7%.

Согласно нашим ретроспективным данным, бактериальный вагиноз обнаруживается у 70% родильниц, дети которых рождаются с признаками внутриутробной инфекции. Риск преждевременных родов и преждевременного излития околоплодных вод у женщин с бактериальным вагинозом возрастает в 2,6–3,5 раза. Послеродовые гнойно-воспалительные осложнения у родильниц с бактериальным вагинозом возникают в 3,5–5,8 раза чаще ($p<0,05$).

Наши исследования согласуются с данными литературы, указывающими, что в 82% случаев эта патология обусловлена инфицированием последа, установленным при патоморфологическом исследовании фетоплацентарного материала. Авторы доказали, что восходящий путь инфицирования регистрируется в 66%, гематогенный путь – в 16% с доминированием условно-патогенных бактерий [3, 5].

Ряд исследований демонстрирует, что именно условно-патогенная микрофлора приводит к угнетению роста и жизнедеятельности влагалищных лактобактерий. Так, некоторые виды условно-патогенных бактерий выделяют фосфолипазы, сходные по строению с фосфолипазами амниональной эпителия, и являются триггерами родовой деятельности. Анаэробные бактерии в свою очередь синтезируют ферменты-аминопептидазы, которые расщепляют пептиды до аминокислот, а затем до аминов, которые обуславливают характерный для бактериального вагиноза рыбный запах. Кроме того, амины способствуют еще большему сдвигу pH в щелочную сторону [7].

Другие авторы при культуральных исследованиях выявили резкое снижение количества и качества лактобацилл до 10–15% во влагалищном биотопе, что, по их мнению, и определило дальнейшее инфицирование и самопроизвольное прерывание беременности у женщин с бактериальным вагинозом [8].

Проведенный нами анализ историй родов пациенток, включенных в исследование, показал, что количество разрывов шейки матки и выполненных эпизиотомий достоверно снизилось ($p<0,05$). Так, только у одной родильницы выполнена эпизиотомия (4%) и у одной выявлен разрыв шейки матки (4%). Частота разрывов стенок влагалища составила 16% у участниц обследованной группы, что на 17% меньше, чем в среднем в популяции. У 1 (4%) пациентки был разрыв промежности.

Следует особенно отметить отсутствие тяжелых травм мягких тканей родовых путей у женщин, получавших Dermoxen bactor перед родами, таких как разрыв шейки матки 3-й степени, гематома влагалища, разрыв промежности 3-й степени, которые в большинстве случаев исключают родоразрешение через естественные родовые пути при последующих родах.

Таким образом, полученные данные свидетельствуют о значимой тенденции к снижению распространенности и тяжести травм мягких тканей родового канала.

На основании проведенного исследования мы полагаем, что для санации дисбиотических процессов у беременных более уместны антисептики, так как:

- они обладают широким спектром действия;
- к антисептикам реже развивается резистентность;
- у антисептиков меньше побочных эффектов, чем у антибиотиков;
- антисептики можно применять у женщин с экстрагенитальной патологией (минимальный резорбтивный эффект) и при беременности.

Данным свойством обладает хлоргексидин, входящий в состав препарата Dermoxen bactor. Молочная кислота в составе препарата дает позитивный эффект в виде окисления среды влагалища. Кроме этого, гиалуроновая кислота в составе препарата создает защитную пленку на слизистой оболочке влагалища, глубоко абсорбируется и приобретает протективную способность. Витамин Е обладает антиоксидантным, противовоспалительным и иммуностимулирующим действием, способствующим восстановлению слизистой влагалища. Следует особенно отметить наличие в Dermoxen bactor растительных полисахаридов алоэ вера, которые обладают пребиотическим действием, способствующим поддержанию и восстановлению баланса микрофлоры влагалища.

■ ВЫВОДЫ

1. Бактериальный вагиноз у беременной женщины – патологическое состояние, требующее терапии, так как условно-патогенная микрофлора может быть причиной восходящего инфицирования и самопроизвольного прерывания на любом сроке беременности.
2. Результаты проведенного клинического наблюдательного исследования свидетельствуют о высокой эффективности комбинированного препарата Dermoxen bactor в лечении бактериального вагиноза у беременных перед родами. Отмечены отсутствие нежелательных явлений, а также хорошая переносимость препарата. Dermoxen bactor безопасен для плода, разрешен к использованию при беременности на любых сроках.

