

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

Охрана материнства и детства

Рецензируемый научно-практический медицинский журнал

№ 1 (39)

2022 г.

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

Охрана материнства и детства

Рецензируемый научно-практический медицинский журнал
№1 (39)

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

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

Приглашаем к сотрудничеству спонсоров и рекламодателей.

Девиз нашего журнала «Здоровая мать – здоровый ребенок».

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

Наш расчетный счет:

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

УО «Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет»

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

Адрес редакции:

210602, г. Витебск, пр-т Фрунзе, 27

УО «Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет»

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

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

Рецензируемое издание.

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

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

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

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

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

© Издательство Витебского государственного медицинского университета, 2017

ГЛАВНЫЙ РЕДАКТОР:

Занько Сергей Николаевич, заслуженный деятель науки РБ, д.м.н., профессор, председатель БМОО «Репродуктивное здоровье», РБ (акушерство и гинекология).

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ:

Арестова Ирина Михайловна, д.м.н., профессор УО «Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет», РБ (акушерство и гинекология).

Артымук Наталья Владимировна, д.м.н., профессор ГБОУ ВПО «Кемеровская государственная медицинская академия», РФ (акушерство и гинекология).

Богдан Елена Леонидовна, МЗ РБ, (педиатрия).

Воскресенский Сергей Львович, д.м.н., профессор УО «Белорусская медицинская академия последипломного образования», РБ (акушерство и гинекология).

Гутикова Людмила Витольдовна, д.м.н., профессор, УО «Гродненский государственный медицинский университет», РБ (акушерство и гинекология).

Дивакова Татьяна Семеновна, д.м.н., профессор, УО «Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет», РБ (акушерство и гинекология).

Жукова Наталия Петровна, д.м.н., профессор УО «Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет», РБ (акушерство и гинекология).

Киселева Наталья Ивановна, д.м.н., профессор УО «Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет», РБ (акушерство и гинекология).

Кира Евгений Федорович, д.м.н., профессор, академик РАЕН, заслуженный врач РФ, зав. кафедрой «Женских болезней и репродуктивного здоровья», ИУФ, РФ (акушерство и гинекология).

Лысенко Ольга Викторовна, д.м.н., профессор УО «Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет», РБ (акушерство и гинекология).

Можейко Людмила Федоровна, д.м.н., профессор УО «Белорусский государственный медицин-

ский университет», РБ (акушерство и гинекология).

Михалевич Станислава Иосифовна, д.м.н., профессор УО «Белорусская медицинская академия последипломного образования», РБ (акушерство и гинекология).

Никифоровский Николай Константинович, д.м.н., профессор, ГБОУ ВПО «Смоленская государственная медицинская академия», РФ, (акушерство и гинекология).

Новикова Валентина Ивановна, д.м.н., профессор, УО «Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет», РБ (акушерство и гинекология).

Радзинский Виктор Евсеевич, д.м.н., профессор, заслуженный деятель науки РФ, член-кор. РАН, ФГАОУ «Российский университет дружбы народов», РФ (акушерство и гинекология).

Серов Владимир Николаевич, д.м.н., профессор, академик РАМН, ФГБУ «Научный центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. академика В.И. Кулакова», РФ (акушерство и гинекология).

Сукало Александр Васильевич, д.м.н., профессор, член-кор. НАН РБ, УО «Белорусский государственный медицинский университет», РБ (педиатрия).

Фаткуллин Ильдар Фаридович, д.м.н., профессор, зав. кафедрой акушерства и гинекологии №2, УО «Казанский государственный медицинский университет», РФ (акушерство и гинекология).

Шишко Георгий Александрович, д.м.н., профессор, УО «Белорусская академия последипломного образования», РБ (педиатрия).

ЭКСПЕРТНАЯ ГРУППА:

Лысенко О.В., профессор, д.м.н.

Занько Ю.В., доцент, к.м.н.

Прусакова О.И., доцент, к.м.н.

Журавлев А.Ю., к.м.н.

СЕГОДНЯ В НОМЕРЕ:

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

5. Прогнозирование кушержских осложнений при недифференцированной дисплазии соединительной ткани у беременных
Е.А. Мицкевич, Т.С. Дивакова, Д.Ю. Сержантов, Л.И. Халенкова
13. Поиск молекулярно-генетических предикторов пролиферативных процессов эндометрия
Ю.А. Лызикова, М.Н. Яцук, А.В. Кругликова, М.В. Смирнова
18. Маркеры воспаления в ранней диагностике инфекционного процесса у недоношенных новорожденных
Л.Н. Журавлева, В.И. Новикова
25. Анализ проведения прегравидарной подготовки с применением фолиевой кислоты и витамина D
С.В. Кибик, О.В. Лысенко, И.Н. Огризко
29. Замедление фетального роста плода в III триместре беременности как маркер фетальной гипоксии
М.П. Фомина, Н.В. Мацкевич
36. Значимость динамики индекса массы тела у маловесных новорожденных детей в первые два года жизни
В.А. Прилуцкая
43. Особенности обмена биогенных аминов у пациенток с невынашиванием беременности на фоне сочетанной гинекологической патологии: эндометриоз и миома матки
Ю.В. Кухарчик, Л.В. Гутикова, М.А. Павловская, Е.М. Дорошенко
48. Заболеваемость детей болезнями глаз и придаточного аппарата в Республике Беларусь в возрасте до одного месяца за период 2017-2021 годы
И.И. Паюк, С.А. Берестень, А.С. Старовойтова
51. Клиническое значение показателя матриксной металлопротеиназы-8 в крови новорожденных детей с проявлениями респираторного дистресс-синдрома и врожденной пневмонии
А.Д. Голубева
55. Акушерские и перинатальные осложнения, ассоциированные с избыточным ростом плода
С.А. Виктор, И.В. Курлович, Т.П. Ващилина, В.А. Прилуцкая
63. Соматическая патология беременных в условиях акселерации
О. Л. Малолеткина, Н. А. Маневич

КЛИНИЧЕСКИЕ ЛЕКЦИИ

70. Аномальные маточные кровотечения вследствие овуляторной дисфункции
Н. И. Киселева, Н. П. Жукова, И.М. Арестова, Т. Н. Мацуганова, Т. В. Карукина
79. Персонифицированная контрацепция (индивидуальный подбор комбинированных оральных контрацептивов в практике акушера-гинеколога)
Н.П. Жукова, Н.И. Киселева, И.М. Арестова, Л.Е. Радецкая
85. Функционирование шейки матки во время беременности с позиции ее структурной организации
Л.М. Небышинец, В.П. Кириленко, И.В. Зеленко, Н.А. Козак, Н.В. Жук
92. Синдром амниотических перетяжек (Обзор литературы, клинический случай)
О.И. Прусакова, Н.П. Жукова, Н.С. Дейкало, Н.В. Завистовская, С.А. Гневко
97. Современные рекомендации по классификации и диагностике. Врожденных пороков развития матки и влагалища
О.В. Дядичкина
104. Молекулярно-генетические аспекты акушерских осложнений
Е.П. Ганчар, М.В. Кажина, Л.В. Гутикова, И.Н. Мотюк
111. Организация помощи пациентам с бесплодием в Брестском регионе
Е.В. Макавичук, И.Н. Гайдучик
117. COVID-19, беременность, вакцинация
О.И. Прусакова, Г.И. Наумова

СЛУЧАЙ ИЗ ПРАКТИКИ

121. Клинический случай эктопической беременности в рудиментарном роге матки
Н.И. Киселева, И.М. Арестова, Н.С. Дейкало, Д.Ю. Сержантов, Т.Н. Лебедева, Т.Г. Ликсина
126. Беременность при генитальном пролапсе
Е.П. Ганчар, Л.В. Гутикова, А.Л. Гурин, В.Л. Зверко, Т.А. Колесникова
132. Гетеротопическая беременность и рак маточной трубы
С.Д. Шилова, В.М. Савицкая, И.А. Гузей
135. Вниманию авторов

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

ПРОГНОЗИРОВАНИЕ АКУШЕРСКИХ ОСЛОЖНЕНИЙ ПРИ НЕДИФФЕРЕНЦИРОВАННОЙ ДИСПЛАЗИИ СОЕДИНИТЕЛЬНОЙ ТКАНИ У БЕРЕМЕННЫХ

Е.А. Мицкевич, Т.С. Дивакова, Д.Ю. Сержантов, Л.И. Халенкова

УО «Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет»

Реферат: Распространенность неблагоприятных исходов беременности у женщин с недифференцированной дисплазией соединительной ткани достигает 30%. Определение и внедрение в акушерскую практику наиболее эффективных инструментов диагностики недифференцированной дисплазии соединительной ткани позволит на этапе планирования беременности и в первом триместре определить пациента в группы риска по преждевременным родам, истмико-цервикальной недостаточности, плацентарной дисфункции, преэклампсии и осуществить медицинскую профилактику.

Ключевые слова: недифференцированная дисплазия соединительной ткани, осложнения беременности, преждевременные роды, преэклампсия, истмико-цервикальная недостаточность.

PREDICTION OF OBSTETRICAL COMPLICATIONS IN CASE OF UNDIFFERENTIATED CONNECTIVE TISSUE DYSPLASIA IN PREGNANT WOMEN

E.A. Mitskevich, T.S. Divakova, D.Y. Serzhantov, L.I. Khalenkova

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

Abstract: The prevalence of adverse pregnancy outcomes in women with undifferentiated connective tissue dysplasia reaches 30%. Determination and implementation in obstetric practice of the most effective tools for diagnosing undifferentiated connective tissue dysplasia will allow at the stage of pregnancy planning and in the first trimester to identify the patient at risk for preterm labor, cervical insufficiency, placental dysfunction, preeclampsia and perform medical prophylaxis.

Key words: undifferentiated connective tissue dysplasia, pregnancy complications, preterm birth, preeclampsia, cervical insufficiency.

АКТУАЛЬНОСТЬ

В настоящее время под недифференцированной дисплазией соединительной ткани (НДСТ) понимают самостоятельный полиэтиологичный синдром, который проявляется фенотипическими признаками дисплазии соединительной ткани и клинически значимой дисфункцией органов или систем. Физической основой данного синдрома являются нарушения темпов синтеза, сборки коллагеновых и эластиновых волокон, синтез незрелого коллагена. Характеризует НДСТ отсутствие общепринятых критериев диагноза, в то же время генетически детерминированные аномалии соединительнотканых структур, ферментов и их кофакторов на фоне неблагоприятных факторов внешней среды приводят к реализации патологии на тканевом, клеточном и геномном уровнях. Несмотря на эти универсальные каскадные нарушения, НДСТ диа-

гностируется преимущественно при физикальном обследовании путем комплексной оценки фенотипических маркеров.

Распространенность данного синдрома среди женщин репродуктивного возраста может достигать 80% [1]. НДСТ является самым частым ревматическим заболеванием, диагностируемым в первом триместре беременности. Антинуклеарные антитела и воспаление при НДСТ могут нарушать активность тромбоцитов, влиять на коагуляционный потенциал крови, увеличивать риск тромбоза, вызывать нарушение синтеза коллагена и эндотелиальную дисфункцию [2]. Вследствие этого пациенты с НДСТ имеют высокий риск преэклампсии, задержки роста плода, плацентарной дисфункции, привычного невынашивания беременности из-за высокой резистентности маточных сосудов, влияющих на инвазию и ремоделирование плаценты [3].

Многоцентровое ретроспективное когортное исследование показало, что у пациентов с НДСТ 21% беременностей закончились самопроизвольным прерыванием или мертворождением [4]. Другие авторы обнаружили, что у женщин с НДСТ была высокая распространенность невынашивания беременности в сравнении со здоровыми беременными с относительным риском 5,92 [5]. В других исследованиях сообщалось, что распространенность неблагоприятных исходов беременности у женщин с НДСТ колебалась от 27 до 30 %.

Обследование беременных женщин на предмет наличия у них НДСТ представляет определенные сложности. Учитывая патогенез заболевания, возможно использование генотипирования для определения кодирующих патологию полиморфизмов, гистологические методы (гистохимический анализ), иммуноферментный анализ продуктов метаболизма коллагенов. Поиск и исследование генетических маркеров развития осложнений у пациентов с НДСТ активно продолжаются. Так, определена ассоциация синдрома с полиморфизмами -634 G>C, 6A/6A гена MMP3: 1171 5A>6A, A/A MMP9: 855 A>G 174 C>G, G/C гена VEGFA [6]. В Республике Беларусь выполнено исследование, подтверждающее связь носительства G/G генотипа полиморфизма A-8202G (rs11697325) гена MMP9 и Arg/Pro генотипа полиморфизма Arg25Pro (rs1800471) гена TGFβ1 с высоким риском формирования истмико-цервикальной недостаточности (ИЦН) у пациентов с НДСТ [7]. Выявленные ассоциации полиморфизмов генов внесли свой вклад в расшифровку генотипа человека и позволили уточнить некоторые звенья патогенеза данной патологии. Настоящий уровень развития науки не имеет эффективных инструментов влияния на генотип пациентов с НДСТ.

Исследования, связанные с морфологическим подтверждением дефектных коллагена, эластина, в акушерстве и гинекологии могут быть сопряжены с необходимостью биопсии тканей, как в случае ИЦН. Для беременных и планирующих реализацию репродуктивной функции женщин подобные инвазивные вмешательства не обоснованы. Методы детекции продуктов метаболизма коллагенов в тканях и биологических жидкостях так же информативны, как и гистологические исследования [8], но их трудоемкость и дороговизна ограничивают их широкое распространение.

С позиции врача-практика диагностика НДСТ представляет собой сложную задачу. Пациент не предъявляет специфичных жалоб. В отличие от синдромных форм проявления НДСТ не столь манифестны и нередко остаются без должного внимания. Доступных высокоинформативных методов диагностики не существует, либо доступ к ним

ограничен. Отсутствуют этиотропные методы лечения и первичная медицинская профилактика ассоциированных с НДСТ осложнений беременности и родов. В 2020 г. было опубликовано первое сообщение о многоцентровом открытом рандомизированном контролируемом исследовании Immunosuppressant for Living Fetuses (ILIFE), задачами которого являются изучение роли ревматических заболеваний на течение беременности, как беременность влияет на прогрессирование НДСТ, и улучшение исходов беременности у пациентов с НДСТ [9]. Впервые для лечения привычного невынашивания беременности у женщин с НДСТ планируется использовать иммуносупрессанты гидроксихлорохин и преднизолон.

Для совершенствования оказания помощи пациентам с НДСТ необходимо апробировать математические методы, которые позволили разработать модели прогнозирования риска развития различных гинекологических, акушерских и неонатальных осложнений. Подобные модели, начиная с анкет-опросников с балльной оценкой результатов, заканчивая медицинскими калькуляторами-системами помощи принятия врачебных решений позволяют уточнить диагноз, оптимизировать лечебно-диагностический маршрут пациента, повысить эффективность лечения и улучшить их исходы. Наиболее распространенным методом неинвазивной диагностики НТСТ стали анкеты, которые позволяют установить все фенотипические проявления синдрома, когда гистологическое исследование не является методом выбора. Кроме этого, балльная оценка выраженности синдрома, то есть степень тяжести, позволяет прогнозировать развитие событий для вторичной профилактики заболеваний, связанных с НДСТ.

Для оценки фенотипических проявлений НДСТ и их взаимосвязи с осложнениями и исходами беременности используются Брайтоновские критерии гипермобильности суставов (1998 г.) [10–11], критерии степени выраженности ДСТ по Смольновой Т. Ю., Буяновой С. Н. (1999 г.) [12, 13], балльная скрининг-диагностика НДСТ А. С. Калмыковой (2009 г.) [14], таблица значимости клинических маркеров в оценке степени тяжести НДСТ Т. И. Кадуриной (2008) [15], ранжирование признаков НДСТ у беременных по информативности Керимкуловой Н. В. (2015) [16, 17]. Основной задачей этих анкет является установление диагноза НДСТ и степень выраженности его признаков, что особенно важно на этапе планирования беременности или в первом триместре для своевременного оказания медицинской помощи беременным пациентам, профилактики акушерских осложнений [18].

Цель – исследовать значимость использования анкет-опросников для диагностики недифференци-

рованной дисплазии соединительной ткани с целью прогнозирования исходов беременности и акушерских осложнений.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Исследование выполнено в 2018–2022 гг. на клинических базах ВГМУ: УЗ «Витебский областной клинический специализированный центр», женская консультация №3 УЗ «Витебский областной клинический родильный дом», женская консультация УЗ «Витебский городской клинический родильный дом №2».

В проспективном исследовании приняли участие 160 женщин. В основную (I) группу были включены 70 пациентов с преждевременными родами, в группу сравнения (II) 50 пациентов со срочными родами. III контрольную группу составили 40 нерожавших женщин.

Критериями включения в исследование были: согласие пациента на участие в исследовании; возраст пациента 18–45 лет; для I и II групп одноплодная беременность, спонтанная беременность; для I группы преждевременные роды; для II группы роды в сроке доношенной беременности.

Критериями исключения были: многоплодие; беременность, наступившая в результате вспомогательных репродуктивных технологий.

Критериями выбытия из исследования были: отказ пациента от участия или прекращение участия в исследовании по собственному желанию; отказ пациента выполнять условия протокола; неявка пациента на контрольные визиты.

После оформления информированного согласия пациента опрашивали, осматривали с совместным заполнением анкет: признаки НДСТ у беременных Н. В. Керимкуловой, шкала НДСТ Т. Е. Кадуриной, критерии синдрома гипермобильности суставов

Брайтона (приложение 1). Анализ результатов исследования выполнен с оценкой исходов беременности и родов для матери и ребенка. Для числового выражения полученных результатов использованы абсолютные значения, проценты, медиана, минимальное и максимальное значения, относительный риск (ОР), доверительный интервал (ДИ), чувствительность (Se) и специфичность (Sp). Для статистической обработки были использованы методы непараметрической статистики: критерий Манна-Уитни, критерий Краскелла-Уоллиса, критерий согласия Пирсона (хи-квадрат) в программе STATISTICA 12 (2014 г.)

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Исследование характеризовала высокая приверженность пациентов, поскольку участие в нем было сопряжено с консультированием сотрудниками кафедры акушерства и гинекологии ФПК и ПК ВГМУ, возможностью периодического наблюдения с использованием динамической ультразвуковой цервикометрии [19]. В то же время для обследования пациентов требовались специфические дополнительные методы исследования, применяемые в ревматологии, использование визуально-аналоговой шкалы боли.

Пациенты I и II групп были сопоставимы по возрасту (27,3 и 28,2 года при $p=0,472$) и паритету (первородящих пациентов было 14 (20,0 %) и 13 (26,0 %) соответственно при $p=0,220$). Средний возраст пациентов III группы был 22,9 лет, из них не беременевших 90,0 %. Особенности акушерско-гинекологического анамнеза пациентов во всех группах исследования представлены в **таблице 1**.

Результаты анализа осложнений течения беременности пациентов с преждевременными и срочными родами представлены в **таблице 2**.

Таблица 1. Акушерско-гинекологический анамнез пациентов с преждевременными родами (I группа), пациентов со срочными родами (II группа), нерожавших женщин (III группа)

Признак	I (n; %)	II (n; %)	III (n, %)	$p \leq 0,05$
≥3 родов	14 (20,0)	15 (30,0)	-	
Миома матки	14 (20,0)	15 (30,0)	-	
Эндометриоз наружный	20 (28,6)	6 (12,0)	1	*
Аденомиоз	16 (22,9)	12 (24,0)	1	
Хронический эндометрит	34 (48,6)	17 (34,0)	-	
Аномалии развития матки и шейки матки	6 (8,6)	3 (6,0)	-	
Оперированная матка (кесарево сечение)	12 (17,1)	12 (24,0)	-	
Оперированная матка (миомэктомия)	10 (14,3)	9 (18,0)	-	
ИППП	46 (65,7)	39 (78,0)	11 (55,0)	

* $p \leq 0,05$

Таблица 2. Осложнения течения беременности пациентов с преждевременными (I группа) и срочными родами (II группа)

Диагноз	I (n; %)	II (n; %)	p≤0,05
Угрожающий самопроизвольный выкидыш	48 (68,6)	18 (36,0)	*
Истмико-цервикальная недостаточность	32 (45,7)	9 (18,0)	*
ОРВИ	26 (37,1)	18 (36,0)	
Воспалительные заболевания влагалища и шейки матки	46 (65,7)	38 (76,0)	
ИППП	17 (24,3)	10 (20,0)	
Анемия	39 (55,7)	21 (42,0)	
Бессимптомная бактериурия	13 (18,6)	6 (12,0)	
Обострение хронического пиелонефрита	18 (25,7)	10 (20,0)	
Угрожающие, начавшиеся преждевременные роды	56 (80,0)	7 (14,0)	*
Отеки беременных	16 (22,9)	8 (16,0)	
Дистресс плода	46 (65,7)	12 (24,0)	*
Плацентарная дисфункция	51 (72,9)	18 (36,0)	*
Плод, маленький к сроку гестации	23 (32,9)	4 (8,0)	*
Многоводие	16 (22,9)	6 (12,0)	
Маловодие	8 (11,4)	2 (4,0)	
Преэклампсия	12 (17,1)	2 (4,0)	*

*p≤0,05

В основной группе исследования беременность завершилась до 28 недель гестации у 6 (8,6 %) пациентов, в 28–33 недели гестации у 16 (22,9 %) пациентов, в 34–36 недель гестации у 48 (68,6 %) пациентов.

Исходы беременности и родов для новорожденного у пациентов основной группы и группы сравнения представлены в таблице 3.

Все пациенты были опрошены, осмотрены и обследованы в соответствии с требованиями выбранных шкал.

Согласно критериям синдрома гипермобильности суставов (критерии Брайтона, 1998 г.) о патологии соединительной ткани свидетельствует на-

личие у пациента 4 и более признаков и артралгия более 3 месяцев. Из 13 признаков лишь один характеризует гинекологическую патологию. Для исследования других признаков необходимо освоить специальные методы исследования в ревматологии: качественная и количественная оценка подвижности суставов, визуально-аналоговая шкала для измерения интенсивности боли. Анализ полученных результатов показал, что несмотря на различия в распространенности критериев гипермобильности суставов и их выраженности во всех группах исследования, статистически достоверные различия не были достигнуты. Наличие Брайтоновских

Таблица 3. Исходы беременности и родов для новорожденного у пациентов с преждевременными (I группа) и срочными родами (II группа)

Диагноз	I (n; %)	II (n; %)	p≤0,05
- здоровые дети	2 (2,9)	8 (16,0)	*
- недоношенность	68 (97,1)	28 (56,0)	*
- церебральная депрессия новорожденного, острый период	26 (37,1)	14 (28,0)	
- церебральная возбудимость новорожденного, острый период	8 (11,4)	6 (12,0)	
- функционирующее овальное окно	36 (51,4)	9 (18,0)	*
- неонатальная желтуха	8 (11,4)	3 (6,0)	
- анемический синдром	6 (8,6)	3 (6,0)	
- врожденный порок сердца	6 (8,6)	2 (4,0)	
- пневмония	26 (37,1)	11 (22,0)	
- респираторный дистресс-синдром первого типа	31 (44,3)	12 (24,0)	*
- энцефалопатия новорожденного	6 (8,6)	2 (4,0)	
- потребность во втором этапе выхаживания	64 (91,4)	26 (52,0)	*

*p≤0,05

критериев, с учетом критерия «артралгия более 3 месяцев», в группах исследования диагностировано у 24 (34,3), 13 (26,0) и 6 (15,0 %) пациентов соответственно при $p=0,089$. В I группе среди женщин с установленным диагнозом было 8,0 (4;10) признака, во II группе 6,1 (4; 8) признака, в III группе 4,9 (4; 6) признака при $p=0,488$.

В соответствии со шкалой Н. В. Керимкуловой, о наличии НДСТ у пациента свидетельствуют 26 признаков данной патологии, которые ранжированы согласно своей значимости. Признаки 1 и 2 ранга имеют более тесную сопряженность с НДСТ в сравнении с признаками 3 ранга. Диагноз НДСТ правомочен при наличии у пациента двух и более высокоранговых фена (1 и 2 ранга). Преимуществом данной шкалы является дифференцированная оценка признаков НДСТ, позволяющая оценить степень выраженности патологии. Недостатком данной шкалы является необходимость использования специальных методов объективного исследования, инструментальных методов, например, для оценки функционального состояния сердца и его анатомии. Анализ результатов заполнения шкал по Н. В. Керимкуловой показал достоверные различия между группами исследования как по распространенности НДСТ, так и по количеству признаков. Признаки НДСТ Н. В. Керимкуловой диагностированы у 59 (84,3 %) пациентов I группы против 16 (32,0 %) и 11 (27,5 %) пациентов II и III групп при $p<0,001$. В I группе среди женщин с установлен-

ным диагнозом определено 8,3 (4; 18) признака, во II – 3,8 (2; 10) признака, в III – 2,6 (2; 5) признака соответственно при $p=0,024$. На рисунке 1 отражены результаты сравнения выраженности НДСТ среди женщин репродуктивного возраста согласно шкале Н. В. Керимкуловой.

Шкала диагностики НДСТ Т. Е. Кадуриной позволяет не только установить диагноз НДСТ, но и определить степень тяжести патологии. 28 признаков с дифференцированной значимостью, выраженной в баллах, позволяют определить легкую степень тяжести НДСТ при наличии у пациента 3–6 баллов; среднюю степень при 7–11 баллов; тяжелую степень при наличии более 11 баллов. Данная система особенно привлекательна за счет акцента на акушерско-гинекологических анамнезе и статусе: их характеризуют 8 из 28 признаков. При анализе анкет по шкале Т. Е. Кадуриной определено, что проявления НДСТ диагностированы у пациентов 52 (74,3 %) пациентов I группы, у 36 (72,0 %) пациентов II группы и у 11 (27,5 %) пациентов III группы ($p<0,001$). Среднее количество баллов у женщин с установленным диагнозом в группах исследования составило 12,6 (5; 19), 6,1 (3; 13) и 4,2 (3; 8) балла соответственно ($p=0,397$). Тяжелая степень НДСТ диагностирована у 20 (28,6 %) пациентов I группы, у 6 (12,0 %) пациентов II группы и у 3 (7,5 %) пациентов III группы ($p=0,009$).

Полученные результаты свидетельствуют о неравномерном распространении НДСТ (от 15

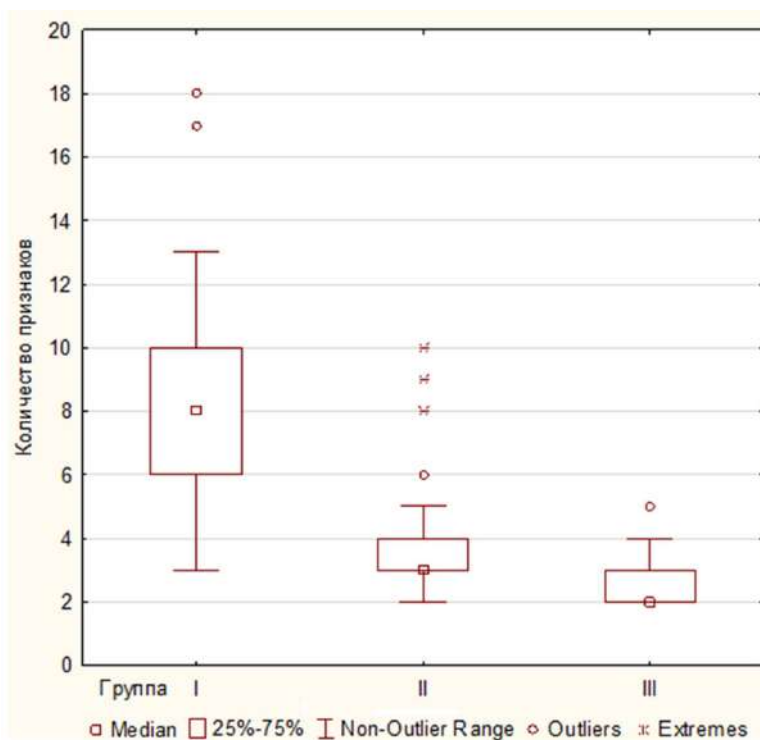


Рисунок 1. Выраженность НДСТ среди женщин репродуктивного возраста согласно шкале Н. В. Керимкуловой

до 84 %) у женщин репродуктивного возраста. Анализ Брайтоновских критериев показал у пациентов с различным акушерско-гинекологическим анамнезом отсутствие различий по распространенности патологии соединительной ткани и по их выраженности. В то же время достоверные различия получены по специализированным шкалам Н. В. Керимкуловой и Т. Е. Кадуриной. Результаты обследования пациентов согласно шкале Н. В. Керимкуловой выявили достоверные различия как по распространенности НДСТ, так и по количеству признаков, характеризующих ее выраженность. Шкала Т. Е. Кадуриной способна достоверно дифференцировать наличие у пациента НДСТ, однако расхождения по степени тяжести проявлений НДСТ не столь специфичны. Значимые результаты получены по тяжелой степени НДСТ, которая диагностирована у 28,6 % пациентов основной группы. Такие разнообразные характеристики распространенности НДСТ, ее выраженности и фенотипических проявлений между группами исследования, а в особенности между рожавшими и нерожавшими женщинами, отражают значимость перинатального периода, родов как дебюта проявлений НДСТ и в целом тесную взаимосвязь НДСТ и акушерско-гинекологической патологии. Таким образом, шкала Н. В. Керимкуловой продемонстрировала максимальную достоверность полученных результатов. Шкала Т. Е. Кадуриной, благодаря вниманию к акушерско-гинекологическому анамнезу, возможности определения степени тяжести НДСТ, позволяющей прогнозировать частоту и тяжесть осложнений беременности, также может являться методом выбора оценки проявлений НДСТ.