НА ПЕРВУЮ | НА СЛЕДУЮЩУЮ | НА ПРЕДЫДУЩУЮ | К СОДЕРЖАНИЮ

3. Входящие в состав препарата Dermoxen bactor хлоргексидин и молочная кислота способствуют нормализации влагалищного биотопа и восстановлению защитного барьера слизистой у беременных, а высокомолекулярная гиалуроновая кислота и экстракт алоэ вера оказывают регенерирующее и восстанавливающее действие на слизистую оболочку влагалища, что приводит к снижению частоты травм мягких тканей родового канала и обеспечивает преимущества данного препарата перед другими средствами, используемыми для лечения дисбиотических процессов влагалища у беременных.
4. Dermoxen bactor является препаратом выбора для терапии бактериального вагиноза у беременных перед родами и может быть рекомендован к широкому применению в практической работе врача – акушера-гинеколога.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Tatarova N., Petrova S., Sokhadze Kh. The role of opportunistic microflora in the development of pre-term delivery and late abortions. *Medical Herald of the South of Russia.* 2011;2:106–108. (In Russian).
2. Schoeman J., Steyn P.S., Odendaal H.J., Grové D. Bacterial vaginosis diagnosed at the first antenatal visit better predicts preterm labour than diagnosis later in pregnancy. *J. Obstet. Gynaecol.* 2005;25(8):751–3. DOI: 10.1080/01443610500314660.
3. Klebanoff M.A., Hillier S.L., Nugent R.P. Is bacterial vaginosis a stronger risk factor for preterm birth when it is diagnosed earlier in gestation? *Am. J. Obstet. Gynecol.* 2005;192(2):470-7. DOI: 10.1016/j.ajog.2004.07.017.
4. *UK National guideline for the management of bacterial vaginosis.* 2012. Available at: https://www.bashh.org/documents/4413.pdf.
5. Leitich H., Kiss H. Asymptomatic bacterial vaginosis and intermediate flora as risk factors for adverse pregnancy outcome. *Best Pract. Res. Clin. Obstet. Gynaecol.* 2007;21(3):375–90. DOI: 10.1016/j.bpobgyn.2006.12.005.
6. Bohbot J.M., Vicaut E., Fagnen D., Brauman M. Treatment of bacterial vaginosis: a multicenter, double-blind, double-dummy, randomised phase III study comparing secnidazole and metronidazole. *Infect. Dis. Obstet. Gynecol.* 2010;2010:705692. DOI: 10.1155/2010/705692.
7. Thinkhamrop J., Hofmeyr G.J., Adetoro O., Lumbiganon P., Ota E. Antibiotic prophylaxis during the second and third trimester to reduce adverse pregnancy outcomes and morbidity. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2015;(6):CD002250. DOI: 10.1002/14651858.
8. Klebanoff M.A., Hauth J.C., MacPherson C.A. Time course of the regression of asymptomatic bacterial vaginosis in pregnancy with and without treatment. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 2004;190(2):363–70. DOI: 10.1016/j.ajog.2003.08.020.
9. Hoffmann J., Akira S. Innate immunity. *Curr. Opin. Immunol.* 2013;25(1):1–3. DOI: 10.1016/j.coi.2013.01.008.
10. Jones J.D., Vance R.E., Dangl J.L. Intracellular innate immune surveillance devices in plants and animals. *Science.* 2016;354(6316):aaf6395. DOI: 10.1126/science.aaf6395.
11. Medzhitov R. Pattern recognition theory and the launch of modern innate immunity. *J. Immunol.* 2013;191(9):4473–4. DOI: 10.4049/jimmunol.1302427.
12. Doss M., White M.R., Tecle T., Hartshorn K.L. Human defensins and LL-37 in mucosal immunity. *J. Leukoc. Biol.* 2010;87(1):79–92. DOI: 10.1189/jlb.0609382.
13. Steinstraesser L., Kraneburg U., Jacobsen F., Al-Benna S. Host defense peptides and their antimicrobial-immunomodulatory duality. *Immunobiology.* 2011;216(3):322–33. DOI: 10.1016/j.imbio.2010.07.003.
14. Chu H., Pazgier M., Jung G. Human α-defensin 6 promotes mucosal innate immunity through self-assembled peptide nanonets. *Science.* 2012;337(6093):477–81. DOI: 10.1126/science.1218831.
15. Torow N., Hornef M.W. The neonatal window of opportunity: setting the stage for life-long host-microbial interaction and immune homeostasis. *J. Immunol.* 2017;198(2):557–63. DOI: 10.4049/jimmunol.1601253.
16. Dobrokhotova Y., Borovkova E., Zaidieva Z., Stepanyants I. Innate immunity and vaginal microbiota in pregnant women with bacterial vaginosis in the first trimester. *Obstetrics and Gynecology (Moscow).* 2019;9:126–34. DOI: 10.18565/aig.2019.9.126-134. (In Russian).

НА ПЕРВУЮ | НА СЛЕДУЮЩУЮ | НА ПРЕДЫДУЩУЮ | К СОДЕРЖАНИЮ

DOI: https://doi.org/10.34883/PI.2022.12.1.016

Грудницкая Е.Н.[1] ✉, Поддубный А.А.[2], Порфенович Н.В.[3]
[1] Белорусская медицинская академия последипломного образования, Минск, Беларусь
[2] Республиканский клинический медицинский центр Управления делами Президента РБ, Минск, Беларусь
[3] Логойская центральная районная больница, Логойск, Беларусь

Префемин – эффективное негормональное лечение менструальной дисфункции

Подана: 21.01.2022
Принята: 31.01.2022
Контакты: grudnickaja@mail.ru

Резюме

В статье проанализированы причины увеличения количества менструальных циклов у современных женщин. Отмечено высокое (до 60%) количество женщин, страдающих от синдрома предменструального напряжения различной степени интенсивности. Описаны уровни регуляции менструального цикла и его нарушения в различные возрастные периоды жизни женщины. Рассматриваются возможности негормональной терапии лекарственным средством Префемин на основе экстракта плодов Vitex agnus castus Ze 440, которое продемонстрировало эффективное дозозависимое влияние на менструальную дисфункцию, предменструальные симптомы и мастодинию.
Ключевые слова: синдром предменструального напряжения, мастодиния, экстракт плодов Vitex agnus castus Ze 440

Grudnitskaya E.[1] ✉, Poddubny A.[2], Porfenovich N.[3]
[1] Belarusian Medical Academy of Postgraduate Education, Minsk, Belarus
[2] Republican Clinical Medical Center of the Administration of the President of the Republic of Belarus, Minsk, Belarus
[3] Logoisk Central District Hospital, Logoisk, Belarus

Prefemin is an Effective Non-Hormonal Treatment of Menstrual Dysfunction

Submitted: 21.01.2022
Accepted: 31.01.2022
Contacts: grudnickaja@mail.ru

Abstract

The article analyzes the reasons for the increase in the number of menstrual cycles in modern women. A high (up to 60%) number of women suffering from premenstrual tension syndrome of varying degrees of intensity was noted. The levels of regulation of the

НА ПЕРВУЮ | НА СЛЕДУЮЩУЮ | НА ПРЕДЫДУЩУЮ | К СОДЕРЖАНИЮ

menstrual cycle and its disorders in different age periods of a woman's life are described. The possibilities of non-hormonal therapy with a drug Prefemin based on Vitex agnus castus Ze 440 fruit extract, which has demonstrated an effective dose-dependent effect on menstrual dysfunction, premenstrual symptoms and mastodynia, are considered.
Keywords: premenstrual tension syndrome, mastodynia, Vitex agnus castus Ze 440 fruit extract

■ ВВЕДЕНИЕ

Менструальный цикл сопровождает женщину от полового созревания до менопаузы. Этот период длится около 40 лет, так как в популяции славянских женщин средний возраст менархе составляет 12 лет, средний возраст менопаузы – 51 год [1]. У современных женщин количество менструальных циклов возросло в 3 раза по сравнению с таковыми у женщин начала XX века. За столетний период увеличение числа менструальных циклов произошло вследствие уменьшения среднего количества родов с 8–10 до 1–2, укорочения периода физиологической аменореи, связанной с вынашиванием беременности и лактацией [2]. Возрастание частоты менструальных циклов в жизни современной женщины привело к повышению количества нарушений менструального цикла, происходящих по разным причинам. Биологическая роль женщины заключается в воспроизводстве потомства, то есть женщина должна быть беременной. Менструальная цикличность природой предусмотрена для подготовки к беременности от менархе до менопаузы. Естественный биологический план для современных женщин зачастую сложно выполним. Приоритетом выступают карьера, социальный статус, материальное благополучие, что приводит к позднему деторождению, причем женщины ограничиваются одним ребенком. В сложившихся обстоятельствах происходящие ежемесячные многочисленные овуляции вызывают существенную нагрузку на яичники, разбалансируют гормональную регуляцию циклических процессов в репродуктивной системе. В XXI веке нарушения менструального цикла относят к одной из распространенных гинекологических патологий.

Менструальный цикл и его регуляция

Причины нарушений менструального цикла (НМЦ) могут быть связаны с изменениями в регуляции гипоталамо-гипофизарно-яичниковой системы либо с заболеваниями органов репродуктивной системы. Нарушения регуляции гипоталамо-гипофизарно-яичниковой системы чаще происходят в подростковом и перименопаузальном периодах, во время формирования и окончания менструального цикла. Эти периоды связаны с несовершенством механизмов гормональной регуляции при становлении репродуктивной функции и с менструальной дисфункцией, связанной с утратой фолликулов в яичниках и окончанием их работы. Заболевания органов репродуктивной системы могут встречаться в различном возрасте, но в периоде расцвета фертильности обнаруживаются чаще и, зачастую, приводят к нарушениям менструального цикла.

Существует множество причин нарушений менструального цикла, и необходимо установить фактическую, прежде чем рекомендовать пациентке лечение. «Нарушения менструального цикла» – это не заболевание, а признак того, что произошел

НА ПЕРВУЮ | НА СЛЕДУЮЩУЮ | НА ПРЕДЫДУЩУЮ | К СОДЕРЖАНИЮ

какой-то сбой в работе репродуктивной системы. Нерегулярный менструальный цикл, снижение качества жизни вследствие предменструального синдрома, дисменорея, мастодиния, отсутствующие или обильные менструации – все это очевидные последствия расстройств менструации вследствие заболеваний, проявляющихся нарушениями менструального цикла.

Менструальный цикл (лат. «menstrualis» – месячный) – физиологический процесс в женском организме, характеризующийся циклическими изменениями в системе нейрогуморальной регуляции, яичниках и гормонально зависимых органах половой системы, что сопровождается колебаниями функционального состояния нервной, эндокринной, сердечно-сосудистой и других систем организма. Нормальный менструальный цикл является результатом нейрогормональных взаимоотношений между центральной нервной системой, гипоталамусом, гипофизом, яичниками и маткой. Регулярный менструальный цикл устанавливается в течение года после первой менструации. Наступление менопаузы ретроспективно определяется после 12 месяцев аменореи. Эксперты Международной федерации акушеров-гинекологов (International federation of gynecology and obstetrics, FIGO) считают, что колебания менструального цикла в норме происходят от 24 до 38 суток при длительности менструального кровотечения в пределах 8 суток [3]. В норме менструации должны быть безболезненными.