Рассчитали относительный риск осложнений беременности у пациентов с НДСТ, определенной по способу Керимкуловой Н.В. (2016 г.):

- угрожающий самопроизвольный выкидыш: $OR=1,286$ (95 % ДИ; Se 0,732; Sp 0,444);
- истмико-цервикальная недостаточность: $OR=1,636$ (95 % ДИ; Se 0,682; Sp 0,430);
- угрожающие, начавшиеся преждевременные роды: $OR=2,100$ (95 % ДИ; Se 0,778; Sp 0,544);
- дистресс плода: $OR=1,575$ (95 % ДИ; Se 0,724; Sp 0,468);
- плацентарная дисфункция: $OR=2,350$ (95 % ДИ; Se 0,797; Sp 0,541);
- плод, маленький к сроку гестации: $OR=1,714$ (95 % ДИ; Se 0,741; Sp 0,409);
- преэклампсия: $OR=1,500$ (95 % ДИ; Se 0,714; Sp 0,387).

НДСТ наиболее значимо повышает риск плацентарной дисфункции ($OR=2,4$) и преждевременных родов ($OR=2,1$).

ВЫВОДЫ

1. Распространенность НДСТ среди женщин репродуктивного возраста в Витебской области Республики Беларусь составляет 62 % (15–84 %).
2. Наиболее эффективным для диагностики НДСТ во время беременности является способ прогнозирования этой патологии Керимкуловой Н.В. (2016 г.), когда наличие у пациента 8,3 признаков НДСТ, 2 из которых являются высокоранговыми, свидетельствует о высоком перинатальном риске.
3. Диагноз НДСТ, определенный по способу Керимкуловой Н.В. (2016 г.), позволяет определить пациента в группы риска по невынашиванию беременности ($OR=1,3$), преждевременным родам ($OR=2,1$), истмико-цервикальной недостаточности ($OR=1,6$), плацентарной дисфункции ($OR=2,4$), дистрессу плода ($OR=1,6$), преэклампсии ($OR=1,5$).

ЛИТЕРАТУРА

1. Смирнова, Т.Л. Особенности течения беременности и родов у женщин с синдромом недифференцированной дисплазии соединительной ткани / Т.Л. Смирнова, Л.И. Герасимова, А.Е. Сидоров [и др.] // Практическая медицина. Том 16, № 6. – 2018. с. 39–44. DOI: 10.32000/2072-1757-2018-16-6-39-44
2. Antunes, M. Undifferentiated connective tissue disease: state of the art on clinical practice guidelines / M. Antunes, C. A. Scirè, R. Talarico [et all] // Rheumatic and Musculoskeletal Diseases Open 2019; 4:e000786. doi: 10.1136/rmdopen-2018-000786
3. Beneventi, F. Uterine artery Doppler velocimetry and obstetric outcomes in connective tissue diseases diagnosed during the first trimester of pregnancy / F. Beneventi, E. Locatelli, V. Ramoni [et all] // Prenatal Diagnosis 2012, 32, p.1–8. DOI: 10.1002/pd.3964
4. Radin, M. A multicentre study of 244 pregnancies in undifferentiated connective tissue disease: maternal/fetal outcomes and disease evolution / M. Radin, K. Schreiber, I. Cecchi [et all] // Rheumatology (Oxford). 2020 Sep 1; 59 (9): 2412–2418. doi: 10.1093/rheumatology/kez620.
5. Spinillo, A. The effect of newly diagnosed undifferentiated connective tissue disease on pregnancy outcome / A. Spinillo, F. Beneventi, O.M. Epis [et all] // Am J Obstet Gynecol. 2008 Dec; 199(6):632.e1–6. doi:10.1016/j.ajog.2008.05.008. Epub 2008 Jul 29.
6. Акатова, Е.В. Клинические рекомендации Российского научного медицинского общества терапевтов по диагностике, лечению и реабилитации пациентов с дисплазиями соединительной ткани (первый пересмотр) / Е.В. Акатова, М.В. Вершинина, И.А. Викторова [и др.] // Медицинский вестник Северного Кавказа. – 2018. Т. 13. № 1.2. – с.137–209. DOI – <https://doi.org/10.14300/mnnc.2018.13037>
7. Кононенко, И.С. Полиморфизмы генов трансформирующего ростового фактора $\beta 1$ и матриксной металлопро-

- теиназы 9 как молекулярно-генетические предикторы формирования истмико-цервикальной недостаточности у пациенток с недифференцированной дисплазией соединительной ткани / И. С. Кононенко // Вестник ВГМУ. – 2020. – Том 19, № 3. – С. 50–58.
8. Wahyudi, H. Targeting collagen for diagnostic imaging and therapeutic delivery / H. Wahyudi [et al] // J Control Release. 2016 Oct 28; 240:323-331. doi: 10.1016/j.jconrel.2016.01.007.
9. Yang, S. A three-arm, multicenter, open-label randomized controlled trial of hydroxychloroquine and low-dose prednisone to treat recurrent pregnancy loss in women with undifferentiated connective tissue diseases: protocol for the Immunosuppressant regimens for Living Fetuses (ILIFE) trial / S. Yang, R. Ni, Y. Lu [et al] // Trials. 2020 Sep 9; 21(1): 771. doi: 10.1186/s13063-020-04716-1.
10. Grahame, R. The revised (Brighton 1998) criteria for the diagnosis of benign joint hypermobility syndrome (BJHS) / R. Grahame, H. A. Bird, A. Child // J Rheumatol. 2000 Jul; 27(7): 1777-9. PMID: 10914867
11. The Brighton Diagnostic Criteria for Ehlers-Danlos syndrome (EDS) <https://edswellness.org/the-brighton-diagnostic-criteria-for-ehlers-danlos-syndrome-eds/>
12. Смольнова, Т. Ю. Дисплазия соединительной ткани как одна из возможных причин недержания мочи у женщин с пролапсом гениталий / Т. Ю. Смольнова, С. Н. Буянова, С. В. Савельев [и др.] // Урология. – 2001. – № 2. – С. 25–30.
13. Смольнова, Т. Ю. Взаимосвязь выпадения половых органов у женщин с синдромом гипермобильности суставов при дисплазии соединительной ткани / Т. Ю. Смольнова, С. В. Савельев, В. Л. Гришин [и др.] // Терапевтический архив. – 2004. – Том 79, № 11. – С. 83–88.
14. Калмыкова, А. С. Синдром дисплазии соединительной ткани у детей / А. С. Калмыкова, Н. В. Ткачева, Н. А. Федько // Ставрополь: СтГМА, 2009. – 318 с.
15. Кадурина, Т. И. Дисплазия соединительной ткани: руководство для врачей / Т. И. Кадурина, В. Н. Горбунова // СПб.: Элби-СПб, 2009. – 704 с.
16. Керимкулова, Н. В. Влияние недифференцированной дисплазии соединительной ткани на исходы беременности и родов. Комплексное обследование беременных с дисплазией соединительной ткани с использованием методов интеллектуального анализа данных // Н. В. Керимкулова, Н. В. Никифорова, И. С. Владимирова // Земский врач. – 2013. – Том 2, № 19. – С. 34–38.
17. Керимкулова, Н. В. Способ прогнозирования наличия недифференцированной дисплазии соединительной ткани у беременных / Н. В. Керимкулова, Н. В. Никифорова, О. А. Громова [и др.] // Государственное бюджетное образовательное учреждение высшего профессионального образования «Ивановская государственная медицинская академия» Министерства здравоохранения Российской Федерации, изобретение № 000 2539 996 от 27.01.2015.
18. Мицкевич, Е. А. Ранняя диагностика истмико-цервикальной недостаточности у беременных / Е. А. Мицкевич // Охрана материнства и детства. – 2019. – № 1 (33) – С. 17–21.
19. Мицкевич, Е. А. Роль динамической ультразвуковой цервикометрии в оказании медицинской помощи беременным пациенткам с риском истмико-цервикальной недостаточности / Е. А. Мицкевич, Т. С. Дивакова // Репродуктивное здоровье. Восточная Европа. – 2021, – том 11, № 5 с. – С. 590–604.

Признаки НДСТ у беременных (Керимкулова Н. В., 2016 г.)

Признак НДСТ	Ранг	Признак НДСТ	Ранг
Гипермобильность суставов	1	Систолический шум при аускультации сердца	2
Тонкая кожа	1	Врожденный вывих бедра	2
Зубы - дефекты в дентине, ямки, желобки	1	Келоидные рубцы	2
Астенический синдром	1	Ассиметрия ушных раковин	3
Пролапс митрального клапана	1	Паховая грыжа	3
Варикозная болезнь вен нижних конечностей	1	Ложные хорды	3
Арахнодактилия	2	Замедленное заживление	3
Гиперрастяжимость кожи	2	Парестезии, мышечно-	3
Готическое небо	2	тетанический спазм, зябкость	
Стрии	2	Пролапс гениталий	3
Сколиоз	2	Гипотония мышц	3
Нейроциркуляторная дистония по гипертоническому или гипотоническому типу	2	Утолщение ногтевых фаланг	3
Искривление носовой перегородки	2	Кососмещенный таз	3
		Плоскостопие	3

Критерии диагноза НДСТ: не менее 2 из 16 высокоинформативных фенов (1 и 2 ранга)

Шкала НДСТ (Кадурина Т.Е., 2009 г.)

Признак НДСТ	Балл	Признак НДСТ	Балл
Астигматизм	1	Отслойка сетчатки	6
Варикозное расширение вен матки	3	Плоскостопие	3
Варикозное расширение вен нижних конечностей	3	Пролапс митрального клапана	1-6
Варикозное расширение сосудов малого таза	3	Сколиоз	3-6
Гиперэластичная кожа	3	Тонкие волосы	2
Дискинезия желчевыводящих путей	2	Хронический гастродуоденит	3
Кариес зубов	2	Хронический эзофагит, колит	3
Келоидные рубцы	2	Ювенильный остеохондроз	3
Ломкие волосы	2	Эктопия шейки матки	1
Ломкие ногти	2	Две и более неразвивающиеся беременности	2
Миопия разной степени тяжести	2-6	Преждевременные роды в анамнезе	1
Мягкие ногти	2	Угроза прерывания беременности в анамнезе	1
Мягкие уши	2	Токсикоз в данную беременность	1
Нарушение прикуса	2	Угроза прерывания в I триместре	1
		данной беременности	

Критерии диагноза НДСТ: 3–6 баллов – легкая степень тяжести; 7–11 баллов – средняя степень тяжести; более 11 баллов – тяжелая степень тяжести

Критерии Синдрома гипермобильности сустава (критерии Брайтона, 1998 г.)

Признак
Пассивное сгибание 5-го пальца в обе стороны.
Пассивное сгибание 1-го пальца в сторону предплечья
Переразгибание локтевого сустава
Переразгибание коленного сустава
Возможен наклон вперед, при этом ладони достигают пола.
Боли в суставах более 3 месяцев в четырех или большем количестве суставов
Боли в суставах менее 3 месяцев в одном–трех суставах или люмбагия, спондилез, спондилолиз, спондилолистез
Вывих/подвывих более чем в одном суставе или повторные в одном суставе
Суставные поражения более двух локализаций (эпикондилит, теносиновит, бурсит)
Марфаноидность (высокий рост, худощавость, соотношение размах рук/рост > 1,03, соотношение верхний/нижний сегмент тела < 0,83, арахнодактилия)
Аномальная кожа: тонкость, гиперрастяжимость, стрии, атрофичные рубцы
Глазные признаки: нависающие веки, или миопия, или антимонголоидные глаза
Варикозные вены или грыжи либо опущение матки/прямой кишки.

Критерии диагноза: 4 и более признаков и артралгия > 3 месяцев

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

ПОИСК МОЛЕКУЛЯРНО-ГЕНЕТИЧЕСКИХ ПРЕДИКТОРОВ
ПРОЛИФЕРАТИВНЫХ ПРОЦЕССОВ ЭНДОМЕТРИЯЮ.А. Лызикова¹, М.Н. Яцук¹, А.В. Кругликова¹, М.В. Смирнова²¹ УО «Гомельский государственный медицинский университет»² УЗ «Гомельская городская клиническая больница №2»

Реферат: Обследовано 60 пациенток, основную группу составили 30 (50,00 %) пациенток с пролиферативными процессами эндометрия, 30 (50,00 %) женщин с нормальным эндометрием составили группу сравнения. Методом полимеразной цепной реакции определен полиморфизм генов CYP1A1, CYP1A2. Изучены клиничко-анамнестические факторы, активность катехол-О-метилтрансферазы. Не установлена взаимосвязь пролиферативных процессов эндометрия с изученными полиморфными локусами генов CYP1A1, CYP1A2, активностью COMT. В анамнезе у пациенток основной группы отмечена значимо более высокая частота единственных родов ($p=0,025$), что может косвенно свидетельствовать о проективном воздействии большего количества родов на эндометрий у пациенток группы сравнения. Для оптимизации тактики ведения пациенток требуется уточнение ультразвуковых критериев гиперпластических процессов эндометрия.

Ключевые слова: пролиферативные процессы эндометрия, COMT, CYP1A1, CYP1A2.

SEARCH FOR MOLECULAR GENETIC PREDICTORS
OF ENDOMETRIAL PROLIFERATIVE PROCESSESYu. A. Lyzikova¹, M.N. Yatsuk¹, A.V. Kruglikova¹, M.V. Smirnova²¹ Educational Institution "Gomel State Medical University"² Health Care Institution "Gomel City Clinical Hospital №2"

Abstract: 60 patients were examined, 30 (50,00%) patients with endometrial hyperplastic processes were included into the study group, 30 (50,00%) women with normal endometrium – into the the comparison group. Polymorphism of CYP1A1 and CYP1A2 genes was determined by polymerase chain reaction. Clinical and anamnestic factors, catechol-O-methyltransferase activity were studied. The relationship of endometrial proliferative processes with the studied polymorphic loci of the CYP1A1, CYP1A2 genes, and COMT activity has not been established. In the anamnesis, the patients of the study group had a significantly higher frequency of single births ($p=0,025$) which may indirectly indicate the protective effect of higher number of births on the endometrium. To optimize the management of patients it is necessary to clarify the ultrasound criteria for endometrial hyperplastic processes.

Key words: proliferative processes of endometrium, COM T, CYP1A1, CYP1A2.

ВВЕДЕНИЕ

В современном мире отмечается рост числа пациенток репродуктивного и перименопаузального возраста, которые обращаются за медицинской помощью по поводу пролиферативных процессов эндометрия [1]. Пролиферативные процессы эндометрия (ППЭ) – это гетерогенная группа заболеваний, которая характеризуется локальной или диффузной пролиферацией стромы и желез эндометрия. К ППЭ относятся полип эндометрия, гиперплазия эндометрия с атипией клеток и без, рак эндометрия [2].

Проблема патогенеза ППЭ изучается в течение многих лет, общепризнанной считается «эстрогенная теория» [3]. В более ранних исследованиях было доказано, что важную роль в развитии этого процесса играют именно эстрогены, которые стимулируют клеточную пролиферацию в органах-мишенях [4]. В наше время представляют интерес исследования, посвященные изучению активности ферментов метаболизма эстрогенов [3].

Считается, что такой метаболизм может происходить непосредственно в эндометрии под воздействием ферментов CYP1A1, CYP1A2, CYP1B1 [5].

Эти ферменты могут иметь функциональные генные варианты, для которых доказана связь с повышенным или пониженным синтезом (активностью) соответствующего энзима. Такие функциональные варианты получили название «генный полиморфизм» и являются отклонением от дикой (условно нормальной) последовательности данного гена, т.е. происходит замена, выпадение или вставка одного или нескольких нуклеотидов. Всего к настоящему времени зарегистрировано несколько миллионов таких полиморфных вариантов в геноме человека, ежедневно мировые базы данных (НарМар и др.) пополняются сотнями новых полиморфизмов. Поэтому сравнение частоты таких функциональных генных вариантов у пациентов с ППЭ и в контрольной группе позволяет предположить роль специфического белка в генезе данного заболевания, его клинических особенностях или ответ на специфическую лекарственную терапию [6].

Одним из актуальных направлений является изучение человеческого цитохрома P450, который, будучи одним из важнейших ферментов, участвующих в канцерогенезе человека, метаболизирует некоторые проканцерогены до активных канцерогенов. Кроме того, ферменты семейства CYP450 играют важную роль в катаболизме эстрогенов, в том числе и фермент, кодируемый геном CYP1A1. Производные этих метаболитов (4-гидроксиэстрогены) являются канцерогенными и могут индуцировать повреждение ДНК, приводящее к трансформации опухоли. Присутствие фермента CYP1A1 в тканях половых путей может индуцировать химический канцерогенез и инициировать развитие рака [7].

В некоторых исследованиях, включая мета-анализ [8], при изучении генетического полиморфизма ферментов метаболизма эстрогенов не было выявлено отличий гена CYP1A1 у пациенток с ППЭ и в контрольной группе. Однако при анализе полиморфных вариантов гена CYP1A2 были выявлены достоверные различия по частоте встречаемости у пациенток с ППЭ мутантного аллеля А (ОШ=1,68, $p=0,018$), что может свидетельствовать о возможном участии CYP1A2 в патогенезе ППЭ [9].

В другом исследовании получены сведения о том, что женщины, имеющие мутантный аллель А гена CYP1A2, имеют повышенный риск развития ППЭ, а лица с диким аллелем С и генотипом С/С гена CYP1A2 имеют повышенный риск развития рака эндометрия [4].

Так как метаболизм эстрогенов под воздействием ферментов CYP1A1, CYP1A2, CYP1B1 – это окислительная реакция, которая приводит к образованию канцерогенных катехолэстрогенов (КЭ), 4-гидроксиэстрадиолов и 2-гидроксиэстрадиолов, то инициация гормонозависимых опухолей может

быть результатом дальнейшего окисления КЭ до катехолэстроген-орто-хинонов. Последние, в свою очередь, связываются с ДНК с формированием беспуриновых нерепарируемых участков ДНК и специфических аддуктов, вызывающих мутации в генах-мишенях (генотоксический вид гормонального канцерогенеза) [10, 11].

Однако дальнейший метаболизм КЭ может протекать с участием катехол-орто-метилтрансферазы (СОМТ) и глутатионтрансферазы с образованием неактивных и немутагенных производных [12]. Таким образом, СОМТ играет важную роль в торможении развития эстроген-индуцированных раков [13]. По результатам одного исследования по оценке риска развития рака эндометрия на фоне гиперплазии эндометрия было установлено, что у пациенток репродуктивного возраста значимыми факторами являются суммарная активность эстроген-2/4-гидроксилаз и СОМТ в эндометрии. Необходимо упомянуть, что исследователи отметили повышение риска развития злокачественного процесса в эндометрии в перименопаузе на фоне увеличения активности СОМТ при отсутствии повышения активности других ферментов по сравнению с больными с гиперпластическими процессами эндометрия других возрастных групп [1].

Изучение активности ферментов метаболизма и определение их полиморфизма позволит дифференцировано подходить к формированию групп риска пациенток с ППЭ и более эффективно проводить лечебные и профилактические мероприятия [4].

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Определить частоту полиморфных вариантов генов цитохрома P450 (CYP1A1, CYP1A2), активность СОМТ у пациенток с пролиферативными процессами эндометрия.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

В исследование включено 60 пациенток, основную группу составили 30 (50,00%) пациенток с пролиферативными процессами эндометрия, 30 (50,00 %) женщин с нормальным эндометрием составили группу сравнения.

Исследование выполнено на образцах ДНК, выделенных из лимфоцитов периферической крови с использованием коммерческого набора «Арт-РНК экстаркт» («АртБиоТех», РБ) согласно инструкции производителя. Для формирования прогностической модели заболевания всем пациенткам после включения в исследование проводили молекулярно-генетическое типирование полиморфных вариантов генов, участвующих в метаболизме половых гормо-

нов (CYP1A1 (Cytochrome P450 Family 1 Subfamily A Member 1, T264C в 30-некодирующем регионе, rs4646903); CYP1A2 (C734A, rs762551).

Выявление полиморфизма генов CYP1A1, CYP1A2 проводили методом ПЦР (полимеразная цепная реакция) в варианте ПДРФ (полиморфизм длин рестрикционных фрагментов). Проводили амплификацию определенного фрагмента ДНК, содержащего анализируемую мутацию, с последующим расщеплением полученного ампликона соответствующей рестриктазой для идентификации аллелей анализируемых генов.

Концентрацию катехол-О-метилтрансферазы в сыворотке крови (COMT) в плазме крови определяли методом ИФА, используя набор реагентов «COMT ELISA Kit» (производства Cloud Clone Corp., Китай) согласно инструкции производителя (диапазон обнаружения 0,78–50 нг/мл, чувствительность 0,33 нг/мл).

Оценка нормальности распределения признаков проводилась с использованием критерия Шапиро-Уилка, сравнительный анализ между группами проводился с использованием методов непараметрической статистики.

В качестве центральной тенденции все количественные показатели представлены в виде медианы (Me), в качестве квартильной оценки – нижней (0,25) и верхней квартили (0,75). Статистическая обработка данных проведена с использованием пакета STATISTICA 10.0. Определение статистической значимости различий для анализируемых групп проверяли по критерию Манна-Уитни. При анализе качественных признаков в группах сравнения использован точный критерий Фишера. Результаты считались статистически значимыми при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Обследовано 60 пациенток, направленных в гинекологическое отделение для проведения раздельного диагностического выскабливания. После получения результатов гистологического исследования пациентки были разделены на группы. В основную группу вошли 30 (50,00 %) женщин с пролиферативными процессами эндометрия, в группу сравнения 30 (50,00 %) пациенток с нормальным эндометрием.

В основной группе у 19 (63,33 %) женщин по результатам гистологического исследования диагностирована простая неатипическая гиперплазия эндометрия, у 13 (43,33 %) полип эндометрия, у 6 (20,00 %) пациенток выявлено сочетание простой гиперплазии эндометрия и полипа эндометрия. В группе сравнения у всех пациенток эндометрий соответствовал фазе менструального цикла.

Возраст пациенток в основной группе составил 43 (39; 49) года, в группе сравнения 44 (41; 51) года. Значимых различий при сравнении групп по возрасту не выявлено ($z = -1,154$, $p = 0,250$).

Индекс массы тела составил в группе пациенток с гиперпластическими процессами эндометрия 27 (23; 31,24), в группе сравнения 25 (23; 31,92). Значимых различий при сравнении пациенток по индексу массы тела не выявлено ($z = -0,53$, $p = 0,598$). В группах с одинаковой частотой встречалось ожирение 1 степени (индекс массы тела 30,0–34,9) 5 (16,67 %) и ожирение 2 степени (индекс массы тела 35,0–39,9) 2 (6,67%). Избыточная масса тела (индекс массы тела 25,0–29,9) была у 11 (36,67 %) пациенток основной группы и у 5 (16,67 %) пациенток группы сравнения. Значимых различий при сравнении частоты ожирения и избыточной массы тела между группами не выявлено.

Среди пациенток основной группы у 21 (70,00 %) пациентки были жалобы, наиболее часто пациентки отмечали обильные менструации – в 16 (53,33 %) случаях. С одинаковой частотой 2 (6,67 %) пациентки с гиперпластическими процессами эндометрия предъявляли жалобы на боли внизу живота тянущего характера и нарушение регулярности менструаций. Пациенток с нормальным эндометрием в 12 (40,00 %) случаях беспокоили обильные менструации, в 3 (10,00 %) тянущие боли внизу живота, нарушение регулярности менструаций отметили 2 (6,67 %) пациентки. При сравнении частоты и характера жалоб значимых различий между группами не выявлено.

При анализе акушерского анамнеза установлено, что у пациенток основной группы значимо чаще в анамнезе были 1 роды – 18 (60,00 %), у пациенток группы сравнения 1 роды в анамнезе были у 10 (33,33 %) женщин ($z = 2,23$, $p = 0,025$, $OR = 1,96$, 95 % ДИ 1,8–15,43). Полученные данные могут косвенно свидетельствовать о проективном воздействии беременности и лактации на эндометрий. Акушерский анамнез отражен в таблице 1.

В основной группе на аборт в анамнезе указали 10 (33,33 %) пациенток, в группе сравнения 8 (26,67 %), при сравнении данного показателя между группами значимых различий не выявлено (табл. 2).

При сравнении соматического анамнеза значимых различий между группами не выявлено. С одинаковой частотой 2 (6,67 %) у пациенток обеих групп была артериальная гипертензия. Сахарный диабет 2 типа был у 1 (3,33 %) пациентки группы сравнения, анемия у 2 (6,67 %) пациенток без патологии эндометрия. Заболевание молочной железы было у 1 (3,33 %) пациентки группы сравнения.

Структура гинекологической патологии пациенток обеих групп представлена в таблице 3.

Таблица 1. Акушерский анамнез обследованных пациенток

Параметр	Основная группа (n=30)		Группа сравнения (n=30)		p-уровень*
	n	%	n	%	
1 роды	18	60,00	10	33,33	0,025
2 родов	11	36,67	16	53,33	0,218
3 родов	—	—	4	13,33	0,056
Нет родов в анамнезе	1	3,33	—	—	0,500

* точный критерий Фишера

Таблица 2. Количество медицинских аборт у обследованных пациенток

Параметр	Основная группа (n=30)		Группа сравнения (n=30)		p-уровень*
	n	%	n	%	
1 медицинский аборт	5	16,67	4	13,33	0,500
3 и более медицинских абортов	5	16,67	4	13,33	0,500
Нет медицинских абортов в анамнезе	20	66,67	22	73,33	0,389

* точный критерий Фишера

Таблица 3. Гинекологический анамнез обследованных пациенток

Параметр	Основная группа (n=30)		Группа сравнения (n=30)		p-уровень*
	n	%	n	%	
Миома матки	7	23,33	9	30,00	0,385
Хронический сальпингоофорит	—	—	1	3,33	0,500
Эндометриоз	1	3,33	3	10,00	0,306
Доброкачественная опухоль яичника	2	6,67	1	3,33	0,500
Фоновое заболевание шейки матки	—	—	4	13,33	0,056
Предраковое заболевание шейки матки	1	3,33	—	—	0,500
Заболевание молочной железы	—	—	1	3,33	0,500

* точный критерий Фишера

На амбулаторном этапе пациенткам обеих групп выполнено УЗИ, у 12 (40,00%) пациенток с нормальным эндометрием была диагностирована патология эндометрия, что послужило основанием для проведения внутриматочной манипуляции.

Активность катехол-О-метилтрансферазы в сыворотке крови (СОМТ) в основной группе составила 1,17 (0,83; 1,32) нг/мл, в группе сравнения 1,34 (0,91; 1,81) нг/мл. Таким образом, при сравнении активности фермента, участвующего в метаболизме половых гормонов, значимых различий не выявлено ($z=0,55$, $p=0,580$).

В таблице 4 указано распределение частот аллелей по полиморфным локусам гена CYP1A1.

В таблице 5 представлено распределение частот аллелей по полиморфным локусам гена CYP1A2.

Таким образом, у пациенток с пролиферативными процессами эндометрия не установлена взаимосвязь заболевания с изученными полиморфны-

ми локусами генов CYP1A1, CYP1A2, активностью СОМТ.

ВЫВОДЫ

1. У пациенток с пролиферативными процессами эндометрия в анамнезе значимо чаще в анамнезе были 1 роды – в 18 (60,00%) случаях, у пациенток группы сравнения в 10 (33,33%) случаях ($z=2,23$, $p=0,025$, $OR=1,96$, 95% ДИ 1,8–15,43).

2. При сравнении частот аллелей по полиморфным локусам гена CYP1A1, CYP1A2, активности катехол-О-метилтрансферазы значимых различий между группами не выявлено.

3. У 12 (40,00%) пациенток группы сравнения была выявлена патология эндометрия при ультразвуковом исследовании, что послужило основанием для направления в стационар для проведения раздельного диагностического выскабливания.

Таблица 4. Распределение частот аллелей по полиморфным локусам гена CYP1A1

Ген/генотип	Основная группа (n=30)		Группа сравнения (n=30)		p
	n	%	n	%	
CYP1A1 T/T	23	76,67	25	83,33	0,370
CYP1A1 T/C	7	23,33	5	16,67	0,370

Таблица 5. Распределение частот аллелей по полиморфным локусам гена CYP1A2

Ген/генотип	Основная группа (n=30)		Группа сравнения (n=30)		p
	n	%	n	%	
CYP1A2 C/A	12	40,00	12	40,00	1,00
CYP1A2 C/C	4	13,33	7	23,33	0,500
CYP1A2 A/A	14	46,67	11	36,67	0,305

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

У обследованных пациенток не установлена взаимосвязь пролиферативных процессов эндометрия с изученными полиморфными локусами генов CYP1A1, CYP1A2, активностью СОМТ. В анамнезе у пациенток основной группы отмечена значимо более высокая частота единственных родов, что может косвенно свидетельствовать о проективном воздействии большего количества родов на эндометрий у пациенток группы сравнения. Для оптимизации тактики ведения пациенток требуется уточнение ультразвуковых критериев гиперпластических процессов эндометрия.