Овариально-менструальный цикл в женском организме является эндокринно-зависимым процессом, а его расстройства напрямую связаны с дисгормональными нарушениями. Они могут первично возникать на разных уровнях регуляции репродуктивной системы. При нарушениях в центральной системе регуляции в патологический процесс могут вовлекаться корковые, гипоталамические и гипофизарные структуры. Нарушения, возникающие в периферических органах, могут быть яичникового и маточного генеза. Кроме того, дисфункция других желез внутренней секреции, таких как надпочечники, щитовидная железа, также могут приводить к нарушениям менструального цикла. Исходом расстройств в перечисленных структурах будет нарушение процесса секреции ключевых биологически активных веществ и дезорганизации обратной связи между периферическими органами и центральными структурами регуляции репродуктивной системы. Дисфункция на любом уровне регуляции приводит к изменению работы яичников даже при отсутствии в них структурных аномалий, дисбалансу эстрогена и прогестерона, от которых зависит цикличность функционирования эндометрия, изменению характера и регулярности менструаций.

Синдром предменструального напряжения

Одним из частых заболеваний женщин с возраста менархе до перименопаузы является синдром предменструального напряжения (код по МКБ-10 N94.3). Считается, что во всем мире более 20% всех женщин детородного возраста страдают от тяжелой формы предменструального синдрома (ПМС), который значительно ухудшает их самочувствие, а около 60% женщин имеют проявления хотя бы одного симптома ПМС [4]. Частота ПМС увеличивается с возрастом. Так, в пубертатном периоде около 20% молодых девушек жалуются на симптомы предменструального синдрома, в репродуктивном периоде – около 45%, к возрасту перименопаузы их количество возрастает до 55% [5].

Точная причина развития синдрома предменструального напряжения неизвестна. В патогенезе данной патологии играют роль многие факторы. Возникновение ПМС исследователи объясняют функциональными нарушениями в центральной нервной системе в результате воздействия неблагоприятных факторов на фоне врожденной или приобретенной лабильности гипоталамо-гипофизарной системы, снижением уровня эндогенных пептидов в коре головного мозга, нарушением центральной и периферической регуляции репродуктивной системы, повышением уровня пролактина, дисбалансом эстрогенов и прогестерона, нарушениями водно-солевого обмена, обмена кальция [4, 5].

Предменструальный синдром – комплекс психических и соматических симптомов, появляющихся за несколько дней до наступления менструации и исчезающих вскоре после ее начала. Различают более 200 симптомов ПМС, имеющих различную интенсивность, частоту и продолжительность, так как это комплексное и сложное заболевание. Наиболее тяжелая форма проявления ПМС – предменструальный дисфорический синдром, включающий в себя психические симптомы [6]. Интенсивность симптомов ПМС имеет нарастающий характер и достигает своего пика перед менструацией. Продолжительность патологического состояния варьирует от нескольких дней до двух недель, снижая трудоспособность и социальную активность женщин. Бессимптомный интервал длится от окончания менструального цикла вплоть до следующей овуляции, после которой симптомы вновь нарастают [5].

Наиболее распространенные симптомы ПМС – напряжение и/или болезненность в груди, вздутие живота, спазмы или боль в животе, раздражительность, перепады настроения, гнев, головная боль, суставные и мышечные боли. Эти симптомы становятся более интенсивными при нерегулярном менструальном цикле, когда колебания от самого короткого до самого длинного цикла составляют ≥8–10 дням, то есть слишком длинный или слишком короткий менструальный цикл [7].

Применение лекарственных средств на основе химически синтезированных действующих веществ имеет определенные опасения ввиду нежелательных побочных эффектов, а также возрастные ограничения. В этой связи растительные лекарственные средства являются эффективной, безопасной, хорошо переносимой альтернативой для терапии ПМС. С древних времен известны лечебные свойства плодов прутняка обыкновенного (Vitex agnus castus) – его экстракт Ze 440 был первым, который утвержден Европейским агентством по медикаментам (EMA) как препарат для «широкого медицинского применения» для лечения предменструального синдрома [8]. Лекарственное средство Префемин, британской компании Амакса доступно в виде таблеток с пленочным покрытием, содержащих 20 мг нативного экстракта Ze 440. Препараты экстракта плодов прутняка обыкновенного имеют дозозависимую эффективность, т. е. при повышении дозировки эффективность препарата увеличивается. В двойном слепом рандомизированном плацебо-контролируемом исследовании, выполненном Schellenberg и соавторами в 2012 году с участием 162 женщин в возрасте от 18 до 45 лет с диагностированным ПМС, применение дозировки экстракта прутняка обыкновенного 20 мг (Префемин) на протяжении 3 месяцев продемонстрировало наилучшую эффективность в снижении основных симптомов предменструального синдрома, таких как раздражительность, перепады настроения, злость, головная боль, вздутие живота, масталгия/мастодиния. При использовании более низкой дозы экстракта (8 мг) снижение вышеперечисленных симптомов было

незначительным и сравнимым с плацебо. В то же время дозировка 30 мг не продемонстрировала достоверно значимых преимуществ в купировании симптомов ПМС перед дозировкой 20 мг [10].

Таким образом, Префемин благодаря стандартизации экстракта и уникально высокой дозировке прутняка гарантирует наивысший коэффициент отклика на терапию у пациенток с множественными симптомами нарушений менструальной функции, что подтверждено европейскими исследованиями степени доказательности А.

С первого запуска препарата Префемин (стандартизованный экстракт Vitex Agnus castus Ze 440) в 1999 г. было продано более 187 миллионов дневных доз. До сентября 2016 г. было зарегистрировано 14 серьезных побочных эффектов и 1257 несерьезных, то есть 1 побочный эффект на 147 000 дневных доз. Препарат Префемин продемонстрировал высокую эффективность, хорошую переносимость и безопасность и был зарегистрирован во многих странах: Швейцарии, Австралии, Венгрии, Польше, Латвии, Эстонии, Литве, Австрии, Южной Корее, Бельгии, Японии, Южной Африке, Италии, Украине, Казахстане и Беларуси [9].

Префемин в лечении синдрома предменструального напряжения у женщин в различные возрастные периоды

Большая часть нарушений менструального цикла у девушек обусловлена функциональными нарушениями гипоталамо-гипофизарно-яичниковой системы ввиду ее незрелости и уязвимости даже под влиянием незначительных воздействий. Наиболее вероятной причиной нарушений гипоталамо-гипофизарно-яичниковой системы и связанных с ними функциональных нарушений менструального цикла у молодых женщин являются расстройства суточных биоритмов [11]. До 70% молодых женщин могут испытывать нарушения менструального цикла, дисменорею, масталгии, раздражительность, перепады настроения в результате функциональных нарушений, не связанных с органической патологией, обусловленные нервно-эмоциональным перенапряжением, резкой сменой климатического и временного пояса, несоблюдением режима работы и отдыха, расстройством ритма «сон – бодрствование» [11]. Смещение циркадных ритмов провоцирует изменение секреции экстрагипоталамическими церебральными структурами нейротрансмиттеров и нейропептидов, таких как норадреналин (стимулирует овуляторный выброс гонадолиберина), дофамин (поддерживает секрецию ГнРГ, тормозит выделение пролактина), серотонин (тормозит циклическую секрецию гонадолиберина), опиоидные пептиды (подавляют секрецию ЛГ, ФСГ, ТТГ, повышают секрецию пролактина и гормона роста) [12]. Так как регуляция менструального цикла осуществляется в соответствии с принципом иерархии (соподчинения) – нижестоящие структуры подчиняются вышестоящим, нарушение работы на первом, центральном уровне регуляции приводит к разбалансировке всей системы и нарушению менструальной цикличности.

Эффекты лекарственного средства Префемин основаны на фармакодинамических свойствах прутняка обыкновенного, которые играют роль в механизме действия Ze 440. Это агонистическое действие на рецепторы допамина D_2 и опиоидные μ- и k-рецепторы. Нейромедиатор моноаминоксидазы допамин участвует во многих физиологических процессах, влияющих на настроение, познание, обучение, эндокринную сигнализацию. Допамин связывается с D_2-рецепторами в гипофизе и ингибирует выделение пролактина путем уменьшения уровня

циклического аденозинмонофосфата (цАМФ). Кроме того, Ze 440 связывается in vitro с μ- и k-опиоидными рецепторами [13]. Опиоидные агонисты известны своим обезболивающим действием, но они также являются важными регуляторами настроения, аппетита и гипоталамо-гипофизарной сигнализации. Было показано, что в-эндорфин, эндогенный агонист μ-опиатных рецепторов, играет важную роль в регуляции менструального цикла с помощью ингибирования рилизинг-гормона гонадотропина [14]. Перечисленные выше эффекты экстракта прутняка обыкновенного демонстрируют на практике его высокую эффективность в купировании симптомов ПМС и нормализации менструального цикла. Согласно инструкции по применению, Префемин назначается для терапии предменструального синдрома и нарушений менструального цикла (слишком частые или слишком редкие менструации). Рекомендуемая доза препарата Префемин составляет 1 таблетка в сутки. Таблетка предназначена для приема внутрь, ее не следует разжевывать либо рассасывать, а необходимо глотать целиком, запивая стаканом воды. Для достижения оптимального эффекта лечения рекомендуется длительность использования не менее трех месяцев [15].

В репродуктивном возрасте, помимо дисменореи, боли и вздутия живота, перепадов настроения, раздражительности, около 50% женщин предъявляют жалобы на боли, нагрубание в молочных железах – мастопатию или доброкачественную дисплазию молочной железы. Доброкачественная дисплазия молочной железы (код по МКБ-10 N60) – это группа заболеваний, которая характеризуется широким спектром пролиферативных и регрессивных изменений тканей молочной железы с нарушением соотношений эпителиального и соединительнотканного компонентов [16].

Доброкачественная дисплазия молочной железы (ДДМЖ) является гормонозависимым заболеванием. Гормональные изменения формируются в результате дисбаланса в гипоталамо-гипофизарно-яичниковой системе. Молочные железы относятся к наиболее чувствительным органам-мишеням, первыми сигнализируя о расстройствах нейрогуморального гомеостаза. Гиперэстрогения и гиперпролактинемия лежат в основе патогенеза ДДМЖ. Эстрогены активируют пролиферативные процессы альвеолярного эпителия и стромы, обтурацию протоков и формирование кистозных образований в молочных железах. Пролактин сенсибилизирует ткани молочной железы к эстрогенам и увеличивает в них число рецепторов эстрадиола, усиливая чувствительность к эстрогенам. Кроме того, при гиперпролактинемии нарушаются процессы формирования желтого тела, возникает дефицит прогестерона. Прогестерон обеспечивает дифференцировку эпителия, прекращение митотической активности в том числе и тканях молочной железы. В условиях избытка эстрогенов и пролактина и дефицита прогестерона изменяются рецепция к половым стероидным гормонам, активность пролиферации и апоптоза эпителия, васкуляризация ткани молочной железы.