ЛИТЕРАТУРА

- Бочкарева, Н.В. Оценка риска развития рака эндометрия у больных с гиперпластическими процессами эндометрия и миомой матки в различные возрастные периоды / Н.В. Бочкарева [и др.] // Опухоли женской репродуктивной системы. – 2009. – №1, 2 – С. 102–107.
- Савельева, Г.М. Гинекология: национальное руководство / под ред. Г.М. Савельевой, Г.Т. Сухих, В.Н. Серова, В.Е. Радзинского, И.Б. Манухина. – 2-е изд., перераб. и доп. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2017. – 1008 с.
- Шаншашвили, Е.В. Биохимические и иммуногистохимические параллели в опухолях эндометрия / Е.В. Шаншашвили // Проблемы медицины в современных условиях: Сборник научных трудов по итогам международной научно-практической конференции, Казань, 8.06. 2015 г. – Казань: Инновационный центр развития образования и науки, 2015. – С. 79–81.
- Харенкова, Е.Л. Влияние полиморфизма генов ферментов метаболизма эстрогенов на развитие гиперпластических процессов и рака эндометрия / Е.Л. Харенкова, Н.В. Артымук, Л.Ф. Гуляева // Acta Biomedica Scientifica. – 2010. – № 6–2 – С. 84–87.
- Badawi, A.F. Role of human cytochrome P4501A1, 1A2, 1B1, and 3A4 in the 2-,4- and 16 α -hydroxylation of 17 β -estradiol / A.F. Badawi, E.L. Cavalieri, E.G. Rogan // Metab. Clin. Exp. – 2001. – Vol. 50. – P. 1001–1003.
- Чухловин, А.Б. Биологические аспекты гиперплазии миометрия: роль клинически значимых генных вариантов / А.Б. Чухловин, А.А. Тотолян // Молекулярная медицина. – 2014. – № 4. – С. 14–21.
- Przemysław, M. Importance of CYP1A1 polymorphism and its transcriptional regulation in ovarian and endometrial cancer / M. Przemysław [et al.] // Journal Ginekologia Polska. – 2011. – Vol. 82 №12. – P. 925–932.
- Min, L. Quantitative assessment of the association between CYP1A1 A4889G polymorphism and endometrial cancer risk / L. Min [et al.] // Tumor Biol. – 2013. doi:10.1007/s13277-013-0949-y.
- Харенкова, Е.Л. Генетический полиморфизм ферментов метаболизма эстрогенов у женщин с гиперпластическими процессами эндометрия в перименопаузе / Е.Л. Харенкова [et al.] // Сибирский научный медицинский журнал. – 2009. – № 2. – С. 5–8.
- Mikhailova, O.N. Estrogen-metabolizing gene polymorphisms in the assessment of female hormone-dependent cancer risk / O.N. Mikhailova [et al.] // J. Pharmacogenomics. – 2006. – Vol. 6. – P. 189–193.
- Salama, S.A., Kamel, M., Awad, M., Nasser, A.-H.B., Al-Hendy, A., Botting, S. and Arrastia, C. (2008), Catecholestrogens induce oxidative stress and malignant transformation in human endometrial glandular cells: Protective effect of catechol-O-methyltransferase / S.A. Salama [et al.] // Int. J. Cancer. – 2008. – P. 1246–1254.
- Бочкарева, Н.В. Ферменты метаболизма эстрогенов при раке эндометрия // Сибирский онкологический журнал. – 2003. – № 4. – С. 47–48.
- Sasaki, M. Multiple Promoters of Catechol-O-methyltransferase Gene Are Selectively Inactivated by CpG Hypermethylation in Endometrial Cancer / M. Sasaki [et al.] // Cancer Res. – 2003. – Vol. 63 (12). – P. 3101–3106.

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

МАРКЕРЫ ВОСПАЛЕНИЯ В РАННЕЙ ДИАГНОСТИКЕ ИНФЕКЦИОННОГО ПРОЦЕССА У НЕДОНОШЕННЫХ НОВОРОЖДЕННЫХ

Л.Н. Журавлева, В.И. Новикова

УО «Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет»

Реферат: Инфекционные заболевания – наиболее часто встречающаяся патология среди новорожденных детей, особенно недоношенных. Ранняя диагностика инфекционного процесса у недоношенных детей весьма затруднительна, поскольку его клинические проявления неспецифичны, а чувствительность и специфичность рутинных лабораторных анализов низки. *Целью настоящего исследования* явилось определение значения уровня маркеров воспаления (СРБ, ПКТ, ИЛ-6, пресепсин) у недоношенных новорожденных с инфекционно-воспалительными заболеваниями. Мы наблюдали 40 новорожденных детей с генерализованной инфекцией специфичной для перинатального периода (ИСПП), 54 новорожденных с врожденной пневмонией, группу сравнения составили 20 новорожденных без инфекционно-воспалительной патологии. Анализ уровня ПСП в сыворотке крови, полученной в первые сутки жизни, позволил установить, что данный показатель был значительно повышен у детей с инфекционной патологией и генерализованной ИСПП. При анализе корреляционной взаимосвязи мы установили значительную ($p < 0,05$) положительную корреляцию между концентрацией ПСП в сыворотке крови на 1-2-й день и сроком нахождения ребенка на ИВЛ ($R = 0,34$; $p = 0,02$), а также между уровнем ПСП в 1–2-е сутки жизни и длительностью антибактериальной терапии ($R = 0,27$, $p = 0,002$). В случае эффективности проводимого лечения уровень ПСП прогрессивно снижался, повторяя в целом динамику изменения прочих маркеров воспаления (СРБ, лейкоцитоз сдвиг формулы влево). Высокий уровень пресепсина коррелировал со степенью тяжести инфекционного процесса: при тяжелом течении был равен $r = 0,81$ ($p = 0,001$), при среднетяжелом течении $r = 0,68$. Таким образом, повышение концентрации пресепсина может служить ранним диагностическим маркером бактериальной инфекции у недоношенных, так как его уровень повышается раньше, чем уровень традиционных маркеров воспаления (СРБ, ПКТ, ИЛ-6), а его высокие уровни свидетельствуют о тяжелом развитии и течении инфекции у недоношенных. Динамика концентрации СРБ и ИЛ-6 не позволяет предложить их в качестве ранних маркеров инфекции, но они могут анализироваться вместе с традиционными маркерами воспаления в качестве дополнительных диагностических критериев воспалительной реакции.

Ключевые слова: новорожденные, пневмония, пресепсин, С-реактивный белок, прокальцитонин, ИЛ-6, инфекция, недоношенные дети.

INFLAMMATORY MARKERS IN THE EARLY DIAGNOSTICS OF THE INFECTIOUS PROCESS IN PREMATURE INFANTS

L.N. Zhuravleva, V.I. Novikova

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

Abstract: Infectious diseases are the most common pathology among newborns, especially premature born children. Early diagnosis of the infectious process in preterm infants is very difficult, since its clinical manifestations are nonspecific, and the sensitivity and specificity of routine laboratory tests are low. *The aim of this study* was to determine the significance of the level of inflammatory markers (CRP, PCT, IL-6, presepsin) in preterm infants with infectious and inflammatory diseases. We observed 40 newborns with a generalized infection specific for the perinatal period, 54 newborns with congenital pneumonia, the comparison group consisted of 20 newborns without infectious and inflammatory pathology. Analysis of the level of presepsin in the blood serum obtained on the first day of life made it possible to establish that this indicator was significantly increased in children with congenital infection and generalized infectious process. When analyzing the correlation relationship we found a significant ($p < 0.05$) positive correlation between the concentration of presepsin in the blood serum

on the 1st-2nd day and the duration of mechanical ventilation ($R=0.34$; $p=0.02$), and also between the PSP level on the 1st-2nd day of life and the duration of antibiotic therapy ($R=0.27$, $p=0.002$). In the case of the effectiveness of the treatment, the level of PSP progressively decreased repeating in general the dynamics of changes in other markers of inflammation (CRP, leukocytosis, shift of the formula to the left). A high level of presepsin correlated with the severity of the infectious process: in severe cases it was $r=0.81$ ($p=0.001$), in moderate cases it was $r=0.68$. Thus, an increase in presepsin concentration can serve as an early diagnostic marker of bacterial infection in premature infants, since its level rises earlier than the level of traditional markers of inflammation (CRP, PCT, IL-6), and its high levels indicate a severity and course of infection in premature infants. The dynamics of the concentration of CRP and IL-6 does not allow us to suggest them as early markers of infection, but they can be analyzed together with traditional markers of inflammation as additional diagnostic criteria for an inflammatory response.

Key words: newborns, pneumonia, presepsin, C-reactive protein, procalcitonin, IL-6, infection, premature babies.

Инфекционные заболевания новорожденных являются серьезной проблемой здравоохранения, наряду с тяжелой асфиксией и респираторным дистресс-синдромом (РДС). Ежегодная неонатальная и младенческая смертность от инфекционной патологии во всем мире превышает один миллион жизней (особенно в раннем неонатальном периоде) [1, 2]. Надлежащая идентификация бактериальной инфекции является основой для эффективного лечения и контроля инфекционных заболеваний [3]. Проблема с распознаванием бактериальных инфекций у новорожденных детей заключается в том, что клинические проявления по признакам и симптомам часто пересекаются с другими воспалительными расстройствами, маскируются признаками незрелости организма новорожденного и часто могут быть неспецифичными.

Современный подход к диагностике инфекционных заболеваний основан на микробиологическом, биохимическом и молекулярных методах. Но все еще не существует золотого стандарта, поскольку эти подходы недостаточны в чувствительности и специфичности. Следовательно, имеется насущная потребность в специфических и чувствительных биомаркерах для диагностики инфекционного процесса у новорожденных, так как от состоятельности иммунитета зависит сущность самого воспаления [1, 4].

Иммунная система новорожденных не полностью развита, и поэтому они более склонны к бактериальной инфекции. В неонатальном периоде клетки врожденного иммунитета, включая макрофаги и дендритные клетки (ДК), инициируют эффективный иммунный ответ. Цитокины, продуцируемые макрофагами и ДК, играют важную роль в механизмах защиты хозяина в ответ на инфекционные патогены.

Анализ культуры крови на бактерии, часто называемый золотым стандартом, является наиболее надежным диагностическим тестом. Однако для получения результата, как минимум, может потребоваться 48–72 ч. В результате лечение часто следу-

ет начинать до того, как будут получены результаты лабораторных исследований. Дополнительной сложностью является тот факт, что тест на культуру крови может быть ложноотрицательным у каждого пятого пациента с инфекционным процессом [1, 5].

Прогноз развития инфекционного процесса также зависит и от способности иммунной системы ребенка элиминировать микробные патогены [4, 5]. Такой иммунный ответ включает врожденный и адаптивный механизмы [5]. Врожденный иммунитет стимулирует лимфоциты, лейкоциты, антимикробные пептиды и систему комплемента. Активация реакций врожденного иммунитета возникает после распознавания паттернов патогенных микроорганизмов различными Toll-like (TLR) и рецепторами лейкоцитов [1, 5]. Эти рецепторы изначально детерминированы, они идентифицируют широкий спектр антигенов, известных как патоген-ассоциированные молекулярные структуры (PAMP), на поверхности микробов и других патогенов. Следовательно, врожденная система иммунитета обеспечивает первичный ответ на инвазию патогена [4, 5, 6].

С-реактивный белок (СРБ) – представитель семейства белков острофазового ответа, относящийся к глобулинам, к семейству пентраксинов, состоит из 5 одинаковых, нековалентно связанных субъединиц. С-реактивный белок способен индуцировать экспрессию эндотелиоцитами моноцитарного хемоаттрактантного протеина-1 (MCP-1) – одного из основных провоспалительных хемокинов, а также молекул адгезии (ICAM-1 и VCAM-1). Синтез СРБ происходит в печени (в гепатоцитах) и увеличивается уже через 4–6 ч после начала воспалительного процесса (до увеличения количества гранулоцитов), достигает пика через 1–2 дня, при благоприятном течении процесса его уровень быстро снижается, поскольку полупериод циркуляции в крови СРБ составляет 6 ч. Синтез происходит главным образом под воздействием интерлейкина-6 [7, 8].

В настоящее время лейкоцитоз и С-реактивный белок используются как маркеры воспаления, подтверждающие бактериальный генез заболевания.

Однако в педиатрической и неонатальной практике повышение этих показателей не всегда свидетельствует о бактериальной инфекции.

СРБ представляет собой, кроме того, маркер со средней чувствительностью и недостаточной специфичностью, что требует дополнительных исследований [9, 10].

Польза определения уровня СРБ как показателя неонатальной инфекции является предметом длительных дискуссий, так как он не является достаточно чувствительным для диагностики раннего инфекционного процесса у новорожденных. Концентрация СРБ повышается физиологически у новорожденных в первые несколько дней после рождения. Данный прирост и приводит к снижению диагностической ценности СРБ как показателя ранней неонатальной инфекции, особенно при определении его сразу после рождения. Напротив, другие исследования свидетельствуют об очень низкой концентрации СРБ, обнаруженной в пуповинной крови и сыворотке новорожденных сразу после рождения. К тому же, индикаторы воспаления, такие как прокальцитонин и интерлейкин-6, могут быть повышенными в первые несколько дней после рождения у детей без инфекции. Таким образом, в настоящее время отсутствует четкая интерпретация изменений уровня СРБ в постнатальном периоде. Ряд работ показывает, что последовательные измерения уровня СРБ при использовании высокочувствительной методики могут повысить диагностическую ценность СРБ, как показателя текущей ранней неонатальной инфекции.

Прокальцитонин (ПКТ) – полипептид, состоящий из 116 аминокислот с молекулярной массой 12,8 кДа, предшественник гормона кальцитонина, в физиологических условиях синтезируется С-клетками щитовидной железы из препрокальцитонина под влиянием кальцийзависимых факторов [10]. На сегодняшний день достоверно установлено физиологическое повышение уровня ПКТ у здоровых новорожденных детей первых двух суток жизни, поэтому для первых 48 ч жизни новорожденных используются различные ориентировочные диапазоны. С возраста 4–5-х суток жизни контрольные значения ПКТ сыворотки крови у здоровых детей совпадают с показателями у взрослых и составляют менее 0,5 нг/мл.

Интерлейкин-6 (ИЛ-6) является наиболее часто изучаемым цитокином в неонатальной популяции. ИЛ-6 представляет собой цитокин с ранним ответом на инфекцию, предшествующим повышению СРБ и сопровождаемым высвобождением ФНО- α . Этот цитокин синтезируется мононуклеарными фагоцитами, фибробластами, эндотелиальными клетками и клетками трофобласта сразу после стимуляции микробными продуктами [4, 5].

CD14 обладает способностью связывать несколько групп лигандов как грамположительных, так и грамотрицательных микроорганизмов, таких как липиды, пептидогликан и другие [10, 11]. Наиболее изученным лигандом бактерий является липополисахарид (ЛПС) грамотрицательных бактерий. Обычно ЛПС связывается с липопротеин-связывающим белком (ЛСБ) сыворотки крови, который представляет ЛПС для CD14 рецептора. CD14 является корецептором, который экспрессируется на поверхности моноцитов и макрофагов [12, 13]. Он играет важную роль в представлении ЛПС макрофагам и активно участвует во внутриклеточных сигналах и способствует экспрессии генов, ответственных за иммунный ответ, таких как продукция цитокинов эффекторными клетками [11]. Комплекс CD14-ЛПС-ЛСБ (mCD14) и растворимый CD14 (sCD14). Растворимая субъединица sCD14 обнаруживается в сыворотке крови и продуцируется в результате снижения секреции mCD14. Данная субъединица расщепляется катепсином D и другими протеазами в плазме или в фаголизоме, а N-концевые фрагменты 13 кДа составляют подтип sCD14 (sCD14-ST), который был назван пресепсином (ПСП). Комплекс CD14- ЛПС-ЛСБ подвергается воздействию ферментов, для которого требуется катепсин D. Пресепсин попадает в системный кровоток путем протеолиза и экзоцитоза. Уровни пресепсина в сыворотке крови можно рассматривать как индикатор активированных врожденных иммунных эффекторных клеток в ответ на инвазию патогенных микроорганизмов или других патогенов. Секреция пресепсина возникает как следствие стимулирования фагоцитарных реакций моноцитами [14]. Следовательно, пресепсин присутствует в определенных концентрациях даже у здоровых людей при отсутствии инфекционной патологии. Концепция определения концентрации пресепсина в биологических жидкостях предполагает, что его уровни должны изменяться, увеличиваться при ранних стадиях бактериальных инфекций [15, 16, 17].

Целью настоящего исследования явилось определение значения уровня маркеров воспаления (СРБ, ПКТ, ИЛ-6, пресепсин) у новорожденных с инфекционно-воспалительными заболеваниями.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Данное исследование выполнялось в 2019–2021 гг. на базах роддомов г. Витебска и Витебского областного детского клинического центра. В группу детей с инфекционно-воспалительными заболеваниями были включены 40 новорожденных детей с генерализованной инфекцией специфичной для перинатального периода (ИСПП), 54 новорожденных с врожденной пневмонией, группу сравнения

составили 20 новорожденных без инфекционно-воспалительной патологии. Все дети, включенные в исследование, были недоношенными (гестационный возраст 27–36 недель).

Критерием включения в контрольную группу недоношенных новорожденных было отсутствие у них заболеваний респираторного тракта и инфекционно-воспалительной патологии. У 20 детей, которые составили контрольную группу, гестационный возраст (ГВ) был 33–36 недель гестации, масса тела при рождении 1 720–2 960 г. Все пациенты данной группы были переведены на второй этап выхаживания в Витебский детский областной клинический центр и имели патологию со стороны нервной системы.

Объектом исследования была сыворотка крови новорожденных детей. Для определения уровня пресепсина, СРБ, ИЛ-6, ПКТ мы производили забор венозной крови на 1–2 и на 7–10 сутки жизни. Исследуемые образцы крови мы помещали в пробирки с этилендиамин тетраацетатом. Затем мы центрифугировали образцы крови (1 500–2 000 оборотов/мин) в течение 10 мин и производили забор сыворотки (0,5 мл), которую хранили в пробирках без использования консерванта при температуре –20°С.

В сыворотке крови определяли ПСП, ИЛ-6 методом ИФА при помощи поликлональных антител с использованием реактивов фирмы «Bioassay Technology Laboratory» (Китай). Учет реакции проводили на фотометре универсальном Ф 300 ТП (ОАО «Витязь», Беларусь). В сыворотке крови определяли содержание СРБ методом иммунотурбидиметрии. Результат выражается в мг/л.

Источниками информации о матерях и новорожденных послужили «Индивидуальная карта беременной и родильницы» (форма № 111/у), «История родов» (форма № 096/у), «История развития новорожденного» (форма № 097/у), «Медицинская карта стационарного пациента» (форма № 003/у), также мы осуществляли сбор и углубленное изучение соматического и акушерско-гинекологического анамнеза матерей.

У новорожденных мы оценивали факторы риска осложненного течения неонатального периода, производили клиническое наблюдение, лабораторное и инструментальное обследование согласно протоколам МЗ РБ.

Статистические данные мы представили в виде: $M \pm SD$, где M – среднее арифметическое, SD – стандартное отклонение. В случаях распределения отличного от нормального данные представляли в виде: $Me (Pr25 \div Pr75)$, где Me – медиана, $(Pr25 \div Pr75)$ – верхний и нижний квартили.

Статистическая обработка полученного материала проводилась с расчетом U-критерия Манна-Уитни с применением стандартного пакета «Statistica 10.0». Также мы выполнили ROC-анализ.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

В группе детей с генерализованной инфекцией наблюдались менингоэнцефалит, пневмония, некротизирующий энтероколит, гепатит. У детей с генерализованной ИСПП наблюдались следующие клинические признаки со стороны дыхательной системы (тахипноэ, апноэ), сердечно-сосудистой системы (гипотензия, неадекватная перфузия органов, брадикардия и артериальная гипотензия) и нервной системы (синдром угнетения ЦНС, гипервозбудимости, судорожный синдром).

При анализе анамнестических данных матерей новорожденных с инфекционно-воспалительной патологией мы выявили следующие особенности: неоднократное искусственное прерывание предыдущих беременностей, самопроизвольные выкидыши, невынашивание предыдущих беременностей, наличие сопутствующей экстрагенитальной патологии. Все вышеперечисленные факторы способствовали осложненному протеканию беременности, развитию хронической гипоксии плода и внутриутробному инфицированию (табл. 1).

Таблица 1. Клинико-анамнестические факторы риска развития респираторных нарушений у новорожденных детей исследуемых групп

Признаки	Дети с генерализованной ИСПП (n=40)	Дети с врожденной пневмонией (n=54)	Группа сравнения (n=20)
Масса при рождении, г	1727 ± 715	1653 ± 624	2254 ± 496
Гестационный возраст, нед.	32.4 ± 3.8	31.9 ± 2.8	34.2 ± 1.2
Оценка по шкале Апгар на 1 мин (баллы)	5 [4–6]	5 [4–6]	6 [5–7]
Артериальная гипертензия во время беременности	20 (50)**	17 (31,5)***	3 (15)
Инфекционные заболевания у матери во время беременности	25 (62,5)**	34 (62,96)***	3 (15)
Длительность пребывания в стационаре (койко-дни)	10 (25)	16 (29,6)	-
ИВЛ более 1 нед.	42.7 ± 13.2	38.7 ± 8.7**	15.1 ± 6.4

* $P_{1-2} < 0,001$; ** $P_{1-3} < 0,01$; *** $P_{2-3} < 0,001$

Исходя из данных таблицы 1, можно сделать вывод, что у матерей группы детей с инфекционно-воспалительной патологией достоверно чаще наблюдались артериальная гипертензия и обострения инфекционных заболеваний во время беременности, а также преждевременное излитие околоплодных вод в родах. Все вышеперечисленное способствовало развитию хронической гипоксии и внутриутробному инфицированию. Все дети с ИСПП и врожденной пневмонией рождались в более тяжелом состоянии, что коррелировало с более низкой оценкой по шкале Апгар.

При анализе полученных данных мы получили достоверную разницу между сравниваемыми группами детей (табл. 2), но только у детей с генерализованной инфекцией, а в группе детей с врожденной пневмонией при этом в показателях крови не было обнаружено статистически значимого лейкоцитоза, сдвига лейкоцитарной формулы влево, а отмечалось лишь незначительное повышение СРБ.

Таблица 2. Сравнение воспалительных показателей сыворотки крови у новорожденных с инфекционно-воспалительными нарушениями и группы сравнения в возрасте 1-2 дней жизни

Показатели	Дети с генерализованной ИСПП (n=40)	Дети с врожденной пневмонией 2 группа (n=54)	Группа сравнения (n=20)
Лейкоциты ($\times 10^9/\text{л}$)	26,7 [12,6–31,2]**	24,1 [14,6–27,8]	19,5 [15,6–26,7]
Палочкоядерные нейтрофилы (%)	5,7 [4,4–8,6]**	5,1 [4,4–7,6]	5,2 [3,7–6,8]
Сегментоядерные нейтрофилы (%)	56,2 [41,7–62,3]	52,7 [38,4–67,4]	53,4 [45,4–62,7]
СРБ (мг/л)	8,6 [4,5–12,9]**	6,5 [5,1–7,6]***	4,7 [3,2–6,1]
ПКТ (нг/мл)	4,8 [2,4–6,3]	5,1 [1,9–7,2]	3,9 [2,5–8,6]
ИЛ-6 (пг/мл)	787,5 [524–1 063]	827 [465–1 170]	578 [240–720]

* $P_{1-2} < 0,01$; ** $P_{1-3} < 0,01$; *** $P_{2-3} < 0,01$

У детей всех исследуемых групп отмечается значительное повышение уровня прокальцитонина (ПКТ) ($p=0,4$) (по сравнению с установленными референтными значениями). В ряде исследований было установлено, что у здоровых новорожденных в течение 1–2 суток жизни отмечается физиологическое повышение концентрации прокальцитонина. Данный факт можно объяснить активацией системы врожденного иммунитета и реакцией на родовой стресс. Учитывая физиологическое значительное увеличение уровня прокальцитонина в течение первых дней жизни, при анализе данного показателя доктор сталкивается с объективными трудностями и невозможностью достоверно и однозначно интерпретировать повышение ПКТ как у детей из групп риска, так и с наличием инфекционно-воспалительной патологии. Также установлено, что референтные и пороговые значения ПКТ у новорожденных в дальнейшем также очень вариабельны и зависят

от постконцептуального и гестационного возраста ребенка [18]. Соответственно можно сделать заключение, что у пациентов данной возрастной категории ПКТ не может использоваться в качестве воспалительного маркера.

ИЛ-6 быстро вырабатывается в начале инфекционного процесса [18]. Это быстрое повышение достаточно скоро уменьшается из-за короткого периода полувыведения ИЛ-6. Это конкретное свойство делает ИЛ-6 полезным в качестве очень раннего определения септического процесса. Мы получили достаточно гетерогенные данные по уровню ИЛ-6, т.к. забор крови был произведен у части детей на 1 сутки (62 %), а у части во вторые. Из-за короткого периода полувыведения клиницист не может полагаться только на ИЛ-6 (табл. 3).

При анализе воспалительных показателей у новорожденных исследуемых групп с инфекционными заболеваниями отмечалась тенденция к сохранению таких воспалительных маркеров, как лейкоцитоз,

СРБ. Исходя из данных таблицы 3 уровень ПКТ значительно снизился по сравнению с 1–2 сутками жизни, но статистически достоверной разницы между группами исследуемых детей не было. Также мы не получили достоверных показателей между локализованными и генерализованными формами заболевания.

Значительное увеличение ИЛ-6 наблюдалось у детей на 7–10 сутки жизни. Этот вывод подтверждает несколько исследований [18, 19], и это подчеркивает тот факт, что ИЛ-6 имеет естественную флюктуацию сразу после постнатального периода.

Учитывая все вышеперечисленное, можно сделать заключение, что традиционные биомаркеры воспалительных реакций, такие как прокальцитонин (ПКТ) и С-реактивный белок (СРБ), ИЛ-6 оказались не столь точными в четком прогнозировании воспалительных изменений у новорожденных; следовательно, существует потребность в поиске опти-

Таблица 3. Сравнение воспалительных показателей сыворотки крови у новорожденных с инфекционно-воспалительными нарушениями и контрольной группы в возрасте 7–10 дней жизни

Показатели	Дети с генерализованной ИСПП (n=40)	Дети с врожденной пневмонией 2 группа (n=54)	Группа сравнения (n=20)
Лейкоциты ($\times 10^9/\text{л}$)	18,7 [8,2–25,6]*	16,7 [9,4–18,7]*	11,5 [7,72–14,7]
Палочкоядерные нейтрофилы (%)	5,9 [3,2–7,2]*	5,4 [3,9–6,4]	4,1 [2,9–4,7]
Сегментоядерные нейтрофилы (%)	51,4 [33,7–62,7]	43,65 [28,6–48,9]	41,6 [32,7–47,6]
СРБ (мг/л)	7,92 [3,7–9,4]*	6,2 [3,4–7,9]**	4,7 [3,2–5,8]
ПКТ (нг/мл)	1,7 [0,4–2,9]	1,5 [0,2–3,1]	1,4 [0,2–1,9]
Ил-6 (пг/мл)	884 [476–1287]	546,4 [367–1345]	324 [126–853]

* $P_{1-2} < 0,05$; ** $P_{2-3} < 0,05$

мальных биомаркеров локализованного воспаления и генерализации инфекционного процесса у новорожденных [19]. В этом контексте новым биомаркером инфекции может служить пресепсин (ПСП).

Анализ уровня ПСП в сыворотке крови, полученной в первые сутки жизни, позволил установить, что данный показатель был значительно повышен у детей с инфекционной патологией и генерализованной ИСПП (табл. 4). При оценке уровня ПСП в сыворотке крови у пациентов с ИСПП нами было установлено значительное увеличение данного показателя к 7–10 суткам жизни. Данный фактор можно трактовать как элемент родового стресса и следствие усиленного воздействия антигенов внешних факторов на недоношенного ребенка.

Более того, мы получили достаточно гетерогенные данные по уровню пресепсина в группе детей с ИСПП и пневмонией на 7–10 сутки жизни. При внутригрупповом анализе следует отметить тот факт, что дети с летальным исходом ИСПП (4 случая) имели более высокий уровень ПСП в сыворотке крови на 1–2 день жизни, чем у выздоровевших детей. Данный факт можно объяснить недостаточностью системы иммунитета, его врожденной или приобретенной поломкой, патогенетическим следствием усиления синтеза ПСП с подавлением местной системы иммунитета в очаге воспаления у недоношенных новорожденных [15, 19].

При анализе корреляционной взаимосвязи мы установили значительную ($p < 0,05$) положительную корреляцию между концентрацией ПСП в сыворот-

ке крови на 1–2-й день и сроком нахождения ребенка на ИВЛ ($R = 0,34$; $p = 0,02$), а также между уровнем ПСП в 1–2-е сутки жизни и длительностью антибактериальной терапии ($R = 0,27$, $p = 0,002$). В случае эффективности проводимого лечения уровень ПСП прогрессивно снижался, повторяя в целом динамику изменения прочих маркеров воспаления (СРБ, лейкоцитоз сдвиг формулы влево).

Высокий уровень пресепсина коррелировал со степенью тяжести инфекционного процесса: при тяжелом течении был равен $r = 0,81$ ($p = 0,001$), при среднетяжелом течении $r = 0,68$.