Основными клиническими проявлениями ДДМЖ являются боли (мастодиния или масталгия), уплотнения в молочных железах и выделения из сосков. Мастодиния проявляется болевыми ощущениями в молочных железах. Интенсивность боли может быть различной, но обнаруживается у большинства женщин с ДДМЖ. В местах с наиболее развитой железистой тканью молочной железы, как правило, в верхненаружных квадрантах, боль более выражена. Мастодиния может быть постоянной и циклической. Циклическая мастодиния является распространенной жалобой у пациентов ДДМЖ и является потенциально связанной с риском развития рака молочной

железы. В последнее десятилетие исследования «случай-контроль» показали, что циклическую мастодинию можно рассматривать как независимый фактор риска развития рака молочной железы [17]. Циклическая мастодиния проявляется нагрубанием и тянущими болями в обеих молочных железах в предменструальном периоде и самостоятельно исчезающее с наступлением менструации. Вопреки распространенному мнению о «нормальности» болевых ощущений в молочных железах чрезвычайно важно сделать акцент на том, что лечение масталгии и мастопатии – обязательное врачебное мероприятие по двум причинам. Во-первых, у многих пациенток развитие заболевания сопровождается выраженной клинической симптоматикой, значительно снижающей качество их жизни. Вторая причина имеет гораздо более грозное звучание – некоторые варианты мастопатии признаны достоверными и чрезвычайно значимыми факторами риска рака молочной железы.

Нециклическая мастодиния не связана с менструальным циклом и чаще бывает односторонней и локальной. Причинами нециклической мастодинии может быть мастит, травма, тромбофлебит, кисты и опухоли.

Первой линией терапии с высокой эффективностью и переносимостью пациенткам с фиброзно-кистозной мастопатией и мастодинией для купирования циклического болевого синдрома в национальных клинических рекомендациях и в российских клинических рекомендациях «Доброкачественная дисплазия молочных желез» (2020 г.) являются препараты на основе экстракта плодов прутняка обыкновенного [18]. Указанные препараты приводят к регрессу патологических процессов в молочной железе. Важное значение имеет доза экстракта прутняка обыкновенного в лекарственном средстве. Применение дозировки экстракта прутняка обыкновенного 20 мг (Префемин) на протяжении 3 месяцев продемонстрировало коэффициент отклика на лечение 81%, в отличие от дозировки 8 мг, где коэффициент отклика оказался ниже 20% [10].

В период менопаузы происходит постепенное снижение функции яичников, связанное с естественной утратой фолликулов (в первые 1–3 года постменопаузы в яичниках обнаруживают лишь единичные фолликулы, в последующем они полностью исчезают). Формируется состояние гипергонадотропного гипогонадизма, меняется работа лимбической системы, нарушается секреция нейротрансмиттеров и гормонов, развиваются инволютивные и атрофические процессы в органах-мишенях. Менопаузе предшествует период перехода – пременопауза. Она начинается в 40–45 лет и заканчивается с наступлением менопаузы. В этом возрасте у женщины появляется вариабельность менструального цикла, менструальный цикл укорачивается, затем удлиняется, затем менструации прекращаются. Нарушение регулярной цикличности менструаций – достоверный клинический критерий старения репродуктивной системы [19]. На фоне задержек менструаций могут появляться вазомоторные, психологические, урогенитальные симптомы дефицита эстрогенов.

Отклонения менструального цикла, связанные с его вариабельной продолжительностью, являются естественными для перименопаузы. Однако у женщины может измениться характер самих менструаций, приобретающих черты аномальных маточных кровотечений. Среди женщин с аномальными маточными кровотечениями в перименопаузе наблюдается повышение риска пролиферативных заболеваний эндометрия [19]. Стратегия профилактики менструальной дисфункции в этом периоде жизни женщины направлена на восстановление регулярной цикличности менструаций.

НА ПЕРВУЮ | НА СЛЕДУЮЩУЮ | НА ПРЕДЫДУЩУЮ | К СОДЕРЖАНИЮ

Префемин – лекарственное средство растительного происхождения, имеет зарегистрированное в инструкции по применению показание «для терапии нарушений менструального цикла (слишком частые или слишком редкие менструации)». Его использование с целью регуляции менструального цикла становится одновременно методом профилактики пролиферативных заболеваний эндометрия у женщин в переходном периоде.

■ ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Экстракт прутняка обыкновенного был исследован как препарат для лечения различных форм нарушения менструального цикла. Нормализующее влияние на менструальный цикл наряду с отсутствием тяжелых побочных реакций делает лекарственное средство на основе стандартизованного экстракта прутняка обыкновенного Префемин британской компании Амакса препаратом выбора для женщин с определенной неорганической формой этого заболевания и в различные возрастные периоды жизни. В монографии Европейского научного сотрудничества по фитотерапии (ESCOP) нарушения менструального цикла указаны как показания для приема препаратов прутняка обыкновенного [21].

■ ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Baisova B.I. et al. Gynecology. M.: GEOTAR-Media, 2012; 432 p. (in Russian)
2. Mironov B.N. Social history of Russia in the period of the empire (XVIII - early XX century): Genesis of personality, democratic family, civil society and the rule of law. SPb.: Dmitrij Bulanin, 1999.
3. Munro M.G., Critchley H.O.D., Fraser I.S. The two FIGO systems for normal and abnormal uterine bleeding symptoms and classification of causes of abnormal uterine bleeding in the reproductive years: 2018 revisions. FIGO menstrual disorders committee. *Int. J. Gynaecol. Obstet.,* 2018; 43(3):393–408.
4. Dennerstein L. et al. Epidemiology of premenstrual symptoms and disorders. *Menopause Int.,* 2012;18:48–51.
5. Halbreich U. The diagnosis of premenstrual syndromes and premenstrual dysphoric disorder – clinical procedures and research perspectives. *Gynecol Endocrinol.* 2004;19(6):320–334.
6. Spitzer R. DSM-IV-TR casebook. Washington DC: American Psychiatric Pub. 2002.
7. Management of Premenstrual Syndrome. RCOG, 2017.
8. Community herbal monograph on Vitex agnus-castus L., fructus EMA/ HMPC/144006/2009
9. PSUR/Z-94040-08 (05.2012) – Periodical Safety Update Report.
10. Schellenberg R. et al. Dose-dependent efficacy of the Vitex agnuscastus extract Ze 440 in patients suffering from premenstrual syndrome. *Phytomedicine,* 2012.
11. Komada Y., Ikeda Y., Sato M., Kami A., Masuda C., Shibata S. Social jetlag and menstrual symptoms among female university students. *Chronobiol Int.* 2019.
12. Manuhin I.B., Tumilovich L.G., Gevorkyan M.A. Gynecological endocrinology. Clinical lectures: a guide for physicians. M.: GEOTAR-Media, 2012, 280 p. (in Russian)
13. Meier B. et al. Pharmacological activities of Vitex agnus-castus extracts in vitro. *Phytomedicine,* 2000;7;5:373–381.
14. Webster D. et al. Opioidergic mechanisms underlying the actions of Vitex agnus-castus L. *Biochem Pharmacol.,* 2011;81(1):170–177.
15. Instructions for use of the drug Prefemin.
16. Kaprin A.D., Rozhkova N.I. Mammology: a national guide. M.: GEOTAR-Media, 2016.
17. Plu-Bureau G., Le M.G., Sitruk-Ware R., Thalabard J.C. Cyclical mastalgia and breast cancer risk: results of a French cohort study. Cancer Epidemiol Biomarkers, Prev 2006
18. Clinical guidelines: Benign breast dysplasia - 2020 (02.11.2020). Approved by the Ministry of Health of the Russian Federation
19. Harlow S.D., Gass M., Hall J.E. et al. Executive summary of the Stages of Reproductive Aging Workshop + 10: addressing the unfinished agenda of staging reproductive aging. Climacteric, 2012;15:105–14.
20. Munro M.G., Critchley H.O.D., Fraser I.S., FIGO Menstrual Disorders Committee. The two FIGO systems for normal and abnormal uterine bleeding symptoms and classification of causes of abnormal uterine bleeding in the reproductive years: 2018 revisions.
21. Anon et al. Agni casti fructus. In: European Scientific Cooperative on Phytotherapy: E/S/C/O/P Monographs. The Scientific Foundation for Herbal medicinal Products Ed. 2. Stuttgart, New York: Georg Thieme Verlag, 2003;8–13.

НА ПЕРВУЮ | НА СЛЕДУЮЩУЮ | НА ПРЕДЫДУЩУЮ | К СОДЕРЖАНИЮ

ПРАВИЛА ДЛЯ АВТОРОВ, ПЛАНИРУЮЩИХ ПУБЛИКАЦИЮ В ЖУРНАЛАХ ИЗДАТЕЛЬСТВА «ПРОФЕССИОНАЛЬНЫЕ ИЗДАНИЯ»

С подробной версией и примерами оформления статьи можно ознакомиться на сайте **www.recipe.by** и **www.recipe.recipe.com.ua**

В журнале публикуются оригинальные статьи, результаты фундаментальных исследований, описание клинических наблюдений, лекции и обзоры литературы.

К публикации принимаются оригинальные статьи, отражающие результаты рандомизированных клинических, а также прогностических исследований, систематические обзоры, описания клинических случаев, методические статьи и хроника научных событий, касающихся актуальных вопросов доказательной медицины.

Журнал рассматривает материалы от аспирантов, соискателей, докторантов, специалистов и экспертов.

Представление статьи в журнал подразумевает, что:

- статья не была опубликована ранее в другом журнале;
- статья не находится на рассмотрении в другом журнале;
- все соавторы согласны с публикацией текущей версии статьи.

Перед отправкой статьи на рассмотрение убедитесь, что в файле (файлах) содержится вся необходимая информация на русском и английском языках, указаны источники информации, размещенной на рисунках и таблицах, все цитаты оформлены корректно.

На титульном листе статьи размещаются (на русском и английском языках):

I. Имя автора (авторов).

На русском языке при указании авторов статьи фамилию следует указывать до инициалов имени и отчества (Иванов П.С., Петров С.И., Сидоров И.П.).

На английском языке при указании авторов статьи используется формат «Имя, инициал отчества, фамилия» (Ivan I. Ivanov). Фамилию на английском языке необходимо указывать в соответствии тем, как она была указана в ранее опубликованных статьях, или использовать стандарт BSI.

II. Информация об авторе (авторах).

В этом разделе перечисляются звание, должность, иные регалии. Здесь также указывается e-mail и телефон ответственного автора.

III. Аффилиация автора (авторов).

Аффилиация включает в себя официальное название организации, включая город и страну. Авторам необходимо указывать все места работы, имеющие отношение к проведению исследования.

Если в подготовке статьи принимали участие авторы из разных учреждений, необходимо указать принадлежность каждого автора к конкретному учреждению с помощью надстрочного индекса.