С целью оценки ранней диагностической значимости определения пресепсина при генерализованной ИСПП у новорожденных детей мы провели ROC-анализ.

Таким образом, уровень пресепсина в сыворотке крови на 1–2 сутки у недоношенных новорожденных с ИСПП может служить диагностическим критерием генерализованной формы воспаления с чувствительностью и специфичностью 94,2 и 92 % соответственно (табл. 5).

Таким образом, повышение концентрации ПСП может служить ранним диагностическим маркером бактериальной инфекции у новорожденных, так как его уровень повышается раньше, чем уровень традиционных маркеров воспаления (СРБ, ПКТ, Ил-6), а его высокие уровни свидетельствуют о тяжелом развитии и течении НС у недоношенных детей.

Снижение уровня ПСП может служить прогностически благоприятным показателем течения

Таблица 4. Сравнение уровня пресепсина (нг/л) в сыворотке крови у новорожденных с инфекционно-воспалительными заболеваниями и группы сравнения в возрасте 1–2 и 7–10 дней жизни

	Дети с генерализованной ИСПП (n=40)	Дети с врожденной пневмонией 2 группа (n=54)	Группа сравнения (n=20)
1–2 сутки	754,4 [548,6–1558]*	398,4 [182,4–576]***	142 [58–236]**
7–10 сутки	536 [140–947]*	325,5 [191–825]***	124,5 [90–167]**

* $P_{1-2} < 0,05$; ** $P_{1-3} < 0,05$; *** $P_{2-3} < 0,01$

Таблица 5. Значение СРБ и ПСП для диагностики генерализованной ИСПП

Признак	Чувствительность, %	Специфичность, %	PPV, %	NPV, %	Точность, %	AUC	95% ДИ	p
ПСП	94,2	92	85	95,2	92	0,99	0,96–1	<0,001
СРБ	79,4	58,6	49,4	84,2	68	0,74	0,65–0,89	<0,001

заболевания или надежным маркером эффективности проводимой антибактериальной терапии, так как при мониторинге антибактериальной терапии он быстрее и надежнее, чем СРБ и ИЛ-6 отражает степень ее эффективности. Динамика концентрации СРБ и ИЛ-6 не позволяет предложить их в качестве ранних маркеров инфекции, но они могут анализироваться вместе с традиционными маркерами воспаления в качестве дополнительных диагностических критериев воспалительной реакции.

ЛИТЕРАТУРА

- Самсыгина Г.А. Неонатальный сепсис: руководство. 2-е изд. М: ГЭОТАР-Медиа, - 2020.192 с.
- Hooven, T.A. Pneumonia/T.A. Hooven, R.A. Polin// *Seminars in Fetal and Neonatal Medicine.* – 2017. – Vol. 22 – № 4. – P. 206–213.
- Transient tachypnea of the newborn and congenital pneumonia: a comparative study/S. Costa, G. Rocha, A. Leito [et al.] // *J. of Maternal-Fetal and Neonatal Medicine.* – 2012. – Vol. 25 – № 7. – P. 992–994.
- Pediatric severe sepsis: current trends and outcomes from the pediatric health information systems database/A. Ruth, C.E. McCracken, J.D. Fortenberry [et al.] // *Pediatr. Crit. Care Med.* – 2014. – Vol.15 – № 9. – P. 828–838.
- Новиков Д.К., Новиков П.Д. Клиническая иммунопатология// М. – 2009. – 440 с.
- Diagnostic accuracy of presepsin (sCD14-ST) to predict bacterial infection measured in cerebrospinal fluid in children with suspected bacterial meningitis /ventriculitis / D. Stubljär, A.N. Kopitar, M.bGroselj-Grenc [et al.] // *J. Clin. Microbiol.* – 2015. – P. 03052–14.
- CD14 is an acute-phase protein/S. Bas, B.R. Gauthier, U. Spenato [et al.] // *J. Immunol.* – 2004. – Vol. 172 – № 7. – P. 4470–4479.
- Presepsin (sCD14-ST), an innate immune response marker in sepsis/C. Chenevier-Gobeaux, D. Borderie, N. Weiss [et al.] // *Clin. Chim. Acta.* – 2015. – Vol. 450. – P. 97–103.
- Usefulness of presepsin in the diagnosis of sepsis in a multicenter prospective study/S. Endo, Y. Suzuki, G. Takahashi [et al.] // *J. Infect. Chemother.* – 2012. – Vol. 18 – № 6. – P. 891–897.
- Diagnostic and prognostic value of presepsin in the management of sepsis in the emergency department: a multicenter prospective study/M. Ulla, E. Pizzolato, M. Lucchiari [et al.] // *Crit. Care.* – 2013. – Vol.17 – № 4. – R168.
- Presepsin (soluble CD14 subtype): reference ranges of a new sepsis marker in term and preterm neonates/L. Pugni, C. Pietrasanta, S. Milani [et al.] // *PLoS One.* – 2015. – Vol. 10 – №12. – e0146020.
- Comparison between presepsin and procalcitonin in early diagnosis of neonatal sepsis/A. Iskandar, M.Z. Arthamin, K. Indriana [et al.] // *J. Matern. Neonatal Med.* – 2018. – P. 1–6.
- Presepsin for the detection of late-onset sepsis in preterm newborns/C. Poggi, T. Bianconi, E. Gozzini [et al.] // *Pediatrics.* – 2015. – Vol. 135 – № 1. – P. 68–75.
- Montaldo, P. Presepsin for the detection of early-onset sepsis in preterm newborns/P. Montaldo, R. Rosso, A. Santantonio // *Pediatr. Res.* – 2017. – Vol. 81 – № 2. – P. 329–334.
- Levy, O. Innate immunity of the newborn: basic mechanisms and clinical correlates/O. Levy // *Nat. Rev. Immunol.* – 2007. – Vol. 7. – P. 379–90.
- Protecting the Newborn and Young Infant from Infectious Diseases: Lessons from Immune Ontogeny/T.R. Kollmann, B. Kampmann, S.K. Mazmanian [et al.] // *Immunity.* – 2017. – Vol. 46. – P. 350–63.
- Neutrophil left shift and white blood cell count as markers of bacterial infection/T. Honda, T. Uehara, G. Matsumoto [et al.] // *Clin. Chim. Acta.* – 2016. – Vol. 457. – P. 46–53.
- Role of procalcitonin, C reactive protein, interleukin 6, interleukin 8 and tumor necrosis factor alpha in the diagnosis of neonatal sepsis. / Kocabas E., Sarikcioglu A., Aksaray N., et al // *Turk J Pediatr.* – 2007. – Vol. 49. – P. 7–20.
- Serial measurements of C reactive protein and interleukin 6 in the immediate postnatal period: Reference intervals and analysis of maternal and perinatal confounders./ Chiesa C., Signore F., Assumma M., et al. // *Clin Chem.* – 2001. – Vol. 47. – P. 1016–22.

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

АНАЛИЗ ПРОВЕДЕНИЯ ПРЕГРАВИДАРНОЙ ПОДГОТОВКИ
С ПРИМЕНЕНИЕМ ФОЛИЕВОЙ КИСЛОТЫ И ВИТАМИНА D

С.В. Кибик, О.В. Лысенко, И.Н. Огризко

УО «Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет»

Реферат: Прегравидарная подготовка – важный комплекс мероприятий, направленных на предупреждение проблем наступления беременности, профилактику аномалий развития плода и осложнений течения беременности. Применение фолиевой кислоты и витамина D является неотъемлемой частью прегравидарной подготовки, так как доказано, что большой процент женщин репродуктивного возраста имеет дефицит этих витаминов. При этом фолиевая кислота и витамин D играют очень важную роль в жизнедеятельности организма женщины и необходимы для развития плода. Нами были исследованы три группы женщин. В первой группе был проведен ретроспективный анализ карт 43 женщин с бесплодием для оценки содержания 25 (ОН)D в сыворотке крови. Вторую группу составили 100 пациенток послеродового отделения УЗ «ВГКРД №2», которые планировали беременность. В третью группу вошли 47 пациенток послеродового отделения УЗ «ВГКРД №2», которые не планировали беременность. Среди женщин второй и третьей группы проводилось добровольное анонимное анкетирование с целью оценки применения фолиевой кислоты и витамина D до и во время беременности. При анализе полученных данных был установлен дефицит витамина D у ¾ пациенток первой группы. Данные анкетирования второй и третьей группы указывают на недостаточный охват приемом витамина D и фолиевой кислоты женщин до и во время беременности, несмотря на активно проводимую пропаганду прегравидарной подготовки.

Ключевые слова: прегравидарная подготовка, фолиевая кислота, витамин D.

ANALYSIS OF PRE-GRAVIDAR PREPARATION USING FOLIC ACID AND VITAMIN D

S.V. Kibik, O.V. Lysenko, I.N. Ogryzko

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

Absrtact: Pre-gravidar preparation is an important set of measures aimed at preventing problems of pregnancy, preventing fetal development abnormalities and complications of pregnancy. The use of folic acid and vitamin D are an integral part of pre-gravidar preparation, as it has been proven that a large percentage of women of reproductive age have a deficiency of these vitamins. At the same time, folic acid and vitamin D play a very important role in the vital activity of a woman's body and are necessary for the development of the fetus. We studied three groups of women. In the first group, a retrospective analysis of the charts of 43 women with infertility was carried out to assess the content of 25 (OH)D in the blood serum. The second group consisted of 100 patients of the postpartum department of the UZ "VGKRD No. 2" who planned pregnancy. The third group included 47 patients of the postpartum department of the UZ "VGKRD No. 2" who didn't plan pregnancy. A voluntary anonymous questionnaire was conducted among women of the second and third groups to assess the use of folic acid and vitamin D before and during pregnancy. When analyzing the data obtained, vitamin D deficiency was found in three-quarters of the patients of the first group. The survey data of the second and third groups indicate insufficient coverage of vitamin D and folic acid intake in women before and during pregnancy despite the active promotion of pre-pregnancy preparation.

Key words: preconception preparation, folic acid, vitamin D.

ВВЕДЕНИЕ

Здоровье ребенка начинает формироваться еще на этапе внутриутробного развития и напря-

мую зависит от состояния здоровья его родителей. Вопросы прегравидарной подготовки очень актуальны в наше время. Учитывая тот факт, что около 40 % беременностей незапланированы, прегравидарную

подготовку необходимо обсуждать с женщинами репродуктивного возраста при любом визите к врачу. И хотя общепринятого определения «прегравидарной подготовки» или «преконцепционной подготовки» (preconception care), пока не существует, под ней подразумевают совокупность мероприятий, проводимых до зачатия, направленных на выявление и модификацию медико-биологических, поведенческих и социальных факторов риска неблагоприятного исхода беременности путем предупреждения воздействия и/или ограничения/устранения этих факторов на здоровье женщины (или пары). Основной целью preconceptionной медицинской помощи является улучшение показателей здоровья матери и ребенка, в том числе в долгосрочной перспективе [1].

Прегравидарная подготовка – это комплекс мероприятий, включающий и методы исследования, направленные на выявление хронических заболеваний и их коррекцию до наступления беременности, и своевременная иммунизация, и коррекция нутритивного статуса матери [10].

Особую роль прегравидарный этап играет в подготовке бесплодной пары к проведению программ вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ). В частности, коррекция определенных метаболических нарушений еще на этапе прегравидарной подготовки помогает преодолеть некоторые факторы бесплодия.

Вмешательства, направленные на коррекцию нутритивного статуса, являются наиболее эффективными способами влияния на состояние здоровья матери и ребенка. Особое внимание отводится применению двух препаратов: фолиевая кислота и витамин D.

Дефицит фолатов наблюдается у 90 % женщин репродуктивного возраста, в том числе и в развитых странах [2]. При этом известно, что низкий уровень витамина B9 способен вызывать большое количество пороков развития плода. По данным многочисленных исследований, прием фолиевой кислоты до и во время беременности снижает риск развития дефекта нервной трубки, пороков сердца, пороков развития верхних конечностей, расщелины верхней губы и мягкого неба. Также установлено снижение риска развития отдельных онкологических заболеваний неонатального периода у детей, чьи матери принимали фолаты. Следует отметить, что Международная федерация акушеров и гинекологов (FIGO) подчеркнула, что влияние дополнительного приема фолиевой кислоты до и во время беременности не ограничивается только профилактикой пороков развития у плода, но и снижает риск преждевременных родов, рождения детей с низкой массой тела, аутизма [6]. К тому же дефицит фолатов вызывает накопление гомоцистеина [9], что в свою оче-

редь вызывает усиление микротромбообразования и изменение микроциркуляции, способное привести к нарушению имплантации и фетоплацентарной недостаточности. Эти процессы могут вызывать проблемы наступления беременности и провоцировать невынашивание в ранние сроки гестации [1].

Вторым не менее важным нутритивным элементом является витамин D. Давно известна его роль в регуляции кальциево-фосфорного обмена и плотности костной ткани. В последние годы витамин D рассматривается с позиции стероидного гормона, принимающего участие во многих физиологических процессах организма. И репродуктивная система женщины не исключение. Так, витамин D играет очень важную роль в регуляции репродуктивной системы женщин. D-гормон способен воздействовать на репродуктивные органы как напрямую, посредством связывания со своим рецептором (рецепторы к витамину D (VDR) у женщин выявлены в овариальной ткани, эндометрии, фаллопиевых трубах, а также в децидуальной оболочке и плаценте), так и опосредованно, через стимуляцию синтеза стероидных гормонов (эстрогенов, прогестерона, тестостерона), которые необходимы для правильного созревания фолликулов и эндометрия [4]. К тому же есть данные, что дефицит данного витамина играет определенную роль в развитии ряда гинекологических заболеваний, таких как эндометриоз, миома, синдром поликистозных яичников [8], что несомненно негативно влияет на репродуктивный потенциал женщины. Особое значение отводится витамину D в программах ВРТ. Существует много данных о том, что у пациенток с низким уровнем витамина D реже наступают беременности, и чаще случаются выкидыши в программах ЭКО. Также отмечено, что использование донорских яйцеклеток женщин с нормальным уровнем D-гормона чаще приводит к наступлению беременности в программах ВРТ. Это указывает на то, что витамин D необходим как для успешной имплантации, так и для оогенеза.

ЦЕЛЬ

Изучить содержание витамина D у пациенток с бесплодием на этапе планирования беременности; охват прегравидарной подготовкой женщин, планирующих беременность.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Нами был проведен ретроспективный анализ 43 карт женщин с бесплодием, которым после первичного приема для подготовки к вступлению в программу ВРТ проводилось исследование содержания витамина D в крови. Данные женщины составили

первую группу. Для этого определяли содержание в крови метаболита витамина D- 25-гидроксивитамина D (25 (ОН) D). Дефицит витамина D определяется как уровень 25 (ОН) D в сыворотке крови менее 20 нг/мл. Многие эксперты считают, что уровень 20–30 нг/мл должен расцениваться как «недостаточность» витамина D, а оптимальный уровень 25 (ОН)D составляет более 30 нг/мл.

Во вторую группу вошли 100 пациенток послеродового отделения УЗ «ВГКРД № 2», которые планировали наступление беременности. Нам было интересно проанализировать охват прегравидарной подготовкой среди этих женщин. С этой целью проводилось добровольное анонимное анкетирование данных пациенток.

В третью группу мы отнесли 47 пациенток послеродового отделения УЗ «ВГКРД № 2», у которых беременность наступила незапланированно. Этим женщинам также было предложено пройти добровольное анонимное анкетирование с целью оценки применения у них витаминов B9 и D во время беременности.

Статистическая обработка данных осуществлялась с применением прикладного программного пакета «Statistica 6.0» (StatSoft, Ink. 1994-2001), адаптированного для медико-биологических исследований. Интерпретация полученных результатов осуществлялась путем определения их статистической значимости.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Средний возраст женщин первой группы составил $33,81 \pm 4,15$ лет. Средний возраст пациенток второй группы составил $29,08 \pm 5,8$ лет. Средний возраст пациенток третьей группы $28,38 \pm 6,4$ лет. Соответственно, группы сопоставимы по возрасту.

У всех пациенток первой группы было диагностировано первичное или вторичное бесплодие,

и после проведения первичного приема были выяснены данные относительно применения фолиевой кислоты и витамина D ранее. Данные приведены в **таблице 1**.

Как видно из таблицы 1, несмотря на длительные и неудачные попытки забеременеть, подавляющее большинство женщин не получало необходимую прегравидарную подготовку. При исследовании уровня 25 (ОН) D в сыворотке крови этой группы женщин были выявлены следующие результаты. В среднем содержание 25 (ОН) D в сыворотке крови у данной группы женщин составило $28,13 \pm 12,95$ нг/мл, что относится к недостаточному уровню витамина D. При этом в подавляющем большинстве случаев, а именно у 25 женщин (58,12 %), был выявлен дефицит витамина D ($19,08 \pm 4,79$ нг/мл). Таким образом, большинству пациенток этой группы был назначен прием витамина D на этапе подготовки ко вступлению в программы ВРТ.

Проанализировав данные анкетирования второй группы женщин, были получены результаты применения фолиевой кислоты и витамина D до и во время беременности. Эти данные приведены в **таблице 2**.

Как видно из таблицы, несмотря на всеобщие рекомендации о применении фолиевой кислоты на этапе прегравидарной подготовки и во время беременности, лишь 88 и 85 % женщин использовали данный препарат до и во время беременности соответственно.

Лишь 60 % женщин применяли витамин D на этапе прегравидарной подготовки. Учитывая недостаточный уровень инсоляции в Республике Беларусь большую часть года, рекомендован профилактический прием витамина D постоянно, за исключением летнего периода. И особенно важен прием данного препарата на этапе прегравидарной подготовки.

Таблица 1. Прием фолиевой кислоты и витамина D пациентками первой группы

Показатель	Женщины первой группы, абс., (%) , n =43
Фолиевая кислота, охват	38 (88,37 %)
Витамин D, охват	8 (18,6 %)

Таблица 2. Применение фолиевой кислоты и витамина D до и во время беременности среди пациенток второй группы

Показатели	До беременности количество женщин абс., (%) , n=100	Во время беременности количество женщин абс., (%) , n=100
Фолиевая кислота, охват	88 (88 %)	85, (85 %)
Витамин D, охват	60, (60 %)	92, (92 %)

Таблица 3. Прием фолиевой кислоты и витамина D до и во время беременности среди пациенток третьей группы

Показатель	До беременности количество женщин абс., (%), n=47	Во время беременности количество женщин абс., (%), n=47
Фолиевая кислота, охват	2, (4,26 %)	41, (87,23 %)
Витамин D, охват	3, (6,38 %)	29, (61,7 %)

Результаты анкетирования третьей группы женщин приведены в **таблице 3**.

Небольшой процент женщин, которые не планировали беременность, до ее наступления принимали фолиевую кислоту и витамин D, что было связано с состоянием их организма или рекомендациями после перенесенной коронавирусной инфекции. Во время беременности большая часть пациенток принимала эти препараты.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Анализ полученных данных позволяет сделать вывод, что среди женщин репродуктивного возраста на этапе планирования беременности наблюдается дефицит витамина D. А среднее содержание витамина D в группе женщин оценивается как недостаточное. При этом на этапе прегравидарной подготовки лишь 60% женщин получают витамин D.

Согласно мировым данным, дефицит фолатов встречается у 90% женщин репродуктивного возраста. Доказаны тяжелые последствия дефицита фолатов для организма ребенка, в том числе и отдаленные. Но применение фолиевой кислоты на этапе планирования беременности и во время беременности отмечают лишь 88 и 85% женщин соответственно.

Таким образом, несмотря на пропаганду проведения прегравидарной подготовки, охват приемом препаратов фолиевой кислоты и витамина D до и во время беременности можно считать недостаточным.

ЛИТЕРАТУРА

- Доброхотова Ю.Э., Джохадзе Л.С. Комплексная прегравидарная подготовка – реальный путь улучшения перинатальных исходов. Проблемы репродукции. 2019; 25 (6): 38–43.
- ВОЗ. Оценка фолатного статуса у различных групп населения по концентрации фолата в сыворотке крови и красных кровяных клетках. Информационная система данных о содержании витаминов и минералов в продуктах питания. Женева (ВОЗ), 2012. http://www.who.int/iris/bitstream/10665/75584/4/WHO_NMH_NHD_EPG_12.1_rus.pdf
- Калинченко С.Ю., Жиленко М.И., Гусакова Д.А., Тюзиков И.А. Раен, Мсхалая Г.Ж., Саблин К.С., Дымова А.В. Витамин D и репродуктивное здоровье женщин. Проблемы репродукции. 2016; 22 (4): 28–36.
- Доброхотова Ю.Э., Сухих Г.Т., Файзуллин Л.З., Очан Т.Б., Джобава Э.М. Роль гипергомоцистеинемии в генезе неразвивающейся беременности и начавшегося выкидыша. Русский медицинский журнал. 2010; 13 (17): 1110–1112
- De Franco EA, Ehrlich S, Muglia LJ. Influence of interpregnancy interval on birth timing. BJOG: British Journal of Obstetrics and Gynaecology. 2014; 121 (13): 1633–1640.
- FIGO Working Group on Best Practice in Maternal-Fetal Medicine; International Federation of Gynecology and Obstetrics. International Journal of Gynecology and Obstetrics. 2015; 128 (1): 80–82.
- Garbedian K, Boggild M, Moody J, Liu KE. Effect of vitamin D status on clinical pregnancy rates following in vitro fertilization. CMAJ Open. 2013; 1 (2): E77–E82.
- Merhi Z, Doswell A, Krebs K, Cipolla M. Vitamin D alters genes involved in follicular development and steroidogenesis in human cumulus granulosa cells. J Clin Endocrinol Metab. 2014; 99 (6): E1137–E1145.
- Peng Y, Dong B, Wang Z. Serum folate concentrations and all-cause, cardiovascular disease and cancer mortality: A cohort study based on 1999–2010 National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES). International Journal of Cardiology. 2016; 219: 136–142. <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2016.06.024>
- WHO. Meeting to develop a global consensus on preconception care to reduce maternal and childhood mortality and morbidity. World Health Organization Headquarters, Geneva, 6–7 February 2012: meeting report. Accessed November 08, 2019. Available from: [http://www.who.int/maternal_child_adolescent/documents/concensus_preconception_care/en/Meeting to develop a global consensus on preconception care to reduce maternal and childhood mortality and morbidity. Geneva: World Health Organization, 2013. Accessed November 08, 2019. \(In Russ.\)](http://www.who.int/maternal_child_adolescent/documents/concensus_preconception_care/en/Meeting%20to%20develop%20a%20global%20consensus%20on%20preconception%20care%20to%20reduce%20maternal%20and%20childhood%20mortality%20and%20morbidity.%20Geneva%3A%20World%20Health%20Organization%2C%202013.%20Accessed%20November%2008%2C%202019.%20(In%20Russ.))

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

ЗАМЕДЛЕНИЕ ФЕТАЛЬНОГО РОСТА ПЛОДА В III ТРИМЕСТРЕ
БЕРЕМЕННОСТИ КАК МАРКЕР ФЕТАЛЬНОЙ ГИПОКСИИ

М.П. Фомина, Н.В. Мацкевич

УО «Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет»

Реферат: *Цель.* Обнаружить маркер гипоксии у плодов с нормальным весом на основе выявления замедления скорости их роста по данным 2D ультразвукового исследования в III триместре.

Материалы и методы. Проанализированы перинатальные исходы у 144 женщин, которым в 28–38 недель гестации дважды выполнено 2D ультразвуковое исследование плода, рассчитана скорость роста плода в III триместре.

Результаты. Риск замедления роста плода увеличивался при патологическом ЦПС в 4,9 раза ($p=0,0004$), при снижении ЦПМС менее 2,44 – в 5,7 раза ($p=0,00004$). При снижении скорости роста плода более чем на 30 перцентилей за 8 недель в III триместре риск развития интранатального ацидоза у новорожденного возрастал в 2,5 раза ($p=0,04$), асфиксии – в 3,4 раза ($p=0,02$), перинатальной гипоксически-ишемической энцефалопатии – в 8,3 раза ($p=0,000001$).

Заключение. Снижение скорости роста у плодов более чем на 30 перцентилей за 8 недель в III триместре указывает на повышенный риск перинатальной смерти, необходимость интенсивного антенатального наблюдения и своевременного родоразрешения.

Ключевые слова: гипоксия, перинатальные исходы, маркер гипоксии, скорость роста плода.

RETARDATION OF FETAL GROWTH IN THE III TRIMESTER
OF PREGNANCY AS FETAL HYPOXIA MARKER

M.P. Famina, N.V. Matskevich

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

Abstract: *Objective.* To reveal hypoxia marker in appropriate-for-gestational-age fetuses based on the detection of reduced growth velocity using 2D ultrasound in the 3rd trimester.

Materials and methods. Perinatal outcomes were analyzed in 144 women who received 2D fetal ultrasound twice at 28–38 gestation weeks, and fetal growth velocity in the 3rd trimester was calculated.

Results. The risk of reduced fetal growth velocity was increased by 4.9 times in abnormal CPR ($p=0.0004$) and by 5.7 times in CPMR less than 2.44 ($p=0.00004$). A decrease of fetal growth velocity by more than 30 percentiles during 8 weeks in the 3rd trimester was associated with 2.5-fold increase in the risk of intrapartum acidosis ($p=0.04$), with 3.4-fold increase in the risk of asphyxia ($p=0.02$) and with 8.3-fold increase in the risk of perinatal hypoxic-ischemic encephalopathy ($p=0.000001$).

Conclusion. A decrease of fetal growth velocity by more than 30 percentiles during 8 weeks in the 3rd trimester shows an increased risk of perinatal death, demonstrates the need for careful antenatal monitoring and timely delivery.

Key words: hypoxia, perinatal outcomes, hypoxia marker, fetal growth rate.

ВВЕДЕНИЕ

Одним из проявлений плацентарных нарушений является задержка роста плода (ЗРП), которая манифестирует в виде маловесного к сроку геста-

ции плода (вес менее 10-го перцентиля для гестационного возраста). При этом не все маловесные плоды могут иметь задержку роста (до 70 % из них – конституционально маленькие) [1, 2]. Маловесные плоды представляют группу риска по перинаталь-

ной смертности и имеют 3-4-х кратное увеличение риска антенатальной гибели [3, 4, 5]. С учетом высокого риска мертворождения и неонатальной заболеваемости при выявлении маловесного плода врачи акушеры-гинекологи прицельно наблюдают за его состоянием с помощью клинических (оценка высоты дна матки, аускультация тонов плода), инструментальных (2D ультразвуковая фето- и доплерометрия, кардиотокография) и лабораторных (оценка уровня ацидемии крови из головки плода) методов. Пристальное динамическое наблюдение позволяет рано диагностировать жизнеугрожающее состояние маловесного плода и своевременно принимать решение о досрочном или экстренном оперативном родоразрешении.

До сих пор ЗРП трудно диагностируется после 32-й недели гестации, когда внутриутробный вес нередко соответствует гестационному сроку, составляя более 10-го перцентиля [6, 7]. Установлено также, что более 50 % мертворожденных имеют вес более 10-го перцентиля для своего срока гестации [3, 8]. В то же время из-за низкого риска внутриутробной гибели при неосложненной беременности наблюдение за плодами с предполагаемым весом от 10-го до 90-го перцентиля не предусматривает расширенного мониторинга за их состоянием (увеличение кратности ультразвуковых исследований с доплерометрией фетального кровотока, кардиотокографии).

В условиях дефицита кислорода кровотоки перераспределяется к мозгу плода, обеспечивая адекватную церебральную гемодинамику и постепенное замедление роста плода. Такая централизация фетального кровотока выявляется при оценке церебро-плацентарного соотношения (ЦПС), которое считается чувствительным 2D доплерометрическим критерием прогнозирования неблагоприятного перинатального исхода и обнаружения плодов, неспособных полноценно расти в условиях плацентарных нарушений [9, 10]. После 34 недель гестации патологическое ЦПС (менее 1,0) имеет преходящий характер из-за особенностей созревания мозговых сосудов плода к этому сроку, что может приводить к несвоевременной оценке состояния плода и неблагоприятным перинатальным исходам [11]. Эти обстоятельства делают актуальной задачу выявления факторов высокого риска перинатальной смертности среди детей с нормальным весом (от 10-го до 90-го перцентиля для срока гестации), значения которого определены статистически на основе анализа популяционных данных. В то же время патофизиологический процесс замедления роста плода может иметь разную степень выраженности, приводя к рождению либо маловесного ребенка (вес менее 10-го перцентиля), либо ребенка с весом более 10-го перцентиля.

В настоящее время в практическом здравоохранении при рутинной фетометрии в III триместре оценивается соответствие параметров плода сроку гестации, но у плодов с весом в пределах от 10-го до 90-го перцентилей динамика перцентильного прироста или убывания биометрических параметров не анализируется. В результате плоды с нормальным весом и замедлением скорости роста не вызывают серьезных опасений у врачей акушеров-гинекологов. Диагностика замедления скорости роста плода с нормальным весом основана на вычислении перцентильной разницы между 2-мя фетометрическими параметрами в 2-х временных точках с поправкой на индивидуальный потенциал роста (генетические, фенотипические, этнические и др. особенности беременной матери и ее ребенка) [12]. Обнаруженная таким образом, траектория замедленного фетального роста в III триместре может являться признаком плацентарных нарушений и высокого риска антенатальной гибели, объясняя причину значительного процента (более 50 %) мертворождений при нормальном весе плода.

Целью данной работы было обнаружить антенатальный маркер плацентарных нарушений и гипоксии у плодов с нормальным весом на основе выявления замедления скорости их роста по данным динамического 2D ультразвукового исследования в III триместре.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В проспективное исследование были включены 144 женщины с одноплодной беременностью, родившие с ноября 2020 по май 2021 детей без врожденных аномалий с весом 10–90 перцентилей. Всем обследуемым женщинам в 28–38 недель гестации дважды выполнено 2D ультразвуковое исследование (УЗИ) плода с определением предполагаемого веса плода (ПВП), что позволило рассчитать скорость роста плода в III триместре. Из исследования были исключены женщины, родившие детей с весом более 90-го перцентиля (макросомия, в т.ч. крупные плоды с весом при рождении более 4 000 г) и менее 10-го перцентиля (маловесные плоды).

УЗИ плода с доплерометрией маточных артерий, артерий пуповины и средней мозговой артерии плода проведено на аппарате Voluson 730 Expert (GE, Healthcare, Австрия) конвексным трансабдоминальным датчиком (AB 2-7, 2-7 МГц) в 28–36 недель гестации и накануне родов. ЦПС рассчитано как отношение индексов резистентности средней мозговой артерии и артерии пуповины, полученное значение переведено в MoM (Multiple of Median) [9]. Церебро-плацентарно-маточное соотношение (ЦПМС) рассчитано как отношение ЦПС к среднему арифмети-

ческому индексов резистентности в правой и левой маточных артериях [13]. Размеры плода оценивались при УЗИ в III триместре гестации на основании би-паритетального размера (БПР), окружности живота (ОЖ), длины бедра (ДБ). ПВП определялся по формуле F. P. Hadlock [14]:

$$\log_{10}\text{ПВП} = 1,335 - 0,0034 \times \text{ОЖ} \times \text{ДБ} + 0,0316 \times \text{БПР} + 0,0457 \times \text{ОЖ} + 0,1623 \times \text{ДБ}$$

ПВП при УЗИ в 28–36 недель, накануне родов и вес при рождении в каждом случае преобразован в перцентили с помощью программного обеспечения GROW [15], которое включает базы референсных значений для населения Восточной Европы (в т.ч. Беларусь) и учитывает индивидуальные факторы (рост, вес, паритет и этническая принадлежность матери, пол и гестационный возраст ребенка). Вычисление скорости роста плода в III триместре по данным УЗИ после 28 недель проведено путем вычитания перцентилей веса плода в более позднем сроке из ранее полученного перцентилей. Таким образом, изменение ПВП (убывание или возрастание) имело дихотомический характер и отражалось в перцентильях как отрицательное (замедление роста) или положительное значение (увеличение скорости роста). Из-за выполнения УЗИ в разные сроки в пределах 28–36 недель гестации для стандартизации скорости роста плодов каждое изменение перцентилей веса плода между 2-мя УЗИ было разделено на точное количество дней между исследованиями, а затем умножено на 56 дней (8 недель), что позволило сравнивать перцентильные изменения веса для каждого плода. Учитывая, что ошибка при ультразвуковой оценке веса плода в III триместре по данным ряда авторов [16, 17] может достигать 10–15%, то при проведении 2-х УЗИ у каждой беременной в 28–36 недель максимальная ошибка в определении веса плода достигает 20–30%. Таким образом, снижение ПВП более 30 перцентилей может быть рассмотрено как критерий замедления роста плода. В итоге была выделена основная группа женщин (n=33) с замедлением роста плода, и группа сравнения (n=111), в которую вошли пациентки без замедления роста плода в III триместре.

Оценка замедления роста плода проведена на основе расчета пондерального индекса для каждого новорожденного, значение которого сравнивалось с нормой (22–30 г/см³) [18]. Состояние новорожденных оценивали на основе клинической картины и кислотно-основного состояния крови из пупочной крови новорожденного на 5-й минуте их жизни, которое определяли у 125 детей с помощью анализатора газов Radiometer ABL 800 FLEX (США). На недостаточную оксигенацию тканей и тяжесть гипоксии указывал

патологический ацидоз капиллярной крови новорожденного рН<7,25 [19, 20].

Статистический анализ выполнен с помощью пакета прикладных компьютерных программ StatSoft Statistica v10.0 и AtteStat 12.0.5. При нормальном распределении признака применен параметрический анализ с описанием среднего значения и стандартной ошибки среднего ($M \pm m$), при распределении признака, отличном от нормального, использован непараметрический анализ с описанием медианы и интерквартильного размаха Me (25–75 %). Сравнение данных в группах выполнено с применением t-критерия Стьюдента, критерия χ^2 с поправкой Йетса, U-критерия Манна-Уитни. Для анализа ассоциаций зависимого признака (клинический показатель) с независимым (скорость прироста веса плода в перцентильях) использован линейный регрессионный анализ с описанием коэффициента детерминации (R^2) и графическим представлением линии тренда. Оценка риска возникновения события представлена в виде отношения шансов с описанием 95% доверительного интервала. Различия между группами считали достоверными при значении $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Анализ паритета родов показал, что в основной группе отмечено в 1,8 раза больше первородящих, и достоверное снижение в 1,7 раза медианы индивидуального перцентилей веса при рождении в отличие от группы сравнения (табл. 1). У беременных основной группы риск оперативного родоразрешения возрастал в 15,1 раза (OR: 15,1 [95% ДИ: 5,4–42,8], $p < 0,0001$). У новорожденных в основной группе риск асфиксии повышался в 3,4 раза (OR: 3,41 [95% ДИ: 1,27–9,15], $p = 0,02$), перинатальной гипоксически-ишемической энцефалопатии – в 8,3 раза (OR: 8,31 [95% ДИ: 3,43–20,15], $p = 0,000001$).

Для оценки фетальной гипоксии в III триместре беременности в качестве антенатальных критериев использованы 2D доплерометрические показатели ЦПС и ЦПМС. ЦПС является чувствительным критерием на поздних сроках беременности, который ассоциирован с развитием декомпенсации плода, ацидозом в родах, госпитализацией в отделение реанимации новорожденных и мертворождением [20, 21, 22, 23, 24]. ЦПМС отражает перераспределение церебрального кровотока плода в условиях повышенного сопротивления сосудов плаценты и плацентарного ложа матки [13, 25]. Анализ показателей маточно-плацентарно-плодового кровотока в основной группе показал значимое снижение ЦПС и ЦПМС ($p < 0,01$) на фоне увеличения резистентности кровотока в обеих маточных артериях ($p < 0,01$) в отличие от группы сравнения (табл. 2). Плод при-

Таблица 1. Характеристика исследуемых групп

Показатель	Основная группа (n=33)	Группа сравнения (n=111)	Достоверность различий, p
Возраст беременной, лет	29,0±5,6	29,1±5,7	0,48
Преэклампсия средней и тяжелой степени	10 (30,3 %)	18 (16,2 %)	0,12
Индекс массы тела беременной, кг/м ²	23,5 (20,3–27,5)	23,4 (20,4–29,7)	0,94
Паритет родов:			
- настоящие роды I	20 (60,6 %)	37 (33,3 %)	0,009
- настоящие роды II	8 (24,2 %)	51 (46,0 %)	0,04
- более 2-х родов	5 (15,2 %)	23 (20,7 %)	0,65
Срок родоразрешения, недель	38,0 (35,6–38,8)	39,2 (38,5–39,8)	0,001
Родоразрешение:			
- оперативное	28 (84,8 %)	30 (27,0 %)	<0,0001
- через естественные родовые пути	5 (15,2 %)	81 (73,0 %)	
Вес новорожденного:			
- в граммах	2993,6±803,7	3126,7±735,5	<0,0001
- в перцентилях	23,3 (15,9–54,4)	40,3 (22,3–63,8)	0,0001
Пондеральный индекс новорожденного	24,3 (21,6–26,8)	24,5 (23,4–25,8)	0,65
Пол новорожденного:			
- женский	13 (39,4 %)	59 (53,2 %)	0,23
- мужской	20 (60,6 %)	52 (46,8 %)	
Асфиксия новорожденного	9 (27,3 %)	11 (9,9 %)	0,02
Респираторный дистресс-синдром новорожденного	5 (15,2 %)	1 (0,9 %)	0,002
Недоношенность	6 (18,2 %)	4 (3,6 %)	0,01
Перинатальная гипоксически-ишемическая энцефалопатия новорожденного	18 (54,6 %)	14 (12,6 %)	0,000001

Таблица 2. Показатели 2D доплерометрии маточно-плацентарно-плодового кровотока в исследуемых группах

Показатель	Основная группа (n=33)	Группа сравнения (n=111)	Достоверность различий, p
ИР _{ПМА}	0,52 (0,44–0,60)	0,46 (0,40–0,53)	0,003
ИР _{ЛМА}	0,52 (0,48–0,59)	0,48 (0,43–0,56)	0,01
сред.ИР _{МА}	0,52 (0,47–0,57)	0,48 (0,44–0,50)	0,0009
ИР _{АП}	0,63 (0,58–0,69)	0,60 (0,52–0,66)	0,07
ИР _{СМА}	0,72 (0,68–0,78)	0,73 (0,70–0,80)	0,30
ЦПС	1,20 (1,08–1,34)	1,23 (1,11–1,37)	0,01
ЦПС<1	15 (45,5 %)	16 (14,4 %)	0,0004
ЦПМС	2,23 (1,81–2,81)	2,68 (2,42–3,01)	0,0007
ЦПМС<2,44	21 (63,6 %)	26 (23,4 %)	0,00004

ИР_{ПМА} – индекс резистентности правой маточной артерии,

ИР_{ЛМА} – индекс резистентности левой маточной артерии,

сред.ИР_{МА} – среднее арифметическое индексов резистентности правой и левой маточных артерий,

ИР_{АП} – индекс резистентности артерии пуповины,

ИР_{СМА} – индекс резистентности средней мозговой артерии

способливается к гипоксии за счет усиления перфузии сосудов головного мозга, что на фоне незначительного роста резистентности в артерии пуповины приводит к снижению ЦПС.

При увеличении резистентности кровотока в маточных артериях риск неблагоприятных перинатальных исходов возрастал в 11,8 раз (OR: 11,79 [95 % ДИ: 2,64–52,64], p=0,0003). Риск замедления

роста плода увеличивался при патологическом ЦПС (менее 1) в 4,9 раза (OR: 4,95 [95% ДИ: 2,08–11,76], $p=0,0004$), при снижении ЦПМС менее 2,44 – в 5,7 раза (OR: 5,72 [95 % ДИ: 2,48–13,18], $p=0,00004$). Снижение ЦПС и ЦПМС связано с адаптивной реакцией фетального кровотока в ответ на рост резистентности в артерии пуповины при плацентарных нарушениях. Скорость прироста веса плода в III триместре достоверно коррелировала с ЦПСМоМ и ЦПМС в виде прямой связи, т.е. при замедлении скорости роста плода снижалось как ЦПС, так и ЦПМС (рис. 1, 2).

Для оценки внутриутробной гипоксии в исследуемых группах в качестве объективного интранатального критерия использован показатель рН капиллярной крови новорожденного, который значимо коррелирует с перинатальными исходами (неонатальная смертность, гипоксически-ишемическая энцефалопатия, церебральный паралич) [11, 19, 26]. Во всех исследуемых группах у женщин с выявленным замедлением роста плода в III триместре (прирост веса плода составил от $-0,4$ до $-67,5$ перцентилей) роды сопровождалась тенденцией к повышению риска интранатального ацидоза на 0,7 % в перерасчете на 1 перцентиль отставания в весе плода (OR: 1,47 [95 % ДИ: 0,63–3,40], $p=0,49$). Напротив, в основной группе (прирост веса плода менее -30 перцентилей) в условиях гипоксической нагрузки во время родов частота метаболического ацидоза у новорожденных была выше, чем в группе сравнения (38,7% против 20,2%, $p=0,04$) с возрастанием риска ацидоза в 2,5 раза (OR: 2,49 [95% ДИ: 1,03–6,02], $p=0,04$). В основной группе замедление

роста плода на 1 перцентиль в III триместре было сопряжено с увеличением вероятности развития интранатального ацидоза у новорожденного на 2,1 % (рис. 3).

Дефицит кислорода и недостаточность питания в результате скрыто протекающих плацентарных нарушений в III триместре могут снижать скорость роста плода: от незначительного замедления вплоть до задержки роста [27]. Для диагностики нарушений роста плода в качестве антропометрического неонатального критерия перенесенной фетальной гипоксии использован пондеральный индекс. Низкий пондеральный индекс (менее 22) чаще выявлялся у новорожденных из основной группы в отличие от группы сравнения (39,4 против 18,9 %, $p=0,03$). Линейный регрессионный анализ показал достоверную положительную корреляцию скорости прироста веса плода в III триместре с пондеральным индексом новорожденного (рис. 4).

В условиях плацентарной дисфункции скорость роста плода может в разной степени замедляться, проявляясь снижением веса при рождении и достигая значений менее 10-го перцентиля (маловесный к сроку гестации) или выше 10-го перцентиля (соответствующий сроку гестации), что зависит от исходного веса плода и тяжести плацентарных нарушений. Так, у новорожденных из основной группы выявлена взаимосвязь низкой скорости их роста в III триместре с ante-, intra- и неонатальными показателями плацентарных нарушений и фетальной гипоксии, что может указывать на высокий риск перинатальной смертности в данной группе. Ранее проведенные исследования [1, 2] позволили устано-

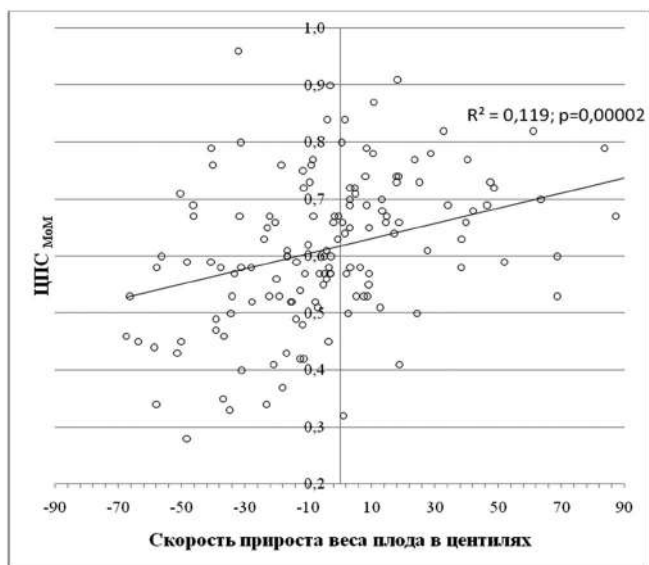


Рисунок 1. Зависимость ЦПСМоМ от скорости прироста веса плода в III триместре в исследуемых группах (n=144)

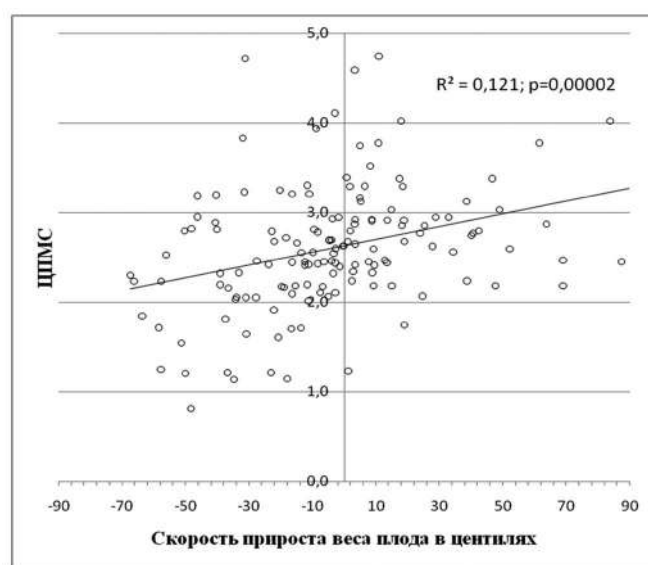


Рисунок 2. Зависимость ЦПМС от скорости прироста веса плода в III триместре в исследуемых группах (n=144)

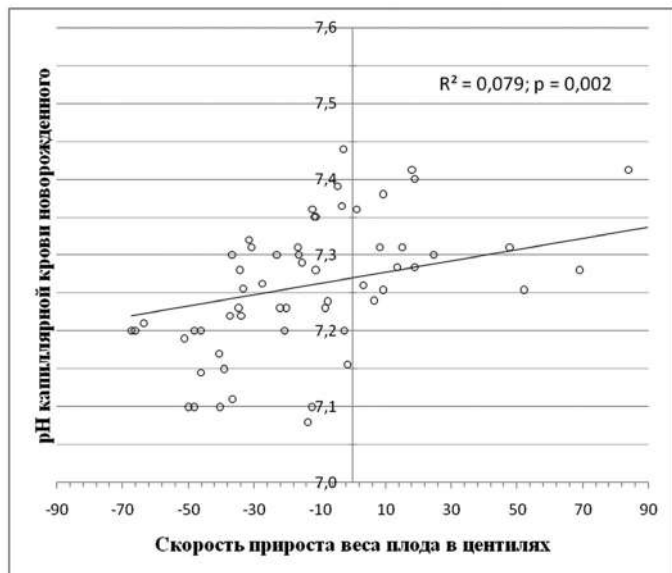


Рисунок 3. Зависимость рН капиллярной крови новорожденного от скорости прироста веса плода в III триместре в исследуемых группах (n=125)

вить, что в отличие от новорожденных с весом от 75-го до 90-го перцентиля, среди которых отмечается самая низкая перинатальная смертность, риск перинатальной смерти для детей с весом от 10-го до 25-го перцентиля при рождении возрастает в 2 раза, а при весе от 25-го до 50-го перцентиля – в 1,6 раза. По данным нашего исследования выявлено, что в основной группе вес при рождении у 72,7% (24 из 33) плодов соответствовал интервалу между 10-м и 50-м перцентилями, совпадающему с описанным выше диапазоном высокого риска перинатальной смерти. При этом 42,3% (47 из 111) плодов из группы сравнения родились в диапазоне веса от 10-го до 50-го перцентиля, т.е. более чем у 40 % плодов с нормальным весом можно было бы прогнозировать неблагоприятный перинатальный исход. Такой прогностический тест у плодов с весом более 10-го перцентиля, основанный лишь на определении индивидуального перцентильного значения веса плода, не будет эффективно работать из-за большого числа ложноположительных результатов. Напротив, если в обеих исследуемых группах (n=144) применить доплеровские критерии жизнеугрожающего состояния плода, то только 2,8 % (4 из 144) плодов с высоким риском перинатальной смерти могут быть выявлены, а количество ложноотрицательных результатов окажется максимальным. Дополнительное использование критерия, указывающего на снижение веса плода на 50 и более перцентилей за 8 недель, позволяет диагностировать уже 6,9 % (10 из 144) плодов в исследуемых группах, тогда как снижение веса плода более чем на 30 перцентилей за такое же время дает возможность выявить 22,9 % (33 из 144) плодов с вы-

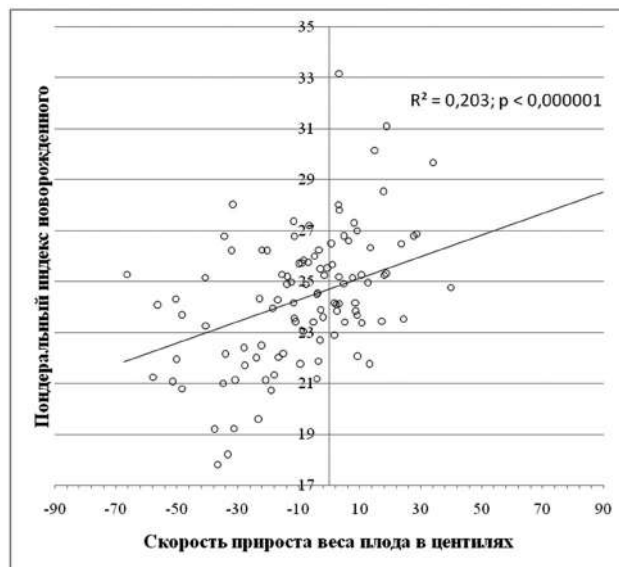


Рисунок 4. Зависимость ponderального индекса новорожденного от скорости прироста веса плода в III триместре в исследуемых группах (n=144)

соким риском перинатальной смерти. Это означает, что при использовании лишь доплеровских показателей плацентарных нарушений и порогового значения снижения фетального веса на 50 перцентилей за 8 недель, у части плодов с нормальным весом не будет диагностирована внутриутробная гипоксия, что в условиях отсутствия активного наблюдения и своевременного родоразрешения может привести к неблагоприятным перинатальным исходам, в том числе к антенатальной гибели. Таким образом, снижение скорости роста плода на 30 и более перцентилей за 8 недель может рассматриваться как прогностически ценный клинический инструмент для выявления фетальной гипоксии с высоким риском перинатальной смерти у плодов с весом более 10-й перцентили.

ВЫВОДЫ

1. У плодов, скорость роста которых в III триместре снижается более чем на 30 перцентилей за 8 недель, в 2–3 раза чаще наблюдаются антенатальные (снижение ЦПС<1 и ЦПМС<2,44, $p<0,001$), интранатальные (ацидоз в крови новорожденного, $p<0,05$), неонатальные (ponderальный индекс менее 22, $p<0,05$) признаки внутриутробной гипоксии, ассоциированные с плацентарными нарушениями и высоким риском перинатальной смертности.

2. Снижение скорости роста плода более, чем на 30 перцентилей за 8 недель в III триместре значительно коррелирует во время беременности с низкими значениями ЦПС и ЦПМС ($p=0,00002$), в родах при гипоксической нагрузке – с развитием ацидоза у но-

ворожденного ($p=0,029$), в неонатальном периоде – со снижением пондерального индекса ($p<0,000001$).

3. Серийные ультразвуковые исследования с оценкой параметров роста плода в динамике в III триместре позволяют выявлять клинически значимое снижение скорости роста плода, что дает возможность дифференцированно и эффективно осуществлять фетальный мониторинг, своевременно проводить родоразрешение беременных оптимальным способом для матери и плода.

ЛИТЕРАТУРА

1. Human fetal growth is constrained below optimal for perinatal survival / B. Vasak [et al.] // *Ultrasound Obstet. Gynecol.* – 2015. – Vol. 45(2). – P. 162–167.
2. Francis, J.H. Perinatal mortality by birthweight centile / J.H. Francis, M. Permezel, M.A. Davey // *Aust. N. Z. J. Obstet. Gynaecol.* – 2014. – Vol. 54(4). – P. 354–359.
3. Maternal and fetal risk factors for stillbirth: population based study / J. Gardosi [et al.] // *BMJ*. – 2013. – Vol. 346:f108.
4. Small-for-gestational-age infants among uncomplicated pregnancies at term: a secondary analysis of 9 Maternal-Fetal Medicine Units Network studies / H. Mendez-Figueroa [et al.] // *Am. J. Obstet. Gynecol.* – 2016. – Vol. 215. – P. 628.e621–627.
5. Vashevnik, S. Stillbirths and neonatal deaths in appropriate, small and large birthweight for gestational age fetuses / S. Vashevnik, S. Walker, M. Permezel // *Aust. N. Z. J. Obstet. Gynaecol.* – 2007. – Vol. 47 – P. 302–306.
6. Figueras, F. Update on the diagnosis and classification of fetal growth restriction and proposal of a stage-based management protocol / F. Figueras, E. Gratacos // *Fetal Diagn. Ther.* – 2014. – Vol. 36 (2). – P. 86–98.
7. Novel biomarkers for predicting intrauterine growth restriction: a systematic review and meta-analysis / A. Conde-Agudelo [et al.] // *BJOG*. – 2013. – Vol. 120 (6). – P. 681–694.
8. Major risk factors for stillbirth in high-income countries: a systematic review and meta-analysis / V. Flenady [et al.] // *Lancet*. – 2011. – Vol. 377. – P. 1331–1340.
9. Morales-Rosello, J. Fetal cerebral redistribution: a marker of compromise regardless of fetal size / J. Morales-Rosello, A. Khalil // *Ultrasound Obstet. Gynecol.* – 2015. – Vol. 46. – P. 385–388.
10. Middle cerebral artery Doppler indices at different sites: prediction of umbilical cord gases in prolonged pregnancies / F. Figueras [et al.] // *Ultrasound Obstet. Gynecol.* – 2004. – Vol. 24 (5). – P. 529–533.
11. Фомина, М.П. Ультразвуковая диагностика в оценке состояния плода при плацентарных нарушениях и тактика ведения беременности. Монография / М.П. Фомина, Т.С. Дивакова. – Витебск: ВГМУ, 2016. – 369 с.
12. Feasibility of using self-reported ethnicity in pregnancy according to the gestation-related optimal weight classification: a cross-sectional study / E. Lockie [et al.] // *BJOG*. – 2018. – Vol. 125 (6). – P. 704–709.
13. Matskevich, N.V. Integrated 2D Doppler indices of uteroplacental and fetal blood flow in diagnosis of intrauterine hypoxia / N.V. Matskevich, M.P. Famina // *RUDN Journal of Medicine*. – 2021. – Vol. 25 (4). – P. 290–297.
14. Estimation of fetal weight with the use of head, body, and femur measurements – a prospective study / F.P. Hadlock [et al.] // *Am. J. Obstet. Gynecol.* – 1985. – Vol. 151 (3). – P. 333–337.
15. GROW Centile Calculator – Global v.2.1.6.1. www.gestation.net. Доступ: 09. 04. 2021 – 01.11.2021
16. Dudley, N.J. A systematic review of the ultrasound estimation of fetal weight / N.J. Dudley // *Ultrasound Obstet. Gynecol.* – 2005. – Vol. 25. – P. 80–89.
17. Reduced growth velocity across the third trimester is associated with placental insufficiency in fetuses born at a normal birthweight: a prospective cohort study / T.M. MacDonald [et al.] // *BMC Med.* – 2017. – Vol. 15 (1): 164.
18. Miller, H.C. Prenatal factors affecting intrauterine growth retardation / H.C. Miller // *Clin. Perinatol.* – 1985. – Vol. 12 (2). – P. 307–318.
19. Исследование крови из предлежащей части плода в оценке его состояния в родах / О.В. Ерёмина [и др.] // *Акушерство и гинекология*. – 2011. – № 8. – С. 16–20.
20. Poor neonatal acid-base status in term fetuses with low cerebroplacental ratio / J. Morales-Rosello [et al.] // *Ultrasound Obstet. Gynecol.* – 2015. – Vol. 45 (2). – P. 156–161.
21. Clinical utility of third-trimester uterine artery Doppler in the prediction of brain hemodynamic deterioration and adverse perinatal outcome in small-for-gestational-age fetuses / R. Cruz-Martinez [et al.] // *Ultrasound Obstet. Gynecol.* – 2015. – Vol. 45. – P. 273–278.
22. Is cerebroplacental ratio a marker of impaired fetal growth velocity and adverse pregnancy outcome? / A. Khalil [et al.] // *Am. J. Obstet. Gynecol.* – 2017. – Vol. 216. – P. 606.e601–610.
23. Are fetuses that fail to achieve their growth potential at increased risk of intrapartum compromise? / T. Prior [et al.] // *Ultrasound Obstet. Gynecol.* – 2015. – Vol. 46 – P. 460–464.
24. Value of third-trimester cerebroplacental ratio and uterine artery Doppler indices as predictors of stillbirth and perinatal loss / A. Khalil [et al.] // *Ultrasound Obstet. Gynecol.* – 2016. – Vol. 47. – P. 74–80.
25. Cerebral-placental-uterine ratio as novel predictor of late fetal growth restriction: prospective cohort study / T.M. MacDonald [et al.] // *Ultrasound Obstet. Gynecol.* – 2019. – Vol. 54. – P. 375–367.
26. Georgieva, A. Umbilical cord gases in relation to the neonatal condition: the EveREst plot. / A. Georgieva, M. Moulden, C.W. Redman // *Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.* – 2013. – Vol. 168. – P. 155–160.
27. Reduced growth velocity from the midtrimester is associated with placental insufficiency in fetuses born at a normal birthweight / L.M. Kennedy [et al.] // *BMC Med.* – 2020. – Vol. 18:39.

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

ЗНАЧИМОСТЬ ДИНАМИКИ ИНДЕКСА МАССЫ ТЕЛА У МАЛОВЕСНЫХ НОВОРОЖДЕННЫХ ДЕТЕЙ В ПЕРВЫЕ ДВА ГОДА ЖИЗНИ

В.А. Прилуцкая

УО «Белорусский государственный медицинский университет

Реферат: Целью исследования являлась оценка значимости динамики индекса массы тела (ИМТ) у маловесных для гестационного возраста детей в первые два года жизни и факторов, оказывающих влияние на траектории антропометрических показателей у младенцев. В проспективное исследование включено 107 детей: 68 маловесных для гестационного возраста и 39 нормовесных детей. Выявлены различия скорости траекторий массы тела, ИМТ и прибавок массы тела у маловесных детей в динамике двухлетнего периода. Младенцы основной группы с избыточной массой тела в возрасте двух лет имели опережающие траектории роста, начиная с 6 месяцев жизни. У младенцев, имевших в 2 года Z-score ИМТ менее -1, отмечались недостаточные темпы прироста МТ, начиная с первых трех месяцев жизни. Показана значимость мониторинга индекса массы тела и темпов прибавок массы тела для выделения групп риска отклонений антропометрического статуса. Установлены анте- и постнатальные факторы (прегравидарная масса тела матерей, прибавка массы за время беременности, длительность грудного вскармливания, режим питания), ассоциированные с нарушениями нутритивного статуса.