Необходимо официальное англоязычное название учреждения для блока информации на английском языке.

IV. Название статьи.

Название статьи на русском языке должно соответствовать содержанию статьи. Англоязычное название должно быть грамотно с точки зрения английского языка, при этом по смыслу полностью соответствовать русскоязычному названию.

V. Аннотация

Рекомендуемый объем структурированной аннотации для оригинальных исследований: 1000–2000 знаков с пробелами. Аннотация содержит следующие разделы: Цель, Методы, Результаты, Заключение. Для обзорных статей и описаний клинических случаев требований к структуре резюме нет, объем его должен составлять не менее 1000 знаков с пробелами.

В аннотации не следует включать впервые введенные термины, аббревиатуры (за исключением общеизвестных), ссылки на литературу.

VI. Ключевые слова.

5–7 слов по теме статьи. Желательно, чтобы ключевые слова дополняли аннотацию и название статьи.

VII. Благодарности.

В этом разделе указываются все источники финансирования исследования, а также благодарности людям, которые участвовали в работе над статьей, но не являются ее авторами.

Участие в работе над статьей подразумевает: рекомендации по совершенствованию исследования, предоставление пространства для исследования, ведомственный контроль, получение финансовой поддержки, одиночные виды анализа, предоставление реагентов/пациентов/животных/прочих материалов для исследования.

VIII. Конфликт интересов

Автор обязан уведомить редактора о реальном или потенциальном конфликте интересов, включив информацию о конфликте интересов в соответствующий раздел статьи. Если конфликта интересов нет, автор должен также сообщить об этом. Пример формулировки: «Конфликт интересов: не заявлен».

IX. Текст статьи.

В журнале принят формат IMRAD (Introduction, Methods, Results, Discussion; Введение, Методы, Результаты, Обсуждение).

X. Рисунки.

Рисунки должны быть хорошего качества, пригодные для печати. Все рисунки должны иметь подрисуночные подписи. Подрисуночная подпись должна быть переведена на английский язык.

XI. Таблицы.

Таблицы должны быть хорошего качества, пригодные для печати. Предпочтительны таблицы, пригодные для редактирования, а не отсканированные или в виде рисунков. Все таблицы должны иметь заголовки. Название таблицы должно быть переведено на английский язык.

IV. Список литературы.

В журнале используется Ванкуверский формат цитирования, который подразумевает отсылку на источник в квадратных скобках и последующее упоминание источников в списке литературы в порядке упоминания: [6].

При описании источника следует указывать его DOI, если удается его найти (для зарубежных источников удается это сделать в 95% случаев).

В ссылках на статьи из журналов должны быть обязательно указаны год выхода публикации, том и номер журнала, номера страниц.

В описании каждого источника должны быть представлены не более 3 авторов.

Ссылки должны быть верифицированы, выходные данные проверены на официальном сайте.

Списки литературы приводятся только на английском языке, без транслитерации. После описания русскоязычного источника в конце ссылки ставится указание на язык работы: (In Russian).

Для транслитерации имен и фамилий авторов в русскоязычных источниках, названий журналов следует использовать стандарт BSI.

Редакция журнала ведет переписку с ответственным (контактным) автором.

КАЛЬЦЕМИН®

КАЛЬЦЕМИН®

для восполнения дефицита кальция, витамина D и минералов (цинк, медь, марганец, бор)

Mn

Ca

D3

Cu

B

Zn

CH-202112 08-59

ПРИ БЕРЕМЕННОСТИ И В ПЕРИОД ГРУДНОГО ВСКАРМЛИВАНИЯ

РЕКЛАМА. ЛЕКАРСТВЕННЫЙ ПРЕПАРАТ. ПЕРЕД ПРИМЕНЕНИЕМ ПРОКОНСУЛЬТИРУЙТЕСЬ С ВРАЧОМ.

ИМЕЮТСЯ ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ И НЕЖЕЛАТЕЛЬНЫЕ РЕАКЦИИ.
МОЖЕТ ПРИМЕНЯТЬСЯ ВО ВРЕМЯ БЕРЕМЕННОСТИ И ЛАКТАЦИИ.

Производитель: Контракт Фармакал Корпорейшн, США, для Байер Консьюмер Кэр АГ, Швейцария.

Митеравел® плюс

Источник Омега-3, витаминов и минералов для женщин в период планирования беременности, во время беременности (1, 2, 3 триместры), в период кормления грудью

11 витаминов, 8 минералов в том числе:

ОМЕГА-3	ФОЛИЕВАЯ КИСЛОТА	ЙОД	СЕЛЕН	МОЛИБДЕН	ЖЕЛЕЗО
	B_9	I_2	Se	Mo	Fe

РЕКЛАМА. БИОЛОГИЧЕСКИ АКТИВНАЯ ДОБАВКА.

Не является лекарственным препаратом. Не предназначена для лечения. Имеются противопоказания. Перед применением ознакомьтесь с инструкцией.

SUN PHARMA

Производитель: Softgel Healthcare Private Limited, Survey No.20/1, Vandalur - Kelambakkam Road, Pudupakkam Village, Kancheepuram District, Tamilnadu - 603 103, Индия

Представительство ООО «Sun Pharmaceutical Industries Ltd.» в Республике Беларусь, 220113, г. Минск, ул. Мележа, д.1, офис 1118, тел./факс (017) 364 54 57
e-mail: minsk-office@sunpharma.org
www.sunpharma.com