Ключевые слова: дети, траектории роста, маловесные для гестационного возраста, динамика, ранний возраст, индекс массы тела, z-score.

THE SIGNIFICANCE OF DYNAMICS OF THE BODY MASS INDEX IN SMALL FOR GESTATIONAL AGE NEWBORNS IN THE FIRST TWO YEARS OF LIFE

V.A. Prylutsкая

Educational institution "Belarusian State Medical University"

Abstract: The aim of the study was to assess the significance of the dynamics of the body mass index in small for gestational age children in the first two years of life and the factors influencing the trajectories of anthropometric indicators in infants. The prospective study included 107 children: 68 small for gestational age and 39 normal weight children. Differences in the speed of body mass trajectories, body mass index and body weight gain in underweight children over a two-year period were revealed. Infants of the main group with overweight at the age of two years had advanced growth trajectories starting from 6 months of life. In infants with a Z-score of BMI less than -1 at 2 years of age, there were insufficient rates of BW growth starting from the first three months of life. The importance of monitoring the body mass index and the rate of weight gain for identifying risk groups for deviations in anthropometric status is shown. Ante- and postnatal factors (pregnancy weight of mothers, weight gain during pregnancy, duration of breastfeeding, diet) associated with nutritional status disorders have been established.

Key words: children, growth trajectories, small for gestational age, dynamics, early age, body mass index, z-score.

ВВЕДЕНИЕ

На протяжении последних двух десятилетий активно дискутируется вопрос о влиянии низкой массы тела (МТ) при рождении на последующее развитие и показатели здоровья детей. С практической точки зрения маловесные для гестационного возраста (МГВ) новорожденные – это гетерогенная

группа вследствие многообразия причин ее формирования внутриутробно и отсутствия единых дефиниций этой патологии [1]. Большинство авторов признают родительские, плацентарные и плодовые факторы риска, некоторые выделяют также социально-экономические и экологические причины.

Показано, что на первом году жизни в структуре заболеваний у таких младенцев превалируют

отставание в физическом развитии (ФР), отклонения моторного и доречевого развития, анемии [2, 3]. В раннем возрасте ведущее место занимают болезни органов дыхания и сердечно-сосудистой системы, в школьном – проблемы нервно-психического развития, когнитивной дисфункции, нутритивного статуса. Согласно гипотезе о внутриутробном происхождении болезней взрослых, в подростковом периоде и у взрослых высок риск ожирения и ассоциированных с ним состояний [3, 4].

Большинство маловесных и маленьких младенцев в первые месяцы жизни проходит период ускоренного линейного роста. Как отмечают Е. В. Нагаева и соавт. [3], постнатальный ростовой скачок (высокая (выше нормальной) скорость роста, наблюдающаяся после периода внутриутробной задержки роста) позволяет детям вернуться на свою генетическую траекторию, однако 10–20 % таких младенцев сохраняют низкие темпы роста и в постнатальном периоде. Установлено, что и траектория МТ детей, рожденных МГВ, характеризуется ускоренными темпами прибавок, особенно в первые недели и месяцы жизни. Существует дилемма, когда традиционная форсированная дотация нутриентов позволяет достаточно быстро достичь целевых значений МТ, но приводит к неблагоприятным отдаленным метаболическим последствиям и ожирению, а замедление прибавок МТ и отсутствие догоняющего роста является фактором риска задержки нервно-психического и интеллектуального развития. Однако, ни по одной из этих позиций в настоящее время не достигнуто единой точки зрения [1, 4–6]. Поэтому важно определить, как часто развивается избыточная МТ у МГВ детей в раннем возрасте, и существует ли у таких детей критический период повышенного риска ожирения, что важно для организации раннего интегрированного ведения маловесных при рождении младенцев.

Наиболее актуальными направлениями исследований в настоящее время являются поиск предикторов и реализующих факторов формирования постнатального дефицита или избытка массы тела, оценка темпов и длительности высоких прибавок МТ, изучение особенностей гормональной адаптации с учетом гестационного возраста, степени, генеза и варианта замедления внутриутробного роста.

Целью исследования являлась оценка значимости динамики индекса массы тела у маловесных для гестационного возраста детей в первые два года жизни и факторов, оказывающих влияние на траектории антропометрических показателей у младенцев.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Проведено комплексное проспективное обследование детей, рожденных в ГУ «РНПЦ «Мать и ди-

тя» г. Минска. В исследование включены 107 детей: 68 маловесных и маленьких для гестационного возраста при рождении (основная группа, Gr1) и 39 нормовесных детей (группа контроля (GrK)). Дети были сопоставимы по полу и гестационному возрасту. Критерии включения: срок гестации 37–41 неделя, масса тела при рождении менее 10-й перцентили для пола и срока гестации, информированное согласие родителя ребенка. В качестве критериев исключения определены сахарный диабет (СД), гестационный СД с инсулинотерапией, декомпенсированные эндокринные и соматические заболевания женщины, многоплодная беременность, врожденные пороки развития или наследственные синдромы у ребенка. При оценке антропометрического статуса рассчитывался показатель Z-score, отражающий стандартное отклонение исследуемого показателя от медианы эталонной популяции по отношению к возрасту и полу. Для оценки ФР и вычисления производных антропометрических показателей (ИМТ и Z-score) использовали программу ВОЗ Anthro [7]. Прогнозируемый рост детей рассчитан по формуле В. В. Смирнова и соавт. [8]. Антропометрические данные детей были определены при рождении, в 1, 3, 6, 12, 18 и 24 месяца жизни.

У обследованных маловесных детей в возрасте 2-х лет жизни проведен ретроспективный анализ исходных и динамических параметров ФР, длительности грудного вскармливания, особенностей пищевого поведения по представленным пищевым дневникам, оценка уровня физической активности, количества и структуры перенесенных заболеваний. Все маловесные при рождении дети были разделены на 3 подгруппы: в первую подгруппу включено 17 детей с показателем Z-score ИМТ менее -1 SDS, что отражало отставание в ФР (недостаточный догоняющий рост, недостаточность питания). 40 детей с нормальными показателями Z-score ИМТ (от -1 до +1) вошло во вторую подгруппу. В третью подгруппу включено 11 детей со значениями Z-score ИМТ более +1 SDS, что у детей раннего возраста отражает избыточную МТ или риск избыточной МТ [9]. Проведено сравнение между собой показателей как трех подгрупп маловесных при рождении младенцев, так и сопоставление их параметров с детьми контрольной группы (n=39), рожденных с ФР, соответствующим сроку гестации, и имеющими в 2 года нормальные показатели Z-score ИМТ (от -1 до +1).

Полученные результаты обработаны непараметрическими методами вариационной статистики с применением пакета прикладной программы Statistica 10.0 («StatSoft», США). Рассчитывались медиана (Me) и интерквартильный размах [Q25; Q75]. Для определения статистически значимых количеств

венных различий между группами использовали критерии Краскера-Уолиса (H) и Манна-Уитни (U), качественных различий – критерий Хи-квадрат (χ^2) и точный критерий Фишера (F). Различия считались статистически значимыми при величине уровня значимости $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Детальный анализ антропометрических показателей маловесных детей при рождении в зависимости от Z-score ИМТ в 2 года представлен в таблице 1. Не выявлено значимых различий исходных прямых и производных антропометрических показателей у детей 1-й, 2-й и 3-й подгрупп новорожденных с низкой МТ при рождении, однако большинство анализируемых показателей детей выделенных подгрупп значимо отличалось от параметров детей контрольной группы ($p < 0,001$), что обусловлено дизайном исследования.

Для оценки влияния конституционных и генетических факторов на рост детей учитывали рост и вес родителей. При анализе анамнестических данных родителей значимых различий среди отцов младенцев не отмечено. У матерей детей с последующим отставанием в ФР выявлены меньшие значения прибавок МТ во время беременности при сравнении с женщинами контрольной группы (10,0 [8,0; 13,0] кг против 13,0 [12,0; 16,0] кг, $p = 0,004$). Дети с последующей избыточной МТ в 2-х летнем возрасте рождались от матерей с повышенными значениями МТ. Так, в 3-й подгруппе масса тела матерей составила Ме 95,0 кг (от 61,0 до 116,0) и была больше, чем во 2-й (57,5 [49,8; 65,5] кг, $p = 0,034$) и контрольной (59,0

[53,0; 66,0] кг, $p = 0,027$) группах. Установлено, что у матерей детей с избыточной МТ в 2 года был значимо более высоким и преградивающий ИМТ (27,4 [23,5; 37,9] кг/м² против 20,9 [19,2; 23,3] кг/м² во 2-й подгруппе, $p = 0,018$ и 21,3 [19,0; 23,0] кг/м² в группе контроля, $p = 0,012$).

У маловесных доношенных новорожденных 1-й и 2-й подгрупп прямые и производные показатели ФР в 1 месяц жизни не имели значимых различий ($p > 0,05$), но отличались от показателей группы контроля ($p < 0,01$). Однако в 3 месяца жизни у младенцев 1-й подгруппы установлено достоверное снижение темпов прибавок МТ по сравнению с детьми 2-ой подгруппы (2,41 [2,11; 2,80] кг против 2,86 [2,58; 3,22], $p = 0,038$), а также тенденция к более низким медианам массы (4,80 [4,50; 5,45] кг против 5,33 [4,95; 5,80] кг, $p = 0,070$) и длины тела (56,0 [55,0; 57,5] см и 59,0 [57,0; 61,0] см, $p = 0,060$). Такие же особенности сохранялись и у шестимесячных младенцев с недостаточным догоняющим ростом к 2 годам (табл. 2).

В возрасте 1 года жизни дети 1-й подгруппы характеризовались достоверно более низкими антропометрическими параметрами (МТ, Z-score МТ, ДТ, Z-score ДТ, ИМТ, Z-score ИМТ). В возрасте 18 месяцев выявлены четкие особенности ФР детей 3-й подгруппы, которые заключались в существенно ($p < 0,05$) более высоких прибавках МТ и значениях производных показателей ФР (ИМТ, Z-score ИМТ и массы тела). Так, ИМТ младенцев 3-й подгруппы был больше, чем во 2-й ($p = 0,048$) и контрольной ($p = 0,024$) и составил Ме 17,7 кг/м² (от 17,3 до 18,3). Во 2-й подгруппе этот показатель был 15,8 [14,7; 16,3] кг/м², а у детей контрольной группы – 16,8 [16,2;

Таблица 1. Антропометрические показатели при рождении обследованных детей в зависимости от Z-score ИМТ в двухлетнем возрасте, Ме [25; 75 %]

Показатель	Маловесные при рождении дети			
	1-я подгруппа (n=17)	2-я подгруппа (n=40)	3-я подгруппа (n=11)	Контрольная группа (n=39)
Масса тела (МТ), г	2 430 [2 300; 2 590]	2 420 [2 320; 2 560]	2 430 [2 360; 2 665]	3 330 [3 190; 3 460]
Z-score МТ к возрасту	-1,9 [-2,3; -1,5]	-2,0 [-2,2; -1,6]	-2,0 [-2,1; -1,5]	0,1 [-0,2; 0,9]
Перцентиль	2,8 [1,2; 6,7]	2,4 [1,2; 5,5]	2,3 [1,8; 8,1]	54,2 [42,9; 65,1]
Длина тела (ДТ), см	47,0 [46,0; 49,0]	48,0 [47,0; 49,0]	47,5 [47,0; 49,0]	53,0 [52,0; 53,0]
Z-score ДТ	-1,15 [-1,69; -0,47]	-0,62 [-1,52; -0,08]	-1,08 [-1,34; -0,08]	1,65 [0,99; 2,07]
Перцентиль ДТ	12,4 [4,6; 32,0]	26,9 [6,4; 32,0]	12,4 [6,4; 26,9]	94,3 [84,0; 98,1]
Окружность головы, см	33,0 [31,0; 33,0]	33,0 [32,0; 33,0]	32,5 [32,0; 33,5]	35,0 [34,0; 35,0]
Окружность груди, см	31,0 [29,0; 32,0]	30,0 [29,0; 32,0]	31,0 [30,5; 32,0]	33,0 [33,0; 34,0]
ИМТ, кг/м ²	11,0 [10,5; 11,2]	10,8 [10,5; 11,2]	11,3 [10,2; 12,1]	12,2 [11,8; 12,6]
Z-score ИМТ	-2,1 [-2,7; -1,6]	-2,3 [-2,7; -2,0]	-1,9 [-2,9; -1,1]	-1,0 [-1,3; -0,7]

Таблица 2. Динамика прибавок массы тела детей на протяжении первых двух лет жизни в зависимости от Z-score ИМТ в двухлетнем возрасте, кг, Ме [25; 75]

Прибавка массы тела	Маловесные при рождении дети			
	1-я подгруппа (n=17)	2-я подгруппа (n=40)	3-я подгруппа (n=11)	Контрольная группа (n=39)
за 1-й месяц	0,79 [0,60; 0,97]*	1,00 [0,72; 1,10]	0,89 [0,80; 1,22]	1,01 [0,83; 1,28]
за 3 месяца	2,41 [2,11; 2,80] [°]	2,86 [2,58; 3,22]	2,44 [2,04; 4,44]	2,80 [2,35; 3,20]
за 6 месяцев	3,79 [3,57; 4,58] [°]	4,57 [4,03; 5,08]	4,81 [4,03; 5,84] [†]	4,41 [4,06; 4,74]
за 12 месяцев	6,02 [5,70; 6,47]*, ^{°°}	6,99 [6,18; 7,62]	7,74 [6,47; 7,91] ^{††}	6,85 [6,29; 7,56]
за 24 месяца	7,55 [7,29; 8,11] ^{***, °°°}	9,44 [8,45; 10,25] ×	10,69 [9,75; 12,05] ^{**, †††}	9,15 [8,13; 10,02]

* p < 0,05, ** p < 0,01, *** p < 0,001 разница статистически значима по сравнению с показателем в группе контроля;

[°] p < 0,05, ^{°°} p < 0,01, ^{°°°} p < 0,001 разница между показателями детей 1-й и 2-й подгрупп;

[†] p < 0,05, ^{††} p < 0,01, ^{†††} p < 0,001 разница между показателями 1-й и 3-й подгрупп;

× p < 0,05 разница между показателями 2-й и 3-й подгрупп.

17,4] кг/м². Достоверная внутригрупповая разница большинства анализируемых антропометрических параметров отмечена у пациентов основной группы в два года жизни (p<0,01).

Траектории значений массы тела, Z-score МТ и ИМТ, Z-score ИМТ у обследованных детей в течение первых двух лет жизни представлены на рисунках 1–4. Маловесные дети с показателем z-score ИМТ в 2 года более 1 начали существенно опережать своих сверстников по МТ с 6 месяцев, а по показателям z-score МТ и z-score ИМТ – с возраста 12 месяцев, при этом показывая прогрессирующие превышение данных параметров. Наши данные также показали значимость прибавки массы тела и Z-score МТ в возрасте 6–12 месяцев, что в этот период времени может быть обусловлено несколькими возможными причинами. Во-первых, это период, когда младенец начинает лазать, стоять и ходить с поддержкой, что является периодом повышенного потребления энергии. Во-вторых, это время для

начала введения прикорма, что вносит больше неконтролируемых факторов. В-третьих, это период существенного снижения доли детей, получавших грудное молоко. Длительность грудного вскармливания составила в 1-й подгруппе 2,5 [1,0; 6,0] месяцев, во 2-й – 5,5 [1,0; 12,0], в 3-й – 9,0 [1,5; 12,0] и в ГрК – 5,5 [2,0; 12,0] месяцев. Длительность грудного вскармливания у младенцев 1-й подгруппы была существенно ниже аналогичного показателя детей ГрК (p=0,034).

Нами установлены достоверно более высокие значения прибавок ДТ от момента рождения во всех подгруппах основной группы (табл. 3), что отражает догоняющий рост младенцев, испытывавших внутриутробные задержку роста и ограничение поступления питательных субстратов.

Для определения влияния гендерного фактора на ФР маловесных новорожденных проведен внутригрупповой анализ. Выявлено, что девочки 1-й подгруппы при рождении характеризовались бо-

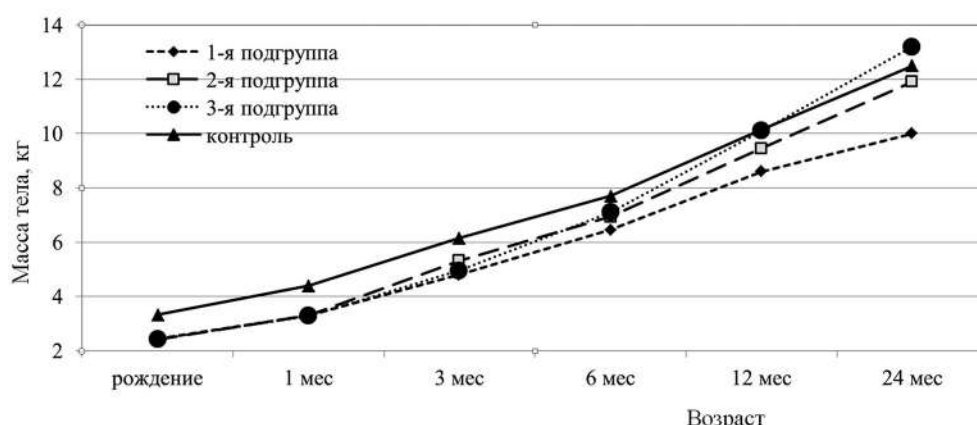


Рисунок 1. Траектории массы тела у детей обследованных групп в первые 2 года жизни

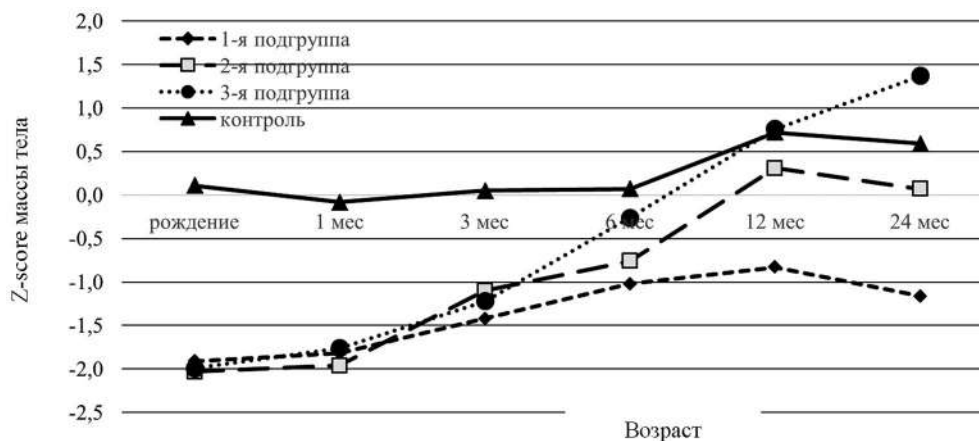


Рисунок 2. Траектории показателя z-score массы тела у детей обследованных групп в первые 2 года жизни

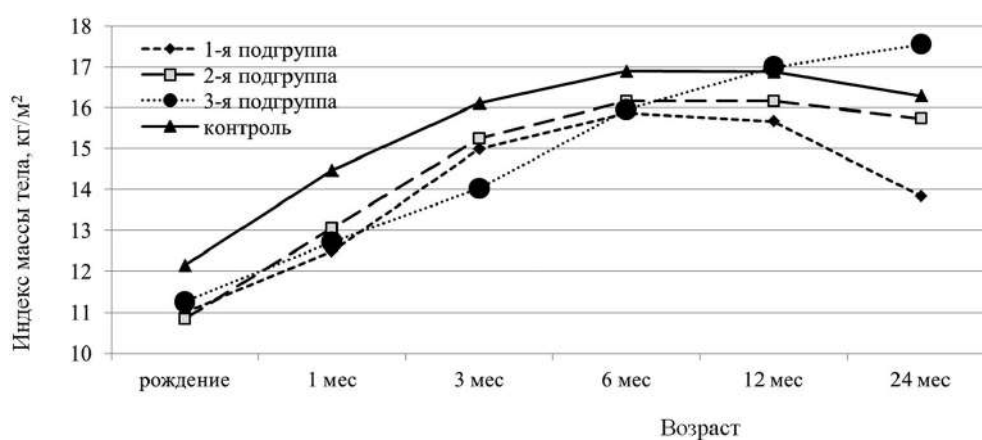


Рисунок 3. Траектории индекса массы тела у детей обследованных групп в первые 2 года жизни

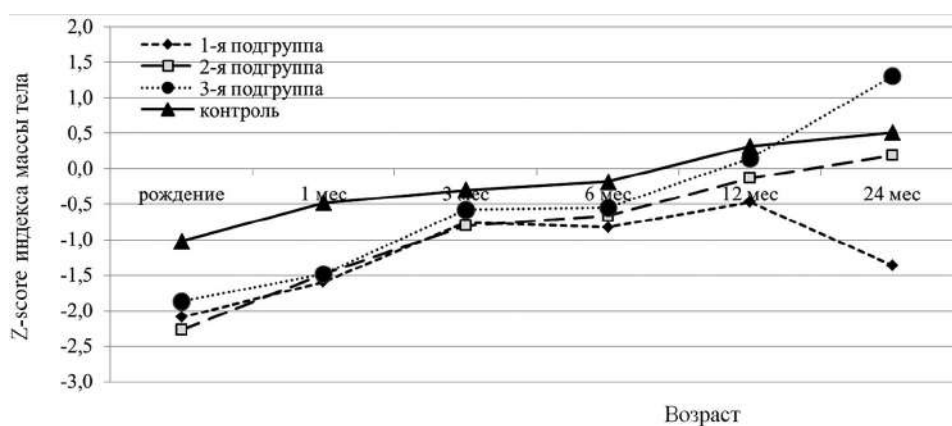


Рисунок 4. Траектории показателя z-score индекса массы тела у детей обследованных групп в первые 2 года жизни

более низкими значениями МТ (2430,0 [2365; 2525] г) по сравнению с мальчиками 1-й подгруппы (2710 [2530; 2790] г). У девочек этой подгруппы были ниже показатели Z-score МТ (–1,9 [–2,2; –1,7] против –1,6 [–2,0; –1,5] у мальчиков). Для мальчиков 1-й подгруппы отмечены более высокие значения

ДТ, Z-score ДТ и значимо более низкие показатели ИМТ ($p=0,045$), Z-score ИМТ ($p=0,037$). Нами выявлен статистически значимо ($p=0,048$) более низкий прогнозируемый рост мальчиков 1-й подгруппы, который составил 1,75 [1,74; 1,78] м против 1,83 [1,79; 1,86] м в контрольной группе. Значимых

Таблица 3. Динамика прибавок длины тела детей на протяжении первых двух лет жизни в зависимости от Z-score ИМТ в двухлетнем возрасте, см, Ме [25; 75]

Прибавка длины тела	Маловесные при рождении дети			Контрольная группа (n=39)
	1-я подгруппа (n=17)	2-я подгруппа (n=40)	3-я подгруппа (n=11)	
за 1-й месяц	4,0 [2,0; 4,0]	3,0 [2,0; 4,0]	3,5 [2,5; 5,0]	3,0 [2,0; 3,5]
за 3 месяца	9,0 [8,0; 10,5]	11,0 [9,0; 13,5]*	11,0 [7,0; 14,0]	9,0 [7,5; 11,0]
за 6 месяцев	17,0 [14,0; 17,5]	17,0 [16,0; 20,0]**	18,3 [17,0; 19,0] *	15,5 [13,0; 17,0]
за 12 месяцев	26,5 [26,0; 29,0] **	28,0 [26,0; 29,5]***	27,0 [24,0; 30,0]	25,0 [23,0; 27,0]
за 24 месяца	38,0 [36,0; 40,0] *	39,0 [36,0; 42,0]***	38,5 [35,5; 42,0] *	35,0 [33,0; 38,0]

*p<0,05, **p<0,01, ***p<0,001 разница статистически значима по сравнению с показателем в группе контроля

различий прогнозируемого роста девочек в подгруппах не было.

В ходе исследования не выявлено статистически значимых различий распределения видов вскармливания у маловесных детей в динамике первого года жизни с учетом величины Z-score ИМТ в 2 года жизни. Однако, к 12 месяцам жизни лишь 8,3 % детей с недостаточным догоняющим ростом получало грудное молоко, что в 4 раза реже, чем показатель детей с нормальной и избыточной МТ или риском избыточной МТ (34,2 %). При оценке питания младенцев на 2-м году жизни установлено, что объем питания детей с избыточной МТ был выше рекомендуемых величин и превышал таковой у детей с нормальным нутритивным статусом. Увеличение объема пищи у детей с повышенными показателями Z-score ИМТ происходило за счет несоблюдения режима питания (увеличения порций, частых перекусов между основными приемами пищи, ночных кормлений). У младенцев с низким Z-score ИМТ суточный объем пищи был ниже рекомендуемого для данной возрастной группы [9].

ВЫВОДЫ

1. В результате проведенного лонгитудинального исследования выявлены значимо большие прегравидарные МТ и ИМТ матерей маловесных при рождении детей с последующей избыточной массой тела к 2 годам жизни. Низкий темп догоняющего роста у доношенных детей, рожденных маловесными для гестационного возраста, был ассоциирован с более низкими гестационными прибавками веса у их матерей.

2. Низкая масса тела при рождении у доношенных новорожденных ассоциирована с отклонениями ФР детей в раннем возрасте. У маловесных младенцев с избыточной массой тела в возрасте 2 лет отмечались опережающие траектории роста прямых

и производных показателей ФР в динамике двухлетнего периода, начиная с 6 месяцев жизни, достигая существенных различий в 12 и 18 месяцев жизни. Подтверждено влияние гендерного фактора на физическое развитие маловесных новорожденных. Доказана значимость мониторинга темпов прибавок МТ на первом году для выделения групп риска отклонений антропометрического статуса у младенцев. У младенцев, имевших в 2 года Z-score ИМТ менее -1, отмечались недостаточные темпы прироста МТ, начиная с первых трех месяцев жизни.

3. Нами установлены значимо более высокие показатели прибавок длины тела от момента рождения во всех подгруппах основной группы, что отражает догоняющий рост младенцев, испытывавших внутриутробную задержку роста.

4. Выявлены статистически значимо меньшая длительность грудного вскармливания у младенцев с сохраняющейся недостаточной массой тела, особенности режима питания на втором году жизни, ассоциированные с отклонениями значений ИМТ и Z-score ИМТ.

5. При динамическом наблюдении доношенных детей, рожденных маловесными для гестационного возраста, важен контроль прямых и производных антропометрических показателей с оценкой факторов неблагоприятного прогноза.

В заключение следует отметить, что субоптимальные модели роста доношенных маловесных младенцев связаны с неблагоприятными последствиями для здоровья. Догоняющий рост у таких детей имеет большое значение для устранения дефицита при рождении, но не должен распространяться на чрезмерную или несбалансированную динамическую кривую. Мониторинг траекторий производных антропометрических показателей и обеспечение оптимального догоняющего роста, начиная с первых месяцев жизни, является первым шагом к предотвращению неблагоприятных исходов в последующие возрастные периоды.

ЛИТЕРАТУРА

1. Киосов, А.Ф. Проблемы определения понятия задержки внутриутробного роста и диагностики этой патологии / А.Ф. Киосов // Доктор.Ру. –2020.–Т. 19, №3.– С. 6–11.
2. Прилуцкая, В.А., Сукало А.В., Сапотницкий А.В. Клинико-анамнестические и антропометрические особенности маловесных к сроку гестации доношенных новорожденных/В.А. Прилуцкая, А.В. Сукало, А.В. Сапотницкий// Педиатрия. Восточная Европа.– 2021.–Т. 9, №2.–С. 244–259.
3. Нагаева, Е.В. Внутриутробное программирование гормональнометаболических процессов и синдром задержки внутриутробного развития/Е.В. Нагаева, Т.Ю. Ширяева//Проблемы эндокринологии. 2010. – Т.56, №6.– С. 2–40.
4. Childhood body mass index trajectories: modeling, characterizing, pairwise correlations and socio-demographic predictors of trajectory characteristics/X. Wen, K. Kleinman, M.W. Gillman [et al.]// BMC Medical Research Methodology. – 2012. – Vol. 12.–Art. 38.
5. Insights into infancy weight gain patterns for term small-for-gestational-age babies / H. Shi, X. Yang, D. Wu [et al.] // Nutrition Journal.– 2018.–Vol. 17.–Art. 97.
6. Rapid BMI Increases and Persistent Obesity in Small-for-Gestational-Age Infants/D. Wu, J. Zhu, X. Wang [et al.]//Frontiers in Pediatrics. –2021.– Vol. 4, №9.–Art. 625853.
7. The WHO Child Growth Standards [Электронный ресурс] /World Health Organization.–Электрон. дан. и прогр.: Швейцария, 2015. – Режим доступа к ресурсу: <http://www.who.int/childgrowth>. – Дата доступа: 10.05.2020.
8. Смирнов В.В. Причины низкорослости у детей/В.В. Смирнов, Г.Е. Горбунов//Лечащий врач.– 2008.–№0.–С. 26–31.
9. Программа оптимизации вскармливания детей первого года жизни в Российской Федерации: методические рекомендации / ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России.–М.: б. и., 2019.–112 с.

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

ОСОБЕННОСТИ ОБМЕНА БИОГЕННЫХ АМИНОВ У ПАЦИЕНТОК С НЕВЫНАШИВАНИЕМ БЕРЕМЕННОСТИ НА ФОНЕ СОЧЕТАННОЙ ГИНЕКОЛОГИЧЕСКОЙ ПАТОЛОГИИ: ЭНДОМЕТРИОЗ И МИОМА МАТКИ

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

УО «Гродненский государственный медицинский университет»

Реферат: Изучены особенности обмена биогенных аминов у 34 пациенток с наличием невынашивания беременности в анамнезе на фоне миомы матки и эндометриоза, которые поступили для планового оперативного лечения, как этапа прегравидарной подготовки. Контрольную группу составили 30 женщин репродуктивного возраста с неотягощенным акушерско-гинекологическим и соматическим анамнезом, проходящих плановую диспансеризацию в женских консультациях. Установлено, что содержание метаболитов дофамина (3,4-диоксифенилуксусной кислоты (DOPAC), гомованилиновой кислоты (HVA)) в плазме крови, а также концентрации предшественников биогенных аминов (тирозина) у женщин с наличием невынашивания беременности в анамнезе на фоне миомы матки и эндометриоза повышена. Изменения показателей обмена катехоламинов у пациентов с наличием невынашивания беременности в анамнезе на фоне миомы матки и эндометриоза являются важным метаболическим звеном в этиопатогенезе невынашивания беременности.

Ключевые слова: невынашивание беременности, миома матки, эндометриоз, биогенные амины.

FEATURES OF BIOGENIC AMINES EXCHANGE IN PATIENTS WITH MISCARRIAGE AGAINST THE BACKGROUND OF COMBINED GYNECOLOGICAL PATHOLOGY: ENDOMETRIOSIS AND UTERINE MYOMA

Yu.V. Kukharchyk, L.V. Gutikova, M.A. Pavlovskaya, E.M. Doroshenko

Educational Institution "Grodno State Medical University"

Abstract: The features of biogenic amine metabolism in 34 patients with a history of miscarriage against the background of uterine fibroids and endometriosis who were admitted for planned surgical treatment as a stage of pregravid preparation were studied. The control group consisted of 30 women of reproductive age with an uncomplicated obstetric-gynecological and somatic history undergoing a planned medical examination in antenatal clinics. It has been established that the content of dopamine metabolites (3,4-dioxyphenylacetic acid (DOPAC), homovanillic acid (HVA)) in blood plasma, as well as the concentration of precursors of biogenic amines (tyrosine) in women with a history of miscarriage against the background of uterine fibroids and endometriosis increased. Changes in catecholamine metabolism in patients with a history of miscarriage against the background of uterine fibroids and endometriosis are an important metabolic link in the etiopathogenesis of miscarriage.

Key words: miscarriage, uterine fibroids, endometriosis, biogenic amines.

ВВЕДЕНИЕ

Вопросы охраны материнства и детства являются одними из приоритетных направлений современной медицины. Неблагоприятная демографическая ситуация в нашей стране и большой процент потерь

желаемых беременностей обуславливают не только медицинскую, но и социальную значимость данной проблемы [1, 2].

Невынашивание беременности (НБ) является глобальной проблемой современного общества. Кроме социально-экономических факторов огром-

ную долю в демографический кризис вносят медицинские аспекты, поскольку НБ является коморбидным состоянием, при котором совокупность нескольких факторов формирует этот диагноз [3, 4]. Известно, что структура гинекологической патологии в последние десятилетия не претерпела значимых изменений и представлена воспалительными заболеваниями органов малого таза, миомой матки (ММ), генитальным эндометриозом, занимающими лидирующие позиции и часто сочетающимися вместе, что зачастую приводит к нарушению репродуктивности эндометрия и формированием эндометриальной дисфункции [5, 6, 7, 8].

ММ – самая распространенная доброкачественная опухоль, выявляемая практически у каждой второй женщины [6, 9, 10]. Несмотря на то что эта патология относится к доброкачественным опухолям, она нередко сопровождается симптомами (маточными кровотечениями, болевым синдромом, компрессией смежных органов – учащенным или затрудненным мочеиспусканием, запорами и т. д.), причиняющими пациенткам страдания и значительно снижающими качество их жизни [8, 11, 12], а длительные мено- и метроррагии обуславливают развитие хронической железодефицитной анемии, приводящей к гипоксии всех органов и тканей. Однако даже при бессимптомном течении миома матки нередко ведет к возникновению нарушений фертильной функции – бесплодию и невынашиванию беременности [2, 13, 14, 15].

Согласно мировым исследованиям миома матки встречается у 20 % женщин старше 30 лет и более чем у 40 % женщин старше 40 лет, генитальный эндометриоз диагностируется у 7–50 % женщин детородного возраста. Гистологически эндометриоз обнаруживается в 25–70 % удаленных по разным причинам маток [8, 11, 12].

У 55–85 % женщин внутренний эндометриоз сочетается с ММ. Распространенность гиперпластических процессов в эндометрии увеличивается с возрастом, составляя от 6 % среди женщин репродуктивного возраста до 15–20 % среди женщин в перименопаузе. Гиперпластические процессы в эндометрии сочетаются с миомой и эндометриозом матки в 25,4–85 % случаев, с пролиферативными изменениями в молочной железе в 60–80 %, с морфофункциональными изменениями в яичниках в 30–37 % [3, 6].

Мало того, что ММ и эндометриоз делят второе-третье место в структуре гинекологической заболеваемости, нередко являясь причиной бесплодия или приводя к полной потере репродуктивных возможностей, эти заболевания могут иметь общность патогенеза, возможно, являясь стадиями одного процесса. Доброкачественные заболевания

матки – ММ, аденомиоз (АМ) – представляют актуальную проблему современной гинекологии, а их сочетание затрудняет выбор диагностической тактики и органосохраняющего лечения у женщин репродуктивного возраста. Так, в последнее время проявлен значительный интерес к дальнейшей разработке вопросов сочетания ММ, АМ, поиску оптимизации диагностики и лечебной консервативной тактики ведения комбинированной доброкачественной патологии матки [7, 15, 16].

Несмотря на достигнутые успехи в диагностике и лечении НБ, частота данной патологии не имеет тенденции к снижению и составляет по данным различных авторов от 10 до 25 % всех желанных диагностированных беременностей. При этом на долю I триместра приходится до 75–80 % [2, 4, 14, 17].

Этиология НБ разнообразна и зависит от многих факторов, как социально-биологических, так и медицинских [1, 4, 14, 18]. Выяснение причин невынашивания является важным с практической точки зрения. Зная причины и понимая процессы патогенеза прерывания беременности, можно более успешно проводить патогенетическое лечение, иначе оно становится симптоматическим и часто неэффективным [2, 5].

Беременность является мощным фактором, влияющим на весь нейроэндокринный комплекс женского организма, поэтому своевременное выявление начальных проявлений патологических процессов, их коррекция и профилактика на этапе прегравидарной подготовки позволяют предотвратить потерю беременности на раннем сроке [13]. На процессы адаптации женского организма к беременности огромное влияние оказывает симпатoadреналовая система, состояние которой отражают уровни медиаторов и гормонов (дофамин, норадреналин и адреналин в биологических жидкостях) [18, 19, 20, 21]. Известно, что оптимизация процессов адаптации – один из важных резервов снижения уровня перинатальных потерь [17]. Вместе с тем, в литературе неосвещенным остается вопрос о роли симпатoadреналовой системы в генезе невынашивания беременности у женщин с эндометриозом и миомой матки. Поэтому возникает необходимость в изучении обмена биогенных аминов в плазме крови женщин с невынашиванием беременности на фоне имеющейся сочетанной гинекологической патологии: эндометриоз и миома матки, что даст возможность открыть новые этиопатогенетические механизмы формирования этой патологии.

Целью настоящей работы было изучение показателей обмена биогенных аминов в плазме крови женщин, имеющих сочетанную гинекологическую патологию: эндометриоз и миома матки.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

На основании информированного согласия было обследовано 64 пациентки. В основную группу вошли 34 женщины, находившиеся на стационарном лечении в гинекологическом отделении учреждения здравоохранения «Городская клиническая больница № 4 г. Гродно» с наличием невынашивания беременности в анамнезе на фоне миомы матки и эндометриоза, которые поступили для планового оперативного лечения, как этапа прегравидарной подготовки. Контрольную группу составили 30 женщин репродуктивного возраста с неотягощенным акушерско-гинекологическим и соматическим анамнезом, проходящих плановую диспансеризацию в женских консультациях г. Гродно. Проведены клинические методы исследования пациенток, включающие: сбор анамнестических данных, общий осмотр, специальное гинекологическое исследование. Ультразвуковое исследование внутренних половых органов было проведено с целью определения наличия патологических образований в шейке и теле матки и ее придатках, определение размеров и локализации миоматозных узлов и очагов эндометриоза.

Критериями включения в основную группу являлось наличие эпизода самопроизвольного прерывания беременности в анамнезе, наличие сочетания эндометриоза и миомы матки. Критериями включения в группу контроля: практически здоровые женщины с отсутствием миомы матки и эндометриоза и других гиперпластических процессов матки и придатков. В исследование включались только женщины репродуктивного возраста.

Критерии исключения из исследования были следующими: хронические заболевания, например, гипертоническая болезнь, диабет, почечная или сердечная патология, аномалии развития репродуктивной системы женщины.

С помощью хроматографической системы Agilent 1100 производили измерение концентрации тирозина, 3,4-диоксифенилаланина (DOPA), 3,4-диоксифенилуксусной кислоты (DOPAC), гомованилиновой кислоты (HVA), триптофана (TRP), серотонина (5-HT). Прием и обработку данных осуществляли с помощью программы Agilent ChemStation A10.01.

Статистическая обработка и анализ показателей биогенных аминов проведен с применением стандартного пакета программ Statistica 10.0.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

На основании результатов клинико-статистического анализа данных в основной группе мы обнаружили, что у 50 % прерывание беременности

произошло по типу неразвивающейся беременности, у 23,53 % – аборта в ходу, у 20,59 % произошел неполный выкидыш, у 5,88 % беременность прервалась при наличии анэмбрионии. Средний срок прерывания беременности в основной группе составил $9,27 \pm 1,89$ недель.

Установлено, что в контрольной группе в анамнезе отсутствовали эпизоды прерывания беременности. Срок срочных родов в среднем составил $268,32 \pm 5,19$ дня.

Средний возраст обследованных женщин составил $28,42 \pm 4,35$ и $31,94 \pm 4,12$ года соответственно в основной и контрольной группах ($p < 0,05$).

На момент обследования пациентки основной группы предъявляли жалобы на болезненные и обильные менструации в 79,41 % случаев, тянущие боли внизу живота беспокоили 58,82 % женщин, лишь 2,94 % исследуемых жалоб на момент осмотра не предъявляли.

Основными характеристиками менструального цикла являются: продолжительность, регулярность, болезненность и характер выделений. На основании обследования находящихся под наблюдением пациенток нами выявлено, что у женщин основной группы средняя продолжительность менструации составила $5,3 \pm 1,2$ дня, регулярные (у 6,1 % менструации нерегулярные); среднее количество дней цикла составило $26,76 \pm 2,78$ дня, безболезненные менструации были в 79,4 % случаев (болезненные – 20,6 %), обильность: умеренные у 91,2 % исследуемых, обильные в 8,8 % случаев. У женщин контрольной группы средняя продолжительность менструаций составила $5,13 \pm 0,73$ дня. Такая характеристика менструального цикла, как его регулярность, имела следующие особенности: регулярные (среднее количество дней цикла $27,43 \pm 2,53$ дня). Безболезненные менструации отмечены у 86,7 % женщин, болезненные – у 13,3 % исследуемых; характер выделений: умеренные – у 96,7 %, обильные – у 3,3 %. Средний возраст наступления менархе составил в среднем $13,76 \pm 1,41$ года; в основной и контрольной группах соответственно составил $13,86 \pm 0,95$ и $13,43 \pm 1,16$ лет, что сопоставимо со среднестатистическими показателями.

Структура гинекологической заболеваемости характеризуется тем, что первое место занимают воспалительные заболевания: эрозия шейки матки составила 41,18 и 36,67 % соответственно в основной и контрольной группах, хронический аднексит встречался в 26,47 и в 23,33 % случаев соответственно в основной и контрольной группах. Наличие гинекологической патологии в основной и контрольной группах соответственно: в 5,88 и в 3,33 % случаев встречаются кисты яичников, дисфункция яичников у 5,88 % женщин основной группы, в кон-

трольной группе данная патология не встречалась в анамнезе. Экстрагенитальные заболевания имели место у 64,71 % женщин основной группы. Их структуру в порядке убывания можно представить следующим образом: заболеваниями почек страдало 14,06 % исследуемых, заболевания эндокринной системы встречались у 9,38 %, у 7,81 % исследуемых обнаружена патологии органов пищеварения, 6,25 % женщин страдали заболеваниями органов дыхания, в 3,33 % случаях встречались заболевания сердечно-сосудистой системы.

Нами выявлены статистически значимые изменения содержания биогенных аминов в плазме крови женщин с невынашиванием беременности на фоне ММ и эндометриоза (табл. 1).

Таблица 1. Показатели обмена биогенных аминов в плазме крови у женщин с невынашиванием беременности на фоне миомы матки и эндометриоза

	Тирозин, нмоль/мл	DOPA, нмоль/л	DOPAC, нмоль/л	HVA, нмоль/л	TRP, нмоль/л	5-НТ, нмоль/л
Контрольная группа	45,57±3,19	0,12±0,01	0,1±0,01	0,19±0,05	0,047±0,03	1,381±0,418
Основная группа	55,95±2,1*	0,17±0,01*	0,19±0,02*	0,19±0,02	0,026±0,04*	1,018±0,281

*p<0,05 – статистически значимые отличия

Согласно полученных нами данных, концентрация DOPA в плазме крови женщин основной группы была на 42% выше концентрации этого показателя у исследуемых контрольной группы (p<0,05). Что касается продуктов деградации дофамина – DOPAC и HVA, то следует отметить, что концентрация первого из них в двух сравниваемых группах отличалась на 0,09 нмоль/л, то есть в основной группе уровень этого показателя был на 90% выше, чем в контрольной (p<0,05). Концентрация HVA в основной и контрольной группах практически была равной и статистически не различалась, что может свидетельствовать об одинаково протекающем процессе деградации дофамина с образованием гомованилиновой кислоты у исследуемых обеих групп. Следует отметить, что концентрация исходного субстрата катехоламинов, то есть тирозина, в плазме крови у исследуемых основной группы, в сравнении с женщинами контрольной группы была достоверно (p<0,05) выше (на 22,8 %). Что касается уровня TRP, то концентрация его в сыворотке крови у женщин основной группы была достоверно ниже на 0,020 нмоль/л (p<0,05), чем в группе контроля. Содержание 5-НТ не имело статистически значимой разницы в группах обследованных.

На основании результатов проведенных исследований можно заключить, что зарегистрированные изменения показателей обмена биогенных аминов у женщин с НБ на фоне ММ и эндометриоза позволяют нам рассматривать процесс синтеза биогенных аминов как отдельное метаболическое звено

в патогенезе этой патологии. Данные, полученные нами при исследовании концентрации тирозина, 3,4-диоксифенилаланина (DOPA), 3,4-диоксифенилуксусной кислоты (DOPAC), гомованилиновой кислоты (HVA), триптофана (TRP) и серотонина (5-НТ) в плазме крови условно здоровых женщин и у обследованных с НБ на фоне ММ и эндометриоза, показали, что у данной категории женщин имеются значительные изменения медиаторного и гормонального звена симпато-адреналовой системы, что свидетельствует об участии этой системы в патогенезе НБ на фоне ММ и эндометриоза.

Мы считаем, что выявленное в основной группе повышение DOPAC опосредованно может свиде-

тельствовать о высокой активности нейроэндокринной системы. Полученное нами снижение продуктов деградации биогенных аминов на фоне повышенного уровня их предшественника, вероятно, свидетельствует о недостаточном синтезе катехоламинов. По данным литературы, обладая высокой биологической активностью, они принимают участие в приспособительных реакциях, в метаболических процессах, в медиации симпатических импульсов, определяя функциональное состояние многих физиологических систем организма [5].

Вероятно, повышенная концентрация тирозина и снижение содержания триптофана у женщин с НБ на фоне ММ и эндометриоза свидетельствует о повышенном «катехоламиновом ответе» и может являться одним из прогностических показателей неблагоприятного течения беременности в последующем.

Таким образом, полученные нами данные доказывают патогенетически значимую роль биогенных аминов в НБ у женщин с ММ и эндометриозом и могут быть рассмотрены одной из причин этой патологии.

ВЫВОДЫ

1. Повышение содержания метаболитов дофамина и концентрации предшественников катехоламинов в плазме крови женщин с невынашиванием беременности на фоне миомы матки и эндометриоза

за в отличие от женщин с неотягощенным акушерско-гинекологическим анамнезом может являться отдельным метаболическим звеном этиопатогенеза прерывания беременности в ранние сроки.

2. Пациенты с сочетанной гинекологической патологией (миома матки и эндометриоз) являются группой риска по невынашиванию беременности и нуждаются в углубленном клинико-лабораторном обследовании с целью последующего проведения эффективной прегравидарной подготовки для успешной реализации репродуктивной функции, снижения частоты осложнений гестации и ее неблагоприятных исходов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Пересада, О.А. Современная концепция невынашивания беременности: этиопатогенез, диагностика, профилактика и лечение / О.А. Пересада. – Минск: БелМАПО, 2005. – 69 с.
2. ACOG's Guide to Managing Miscarriage: Follow Patient Preference. Updated clinical management of early pregnancy loss focuses on patient choice [Electronic resource] / ed. S.G. Medpagetoday. – Mode of access: <http://www.medpagetoday.com/OBGYN/Pregnancy/51131>. – Date of access: 30.08.2022.
3. Новые подходы к оценке эндометриальной дисфункции / Э.К. Айламазян [и др.] // Журнал акушерства и женских болезней. – 2017. – Т. 66, № 3. – С. 8–15.
4. Радзинский, В.Е. Неразвивающаяся беременность / В.Е. Радзинский, В.И. Димитрова, И.Ю. Майскова. – Москва: ГЕОТАР-Медиа, 2009. – 200 с.
5. Краснополяская, К.В. Клинические аспекты лечения бесплодия в браке Диагностика и терапевтические программы с использованием методов восстановления естественной фертильности и вспомогательных репродуктивных технологий / К.В. Краснополяская, Т.А. Назаренко. – Москва: ГЕОТАР-Медиа, 2013. – 376 с.
6. Тихомиров, А.Л. Миома матки в сочетании с эндометриозом и гиперплазией эндометрия. Как лечить? / А.Л. Тихомиров, И.Б. Манухин, С.И. Сарсания // Российский вестник акушера-гинеколога. – 2014. – Т. 14, № 3. – С. 76–78.
7. Молекулярные аспекты эндометриальной дисфункции / Г.Х. Толибова [и др.] // Молекулярная морфология. Методологические и прикладные аспекты нейроиммуноэндокринологии / М.А. Пальцев [и др.]. – М.: ШИКО. 2015. – Р. 239–252.
8. Uterine Leiomyomas: An ENIGMA / K. Geethamala [et.al.] // J Midlife Health. – 2016. – Vol. 7, № 1. – P. 22–27. – doi: 10.4103/0976-7800.179170.
9. The expression of Smads and transforming growth factor beta receptors in leiomyoma and myometrium and the effect of gonadotropin releasing hormone analogue therapy / N. Chegini [et. al.] // Mol Cell Endocrinol. – 2003. – Vol. 209, № 1–2. – P. 9–16.
10. EMAS position statement: management of uterine fibroids / F.R. Perez-Lopez [et. al.] // Maturitas. – 2014. – Vol. 79. – P. 106–116.
11. Borah, B.J. Association between patient characteristics and treatment procedure among parients with uterine leiomyomas / B.J. Borah, S.K. Laughlin-Tommaso, E.R. Myers // Obstet Gynecol. – 2016. – Vol. 127. – P. 67–77.
12. Uterine myoma, myomectomy and Minimally invasive treatments / ed.: A. Tinelli, A. Malvasi. – Luxembourg: Springer International Publishing, 2014. – 300 p. – doi: 10.1007/978-3-319-10305-1.
13. Elective repeat cesarean delivery compared with spontaneous trial of labor after a prior cesarean delivery: a propensity score analysis / S.A. Gilbert [et. al.] // Am J Obstet Gynecol. – 2012. – Vol. 206, № 4. – P. 311.e1–e9.
14. Hill, J.A. Reproductive health / J.A. Hill, B.C. Choi // J. Reprod. Fertil. – 2000. – Vol. 55. – P. 91–97.
15. Shunji, S. Circulatory Responses to Maternal Blood Loss / S. Shunji, T. Sachi, Y. Shutaro // Gynecologic and Obstetric Investigation. – 2001. – Vol. 51, № 3. – P. 157–159.
16. Safe abortion: technical and policy guidance for health systems [Electronic resource] / World Health Organization, Department of Reproductive Health and Research. – Mode of access: <http://www.who.int/>. – Date of access: 30.08.2022.
17. Katherine, J. Gold National survey of obstetrician attitudes about timing the subsequent pregnancy after perinatal death / J. Katherine // American Journal of Obstetrics & Gynecology. – 2010. – № 4. – P. 357–359.
18. Ronzoni, S. The effect of a maternal infusion of amino acids on umbilical uptake in pregnancies complicated by intrauterine growth restriction / S. Ronzoni, A.M. Marconi, C.L. Paolini // Am. J. Obstet Gynecol. – 2002. – Vol. 187, № 3. – P. 741–746.
19. Васильев, В.Н. Симпатико-адреналовая активность при различных функциональных состояниях человека / В.Н. Васильев, В.С. Чугунов. – Москва: МЕДИЦИНА, 1985. – 270 с.
20. Воронцов, М. П. Изменение катехоламинов при ультрафиолетовом облучении / М. П. Воронцов // Биогенные амины. – Москва, 1967. – с. 69–70.
21. Биогенные амины в клинике / В. В. Меньшиков [и др.]. – Москва : «Медицина», 1970. – 344с.

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

ЗАБОЛЕВАЕМОСТЬ ДЕТЕЙ БОЛЕЗНЯМИ ГЛАЗ И ПРИДАТОЧНОГО АППАРАТА В РЕСПУБЛИКЕ БЕЛАРУСЬ В ВОЗРАСТЕ ДО ОДНОГО МЕСЯЦА ЗА ПЕРИОД 2017-2021 ГОДЫ

¹ И.И. Паюк, ² С.А. Берестень, ² А.С. Старовойтова

¹УО «Белорусский государственный медицинский университет»

²ГУ «Республиканский научно-практический центр «Мать и дитя»

Реферат: За период 2017–2021 годы заболеваемость детей в возрасте до одного месяца в Республике Беларусь оставалась стабильной с республиканским показателем 15 494,39 случаев на 100 000 детского населения в 2021 г. Доля болезней глаза и его придаточного аппарата к 2021 г. составила 2,41 %. В структуре болезней глаза и его придаточного аппарата регистрировалась ретролентальная фиброплазия (0,54 % в 2021 г.) без значимых изменений.

Ключевые слова: дети, заболеваемость, болезни глаза и его придаточного аппарата, ретролентальная фиброплазия.

INCIDENCE OF CHILDREN WITH DISEASES OF THE EYE AND APPENDAGES IN THE REPUBLIC OF BELARUS UNDER ONE MONTH IN THE PERIOD 2017-2021

I.I. Payuk¹, S.A. Berestsien², A.S. Starovoitova²

¹Educational Institution «Belarusian State Medical University»

²State Institution «Republican Scientific and Practical Center Mother and Child»

Abstract: Over the period 2017-2021, the incidence of children under the age of one month in the Republic of Belarus remained stable with a national indicator of 15 494,39 cases per 100 000 children in 2021. The share of diseases of the eye and its appendages by 2021 was 2,41 %. Retrolental fibroplasia (0,54 % in 2021) was registered in the structure of diseases of the eye and its accessory apparatus without significant changes.

Key words: children, morbidity, diseases of the eye and its appendages, retrolental fibroplasia.

ВВЕДЕНИЕ

Одной из актуальных медико-социальных проблем здравоохранения являются заболевания глаз, часто приводящие к ухудшению зрения или даже к его потере. В последние годы отмечены неблагоприятные тенденции в состоянии здоровья новорожденных, что диктует необходимость изучения региональных особенностей и анализа медико-социальных, гигиенических факторов. Изучение и учет заболеваемости глаз позволяет формировать базу данных, на основе которой разрабатывается стратегия развития офтальмологической службы.

Ретролентальная фиброплазия (*Retinopathy of prematurity, ROP*) – это вазопролиферативное заболевание сетчатки, преимущественно наблюдающееся у недоношенных новорожденных. С ростом количе-

ства выживших недоношенных детей заболевание становится ведущей причиной предотвратимой слепоты в детском возрасте во всем мире.

Ретролентальная фиброплазия является двусторонним расстройством, вызванным аномальной васкуляризацией сетчатки у недоношенных детей, особенно с низкой массой тела при рождении. Исходы варьируются от нормального зрения до слепоты.

Внутренние кровеносные сосуды сетчатки начинают расти примерно к 16-18 неделе гестации, но полностью сетчатка не васкуляризируется до рождения. Ретролентальная фиброплазия возникает, если эти сосуды продолжают расти аномально, образуя выступ ткани между васкуляризированной центральной сетчаткой и периферической не васкуляризированной сетчаткой. При тяжелой ретролентальной фиброплазии эти новые сосуды проникают

в стекловидное тело. Иногда вся сосудистая система глаза становится переполненной [1].

Диагноз ставят на основании данных офтальмоскопии. Лечение тяжелой болезни может включать криотерапию, фотокоагуляцию лазером. При осложнениях показаны другие варианты лечения (например, при отслойке сетчатки).

В силу отсутствия «золотого стандарта» обследования при ретролентальной фиброплазии процесс скрининга также может называться «инициативой по выявлению случаев». Проявления заболевания отличаются в разных географических регионах, в зависимости от доступной инфраструктуры и измененного временного развития фиброплазии в разных участках сетчатки. Скрининг направлен на уменьшение частоты встречаемости ретролентальной фиброплазии, быстрое выявление случаев и оптимальное лечение, что уменьшает тяжесть и общее бремя детской слепоты. 80 % младенцев в Великобритании с массой тела при рождении менее 1 500 г выживают, и описанная частота встречаемости III стадии ретролентальной фиброплазии составляет от 8 до 10 %. Поэтому все младенцы в Великобритании, родившиеся на сроке беременности ≤ 31 недели или с массой тела $\leq 1\,500$ г, проходят скрининг.

Согласно рекомендациям Американской академии педиатрии, младенцы с массой тела при рождении $\leq 1\,500$ г или родившиеся на сроке беременности ≤ 30 недель, а также с массой тела при рождении от 1 500 до 2 000 г или родившиеся на сроке беременности более 30 недель с клиническими осложнениями после рождения подлежат скринингу [2, 3].

Частота развития ретролентальной фиброплазии коррелирует с пропорцией сетчатки, которая остается невазкуляризованной при рождении. У новорожденных с массой тела менее 1 000 г при рождении ретролентальная фиброплазия возникает в 47–80 % случаев, а тяжелая форма в 21–43 % случаев. Процент выявления может увеличиваться, если существует много медицинских осложнений (например, инфекции, внутрижелудочковое кровоизлияние, бронхолегочная дисплазия). Чрезмерная (особенно, длительная) кислородная терапия увеличивает риск ретролентальной фиброплазии. Тем не менее, дополнительный кислород часто необходим для адекватной оксигенации младенцев [4].

Цель работы: оценить заболеваемость детей в возрасте одного месяца болезнями глаза и его придаточного аппарата в РБ за период 2017–2021 годы.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Изучена общая заболеваемость и заболеваемость болезнями глаза и его придаточного аппарата

та у детей в возрасте одного месяца в Республике Беларусь по данным государственной статистической отчетности («Отчет о медицинской помощи детям» Форма 1-дети (Минздрав)) за период 2017–2021 годы. Структуру болезней глаза и его придаточного аппарата составили следующие нозологические формы заболеваний и классов по МКБ-10: катаракта (H25-H26), глаукома (H40), ретролентальная фиброплазия (H35.1), миопия (H52.1).

Проведен системно-структурный анализ с расчетом удельного веса (%) отдельных форм среди общего числа заболеваний, зарегистрированных у детей первого месяца жизни. Результаты обследования обработаны при помощи программного обеспечения Windows XP, Excel. Динамика показателей оценивалась по направленности линии тренда при обработке данных методом аппроксимации и сглаживания с расчетом величины достоверности R^2 .

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Показатель заболеваемости детей в возрасте одного месяца в Республике Беларусь в 2021 г. был наибольшим и составил 15 494,39 случаев на 100 000 детского населения. Наименьший показатель заболеваемости регистрировался в 2020 г. (14 161,50 случаев на 100 000 детского населения) без значимых различий ($R^2=0,01$).

Данные об уровне заболеваемости детей первого месяца жизни в Республике Беларусь на 100 000 детского населения за пятилетний период представлены на рисунке 1.

Заболеваемость детей первого месяца жизни болезнями глаза и придаточного аппарата на 100 000 детского населения наибольшей регистрировалась в 2020 г. (460,05), наименьшей в 2017 г. (371,91), что представлено в таблице 1. Коэффициент корреляции составил $R^2=0,19$, среднегодовой темп изменения показателя – 1,13 %.

Проанализирован удельный вес болезней глаза и придаточного аппарата в структуре всех заболеваний детей первого месяца жизни в Республике Беларусь за анализируемый период. Наибольший удельный вес регистрировался в 2020 г. (3,25 %), наименьший в 2021 г. (2,41 %) с отрицательной динамикой без значимых различий ($R^2=0,01$). Данные представлены на рисунке 2.

В структуре болезней глаза и придаточного аппарата у детей данного возраста ретролентальная фиброплазия диагностировалась с наибольшим удельным весом в 2020 г. (0,76 %) и наименьшим в 2017 г. (0,37 %), что представлено в таблице 2. Коэффициент корреляции составил $R=0,59$, среднегодовой темп изменения 14,99 %.

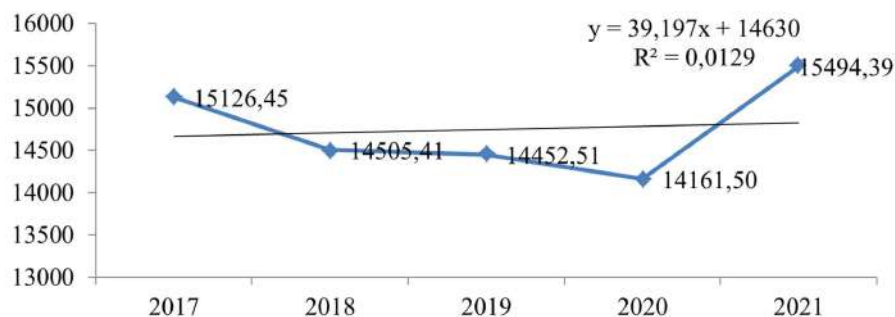


Рисунок 1. Заболеваемость детей в возрасте до одного месяца жизни (на 100 000 детского населения) в РБ за 2017–2021 гг.

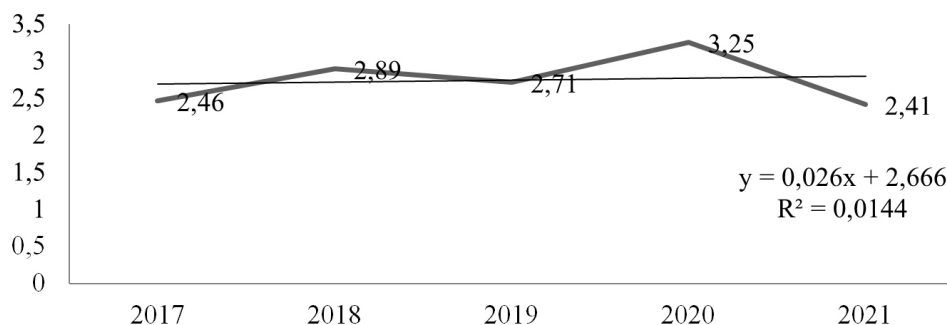


Рисунок 2. Удельный вес (%) болезней глаза и придаточного аппарата среди всех заболеваний у детей в возрасте до одного месяца в РБ за 2017–2021 гг.

Таблица 1. Заболеваемость детей первого месяца жизни болезнями глаза и придаточного аппарата (H00-H59) на 100 000 детского населения

Годы	2017	2018	2019	2020	2021
Болезни глаза и придаточного аппарата (H00-H59)	371,91	418,93	392,27	460,05	373,68

Таблица 2. Удельный вес (%) ретролентальной фиброплазии (H35.1) среди всех заболеваний у детей до одного месяца в Республике Беларусь за 2017-2021 годы

Годы	2017	2018	2019	2020	2021
Ретролентальная фиброплазия (H35.1)	0,37	0,51	0,38	0,76	0,54

Среди болезней глаза и придаточного аппарата в единичных случаях у детей данной когорты диагностировались катаракта (H25-H26) в 2020 г., глаукома (H40) в 2021 г. Миопия (H52.1) у детей данной возрастной группы за анализируемый период не отмечалась.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

За анализируемый период заболеваемость детей в возрасте до одного месяца в Республике Беларусь оставалась стабильной с республиканским показателем 15 494,39 случаев на 100 000 детского населения в 2021 году. Доля болезней глаза и его придаточного аппарата к 2021 году составила 2,41 %. В структуре болезней глаза и его придаточного аппарата у детей данной когорты преобладала ретролентальная фиброплазия (0,54 % в 2021 году).

ЛИТЕРАТУРА

1. Daniel E., Quinn G.E., Hildebrand P.L., Ells A., et al. Validated system for centralized grading of retinopathy of prematurity: telemedicine approaches to evaluating acute-phase retinopathy of prematurity (e-ROP) study. JAMA Ophthalmol. 2015; 133: 675–82. doi: 10.1001/jamaophthalmol.2015.0460.
2. Шах П.К., Прабху В., Карандикар С.С., Раньян Р., Нарендран В., Калпана Н./ Ретинопатия недоношенных: прошлое, настоящее и будущее // Неонатология: новости, мнения, обучение №2. – 2017. – С. 20-33.
3. Eriksson L., Liden U., Lofqvist C., Hellstrom A. WINROP can modify ROP screening praxis: a validation of WINROP in populations in Sormland and Vastmanland. Br J Ophthalmol. 2014; 98: 964–6. doi: 10.1136/bjophthalmol-2013-304617.
4. Ortega-Molina J.M., Anaya-Alaminos R., Uberos-Fernandez J., Solans-Perez de Larraya A., et al. Genetic and environmental influences on retinopathy of prematurity. Mediators Inflamm. 2015: Article ID764159. doi: 10.1155/2015/764159.

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

КЛИНИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ ПОКАЗАТЕЛЯ МАТРИКСНОЙ МЕТАЛЛОПРОТЕИНАЗЫ-8 В КРОВИ НОВОРОЖДЕННЫХ ДЕТЕЙ С ПРОЯВЛЕНИЯМИ РЕСПИРАТОРНОГО ДИСТРЕСС-СИНДРОМА И ВРОЖДЕННОЙ ПНЕВМОНИИ

А.Д. Голубева

УО «Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет»

Реферат: Несмотря на мероприятия, направленные на снижение случаев рождения детей раньше срока, сохраняется тенденция к преждевременным родам. У недоношенных детей ведущими патологическими состояниями остаются нарушения со стороны дыхательной системы.

Целью исследования послужил поиск маркера для диагностики пневмонии путем определения уровня матриксной металлопротеиназы-8 в сыворотке пуповинной и венозной крови у детей.

В работе приняли участие 40 детей с признаками дыхательных нарушений, в группу сравнения вошли 40 детей с удовлетворительными параметрами дыхательной системы.

Концентрация матриксной металлопротеиназы-8 в первые сутки жизни: у детей с врожденной пневмонией 7,054 нг/мл [25–75 IQR 6,651–9,652 нг/мл], у детей с респираторным дистресс-синдромом 4,536 нг/мл [25–75 IQR 3,124–6,391 нг/мл]. При исследовании уровня матриксной металлопротеиназы-8 на 10–14 день жизни у детей с врожденной пневмонией 11,524 нг/мл [25–75 IQR 10,952–12,362 нг/мл], у детей с респираторным дистресс-синдромом 7,037 нг/мл [25–75 IQR 6,287–9,203 нг/мл]. Выявлено, что сывороточные пептиды не могут применяться в качестве специфических маркеров воспаления в дыхательных путях. Повышение концентрации матриксной металлопротеиназы-8 выше 5,214 и 6,328 нг/мл может являться критерием наличия инфекционного воспалительного процесса, в частности, врожденной пневмонии.

Ключевые слова: недоношенные дети, врожденная пневмония, острый респираторный дистресс-синдром новорожденных, матриксная металлопротеиназа-8.

CLINICAL SIGNIFICANCE OF MATRIX METALLOPROTEINASE-8 LEVEL IN BLOOD OF NEWBORNS WITH RESPIRATORY DISTRESS SYNDROME AND CONGENITAL PNEUMONIA

A. D. Golubeva

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

Abstract: Despite the measures aimed at reducing the incidence of premature births, the trend towards preterm birth continues. The aim of the study was to search for a marker for the diagnosis of pneumonia by determining the level of matrix metalloproteinase-8 in the serum of umbilical and venous blood in children.

The work involved 40 children with signs of respiratory disorders, the comparison group included 40 children with satisfactory parameters of the respiratory system.

The concentration of matrix metalloproteinase-8 in the first day of life: in children with congenital pneumonia 7.054 ng/ml [25–75 IQR 6.651–9.652 ng/ml], in children with respiratory distress syndrome 4.536 ng/ml [25–75 IQR 3.124–6.391 ng/ml]. In the study of the level of matrix metalloproteinase-8 on 10–14 days of life in children with congenital pneumonia 11.524 ng/ml [25–75 IQR 10.952–12.362 ng/ml], in children with respiratory distress syndrome 7.037 ng/ml [25–75 IQR 6.287–9.203 ng/ml]. Other indicators of the inflammatory process were determined. It was revealed that serum peptides cannot be used as specific markers of the inflammatory process in the airways. An increase in the concentration of matrix metalloproteinase-8 above 5.214 and 6.328 ng/ml can be a criterion for the presence of an infectious inflammatory process, in particular, congenital pneumonia.

Key words: premature infants, congenital pneumonia, acute respiratory distress syndrome of newborns, matrix metalloproteinase-8.

ВВЕДЕНИЕ

В наше время растет число случаев родов раньше срока [1, 2]. Заболеваемость среди недоношенных детей не имеет тенденции к снижению и остается в диапазоне от 1783,2 до 3297,1‰ в период 2002–2018 гг.

Из острых заболеваний детей в неонатальном периоде значительное место занимают врожденные пневмонии (ВП) [1, 3, 4]. Однако, наиболее ранняя верификация диагноза до 72 ч затруднительна по причине отсутствия специфических характеристик.

Матриксная металлопротеиназа (ММП) – пептид, катализирующий реакции деградации компонентов внеклеточного матрикса [5, 6, 8].

Изменение продукции ММП выявлено при многих заболеваниях, в частности, при вирусном и бактериальном менингитах, хроническом конъюнктивите, туберкулезе, а также при респираторном дистресс-синдроме (РДС) и пневмонии [6, 7].

Участие в патогенезе заболеваний легких делает их привлекательной мишенью для последующей исследовательской деятельности.

Цель исследования состояла в поиске маркера для диагностики врожденной пневмонии (ВП) путем определения и оценки концентрации ММП-8 в образцах сыворотки пуповинной и венозной крови новорожденных детей.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Исследование проводилось в период с 2021 по 2022 год. Базами наблюдения и сбора материала послужили УЗ «ВГКРД № 2» и «ВОДКЦ».

Основную группу составили новорожденные, имевшие признаки респираторной патологии в раннем неонатальном периоде (20 детей с признаками РДС 1 типа, 20 с ВП). Контрольная группа включала 40 детей без признаков респираторной компрометации.

ДИЗАЙН ИССЛЕДОВАНИЯ

Наблюдение за неонатальным периодом имеет проспективный характер.

Критерии включения: в основную группу включены дети с признаками РДС и ВП. В контрольную группу включены дети (n=40) без признаков патологии дыхательных путей.

Срок гестации детей исследуемой группы составил 35–37 недель, масса тела 1980–2950 г, длина 41–49 см. Дети контрольной группы рождены в сроке гестации 35–37 недель, масса тела составила 1850–2980 г, длина 40–48 см. Группы статистически однородны по полу.

При проведении работы было получено письменное информированное согласие у законных представителей пациентов.

Биологическим материалом послужила сыворотка смешанной пуповинной крови и сыворотка венозной крови детей. Забор крови осуществлялся на 1, 10–14 сутки жизни соответственно, в объеме 1 мл.

Определение ММП-8 выполнялось методом ИФА с использованием реактивов фирмы «Bioassay Technology laboratory» (China) Cat.No.E3754Hu LOT202005003, MFG 20200508, EXP 20210507. Учет реакции произведен на фотометре Ф300 ТП (ОАО «Витязь», РБ), при $\lambda=450$ нм.

Все новорожденные проходили полное клинико-лабораторное исследование в соответствии с диагнозом и клиническим состоянием, основываясь на протоколах диагностики, реанимации и интенсивной терапии в неонатологии – приказ МЗ РБ № 81 от 28.01.2011 года.

Статистический анализ результатов осуществлен при помощи стандартного пакета «Statistica 6.0». Для расчета характеристик выборочных распределений применяли параметрические методы статистического анализа. Для оценки диагностической значимости количественных признаков при прогнозировании определенного исхода применялся метод анализа ROC-кривых. Разделяющее значение количественного признака в точке cut-off определялось по наивысшему значению индекса Юдена.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Изучив медицинские данные матерей, были определены наиболее встречаемые признаки, ведущие к повышенному риску возникновения респираторной дисфункции у новорожденных детей (**табл. 1**).

Изучив данные из таблицы 1, можно заключить, что дети, рожденные с более низким сроком гестации, со сниженной оценкой по шкале Апгар на 5 мин., извлеченные при помощи оперативного вмешательства, а также без пренатальной профилактики РДС достоверно чаще имели признаки РДС. У женщин, которые имели эпизоды инфекционных заболеваний во время беременности и родов, преждевременного излития околоплодных вод с последующим длительным безводным периодом, детям с большей частотой выставлялся диагноз «врожденная пневмония».

Оценка показателей исследования в первые сутки жизни показала незначительное повышение палочкоядерных нейтрофилов, нейтрофильного индекса, С-реактивного белка (СРБ) и уровня прокальцитонина (ПКТ) у детей с РДС и ВП по сравнению с контрольной группой.

Таблица 1. Клинические и лабораторные критерии, оцениваемые у новорожденных детей, включенных в исследование

Клинические и лабораторные критерии	Новорожденные с РДС (n=20)	Новорожденные с ВП (n=20)	Контрольная группа (n=40)
Срок гестации, нед.	34.6 ± 1.8	34.4 ± 1.7	34.8 ± 1.6
Оценка по шкале Апгар на 1 мин.	4 [3–6]	5 [4–6]	7 [6–8]
Оценка по шкале Апгар на 5 мин.	6 [5–7]	6 [5–7]	7 [6–9]
Масса тела при рождении, г	2165.4 ± 374.3	2291.5 ± 352.6	2320.6 ± 441.6
Родоразрешение при помощи операции кесарева сечения (%)	15 (75)**	13 (65)	18 (45)
pH венозной крови при рождении	7.19 ± 0.05*	7.23 ± 0.02	7.31 ± 0.03
Введение экзогенного сурфактанта	15 (75)	10 (50)	-
Вентиляционная поддержка более 1 нед.	1 (5)	10 (50)*	-
Персистирующие инфекционные заболевания у матери во время беременности и родов	15 (75)	16 (80)***	4 (10)
Длительный безводный период (%)	3 (15)*	8 (40)	3 (7,5)
Пrenатальная профилактика РДС (%)	6 (30)	9 (45)	12 (30)

*P₁₋₂ < 0,001; **P₁₋₃ < 0,01; ***P₂₋₃ < 0,001

Достоверного различия в показателях исследования в динамике не определено, за исключением незначительного повышения палочкоядерных нейтрофилов, СРБ, а также уровня ПКТ у детей с ВП, по сравнению с «условно здоровыми» детьми и детьми, имевшими РДС 1 типа. Определяется сильная положительная корреляционная связь между ПКТ и СРБ (r=0,66).

Поскольку симптомокомплекс клинических проявлений пневмонии, а также применяемые диагностические стратегии, направленные на раннюю верификацию диагноза, не имеют достаточных специфических характеристик, были исследованы уровни ММП-8 сыворотки крови (табл. 2).

Концентрация ММП-8 сыворотки крови в первые сутки жизни: у детей с ВП 7,054 нг/мл [25–75 IQR 6,651–9,652 нг/мл], у детей с РДС 4,536 нг/мл [25–75 IQR 3,124–6,391 нг/мл]. При исследовании уровня ММП-8 на 10–14 день жизни у детей с ВП 11,524 нг/мл [25–75 IQR 10,952–12,362 нг/мл], у детей с РДС 7,037 нг/мл [25–75 IQR 6,287–9,203 нг/мл].

Анализ крови определил повышение концентрации ММП-8 у пациентов с ВП (7,054 [6,651–9,652]) по сравнению с детьми контрольной группы (0,824 [0,549–1,921]).

Удалось получить отличия в концентрации ММП-8 в подгруппах исследуемой группы (дети

с РДС (4,536 [3,124–6,391]) и ВП (7,054 [6,651–9,652])). В группе сравнения данный маркер имел пониженное значение, что свидетельствует о возможности верификации воспалительного процесса дыхательных путей.

При оценке зависимости вероятности выявления пневмонии от показателя ММП-8 на 1 день жизни с помощью ROC-анализа была получена следующая кривая (рис. 1).

Площадь под ROC-кривой составила 0,875 ± 0,082 с 95% ДИ: 0,715 – 1,000. Полученная модель была статистически значимой (p=0,006).

Пороговое значение показателя ММП-8 на 1 день жизни в точке cut-off, которому соответствовало наивысшее значение индекса Юдена, составило 5,214 нг/мл. Пневмония прогнозировалась при значении показателя выше данной величины или равном ей. Чувствительность и специфичность модели составили 90,9 и 87,5%, соответственно.

Выявлено, что повышение концентрации ММП-8 выше 5,214 нг/мл в сыворотке пуповинной крови может являться критерием наличия инфекционного воспалительного процесса, в частности, врожденной пневмонии.

При оценке зависимости вероятности выявления пневмонии от ММП-8 на 10 день жизни с помощью ROC-анализа получена следующая кривая (рис. 2).

Таблица 2. Концентрация ММП-8 в сыворотке крови у детей на 1 день и на 10–14 день жизни, нг/мл

Срок исследования	Новорожденные с РДС (n=20)	Новорожденные с ВП (n=20)	Контрольная группа (n=40)
1 день жизни	4,536 [3,124–6,391]	7,054 [6,651–9,652]***	0,824 [0,549–1,921]**
10–14 день жизни	7,037 [6,287–9,203]	11,524 [10,952–12,362]***	0,752 [0,695–1,142]**

*P₁₋₂ < 0,01; **P₁₋₃ < 0,05; ***P₂₋₃ < 0,001

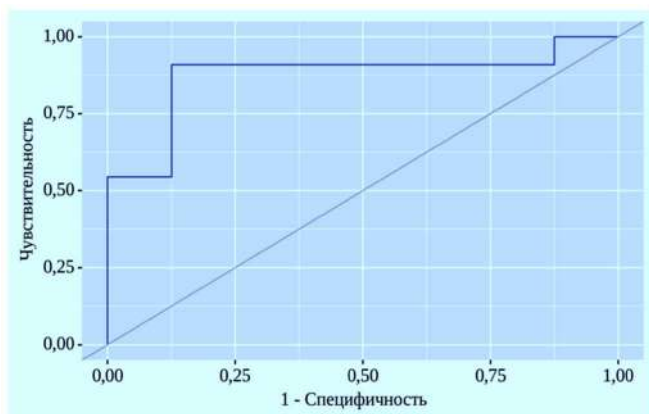


Рисунок 1. ROC-кривая, характеризующая зависимость вероятности пневмонии от уровня ММП-8 на 1 день жизни

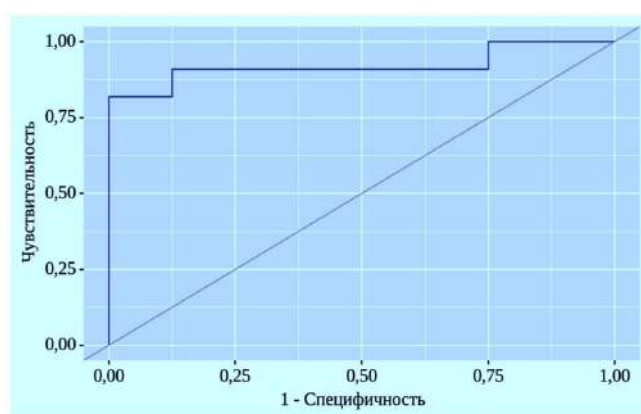


Рисунок 2. ROC-кривая, характеризующая зависимость вероятности пневмонии от уровня ММП-8 на 10 день жизни

Площадь под ROC-кривой составила $0,920 \pm 0,065$ с 95% ДИ: 0,793 – 1,000. Полученная модель статистически значима ($p = 0,002$). Пороговое значение ММП-8 в точке cut-off, составило 6,328 нг/мл. Пневмония может прогнозироваться при значении показателя выше величины или равном ей.

ВЫВОДЫ

1. При врожденной пневмонии уровень ММП-8 в сыворотке крови повышается и коррелирует с тяжестью воспалительного процесса.
2. Повышение концентрации ММП-8 выше 5,214 и 6,328 нг/мл может являться критерием наличия инфекционного воспалительного процесса, в частности, врожденной пневмонии.

ЛИТЕРАТУРА

1. Hermansen, C. Newborn respiratory distress / C. Hermansen, A. Mahajan // *Am. Fam. Physician.* – 2015. – Vol. 92 – № 11. – P. 994 – 1002.
2. Arosio, P. Ferritin, cellular iron storage and regulation / P. Arosio, L. Elia // *M. IUBMB Life.* – 2017. – Vol. 69 – № 6. – P. 414–422.
3. Avery, M.E. Surface properties in relation to atelectasis and hyaline membrane disease / M. E. Avery // *Am. J. Dis. Child.* – 2015 – Vol. 1959 – P. 517–523.
4. Biggio, J.R. Midtrimester amniotic fluid matrix metalloproteinase-8 (MMP-8) levels above the 90th percentile a marker for subsequent preterm premature rupture of membranes / J.R. Biggio, P.S. Ramsey, S.P. Cliver // *Am J. Obstet. Gynecol.* – 2005 – P. 109–113.
5. Frey, H.A. The epidemiology, etiology and costs of preterm birth / H. A. Frey, M. A. Klebanoff // *Semin. Fetal. Neonatal. Med.* – 2016 – P. 68–73.
6. Kim, S.M. About one-half of early spontaneous preterm deliveries can be identified by a rapid matrix metalloproteinase-8 (MMP-8) bedside test at the time of mid-

trimester genetic amniocentesis / S. M. Kim, Romero, J. Lee // *J. Matern. Fetal. Neonatal. Med.* – 2015 – P. 1 – 9.

7. Liu, Y. Early- or mid-trimester amniocentesis biomarkers for predicting preterm delivery: a meta-analysis / Y. Liu, R. Zhang, L. Zhu // *Annals of Medicine* – 2016. – Vol. 49 – №1 – P. 1 – 10.
8. Maymon, E. Human neutrophil collagenase in parturition, premature rupture of the membranes, and intrauterine infection / E. Maymon, R. Romero, P. Pacora // *Am. J. Obstet. Gynecol.* – 2000. – Vol. 94 – №9 – P. 183 – 186.

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

АКУШЕРСКИЕ И ПЕРИНАТАЛЬНЫЕ ОСЛОЖНЕНИЯ,
АССОЦИИРОВАННЫЕ С ИЗБЫТОЧНЫМ РОСТОМ ПЛОДАС.А. Виктор¹, И.В. Курлович¹, Т.П. Ващилина¹, В.А. Прилуцкая²¹ ГУ «Республиканский научно-практический центр «Мать и дитя»² УО «Белорусский государственный медицинский университет»

Реферат: В статье представлен ретроспективный анализ течения беременности и родов, осложненных избыточным ростом плода. Фетальная макросомия ассоциирована с акушерскими и перинатальными осложнениями, при этом в группу высокого материнского и перинатального риска необходимо отнести беременных с непропорциональной формой фетальной макросомии (массо-ростовой индекс при рождении более 90 центиля), у которых шансы развития акушерских и перинатальных осложнений выше по сравнению с беременными с нормальным ростом плода (масса новорожденного 2 500–3 999 г).

Ключевые слова: беременность, осложнения, фетальная макросомия, массо-ростовой индекс, новорожденный.

OBSTETRIC AND PERINATAL COMPLICATIONS ASSOCIATED WITH FETUS OVERGROWTH

S.A. Viktor¹, I.V. Kurlovich¹, T.P. Vashchilina¹, V.A. Prilutskaya²¹ State Institution "Republican Scientific and Practical Center "Mother and Child"² Educational Institution "Belarusian State Medical University"

Abstract: The article presents a retrospective analysis of the course of pregnancy and childbirth complicated by excessive growth of the fetus. Fetal macrosomia is associated with obstetric and perinatal complications, while the group of high maternal and perinatal risk consisted of pregnant women with a disproportionate form of fetal macrosomia (weight-length index at birth over 90 centile), who have a higher chance of developing obstetric and perinatal complications compared to pregnant women with normal growth of the fetus (newborn weight 2 500–3 999 g).

Key words: pregnancy, complications, fetal macrosomia, mass-length index, newborn.

ВВЕДЕНИЕ

По данным Государственной статистической отчетности в РБ каждый десятый ребенок рождается с массой тела 4000 г и более (в 2021 г. удельный вес фетальной макросомии составил 10,2 %). Беременность и роды с избыточным ростом плода относятся к группе высокого риска, так как связаны с неблагоприятными исходами как для матери, так и для новорожденного [1, 2, 3]. По данным систематического обзора литературы (17 исследований) и мета-анализа, проведенного группой английских ученых (Beta J et al., 2019), при фетальной макросомии наблюдаются повышенные риски неблагоприятных акушерских исходов (экстренное кесарево сечение – отношение шансов (далее – ОШ) 1,98 (1,80–2,18), повреждение анального сфинктера – ОШ 1,91 (1,56–2,33), послеродовые кровотечения – ОШ 2,05 (1,90–2,22)) и перинатальных осложнений (дистоция

плечиков – ОШ 9,54 (6,76–13,46), акушерские травмы плечевого сплетения – ОШ 11,03 (7,06–17,23), переломы у новорожденного – ОШ 6,43 (3,67–11,28)) [4].

Масса тела новорожденного является маркером пренатального состояния и надежным предиктором здоровья новорожденных детей [5]. Однако данный показатель не отражает пропорциональность (симметричность или гармоничность) физического развития новорожденного, не дает информации о процентном отношении жировой ткани в организме. В качестве показателей пропорциональности состава тела используются антропометрические индексы [6, 7]:

- массо-ростовой индекс (МРИ, индекс Кетле-I или индекс Тура, отражает питание новорожденного во внутриутробном периоде, масса тела (кг) ÷ длина тела (м)),
- индекс массы тела (ИМТ, индекс Кетле-II, масса тела (кг) ÷ (длина тела (м)²)),

– пондераловый индекс (Ponderal index, индекс полноты, масса тела (кг) ÷ (длина тела (м)³)).

Участниками Международного консорциума по росту плода и новорожденного в XXI веке (INTERGROWTH-21st) была проведена оценка данных антропометрических индексов и выявления их взаимосвязь с показателями состава тела новорожденных (масса жировой ткани в организме, процент жировой ткани и безжировая масса тела), определенными методом воздушной плетизмографии [8] (табл. 1).

По данным таблицы 1, МПИ в большей степени коррелировал с показателями состава тела новорожденных, чем ИМТ и пондераловый индекс [8]. По данным бразильских ученых (Grandi C. et al., 2021) МПИ также сильно коррелировал с массой жировой ткани в организме и может являться лучшим морфометрическим показателем нутритивного компонента внутриутробного роста [9].

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Установить акушерские и перинатальные осложнения, ассоциированные с массой тела новорожденного 4000 г и более с учетом пропорциональности его физического развития.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Проведен ретроспективный анализ 488 историй родов (форма № 096/у) женщин, получавших медицинскую помощь в отделениях РНПЦ «Мать и дитя» в 2019 году. В основную группу (группа А) вошли 243 родильницы и их макросомные новорожденные дети (4000 г и более) в соответствии с критериями: самостоятельно наступившая одноплодная беременность, родоразрешение в сроке 37/0 недель гестации и более; отсутствие хромосомных аномалий и врожденных пороков развития плода, гемолитической болезни и неиммунной водянки плода, а также отсутствие соматических заболеваний у матери в стадии декомпенсации. Группу сравнения (группа Б) составили 245 родильниц и их новорожденные дети

с массой тела 2500–3999 г (нормосомные) в соответствии с критериями включения в исследование.

Для всех новорожденных группы А была проведена оценка пропорциональности физического развития с расчетом МПИ и его центильной оценкой относительно гестационного возраста и пола новорожденного с использованием онлайн калькулятора INTERGROWTH-21st [10]. Группа А была разделена на 2 подгруппы с учетом пропорциональности развития новорожденного:

- подгруппа А1 – 119 родильниц и их новорожденные дети с массо-ростовым индексом при рождении менее 90 центиля (макросомные пропорционально развитые новорожденные);
- подгруппа А2 – 124 родильниц и их новорожденные дети с массо-ростовым индексом при рождении, соответствующим 90 центиллю и более (макросомные непропорционально развитые новорожденные).

Статистическую обработку материала выполнили с использованием статистической программы «STATISTICA 10». Учитывая распределение некоторых признаков в подгруппах исследования, отличное от нормального (с учетом критериев Шапиро-Уилка, Колмогорова-Смирнова), использовали непараметрические методы статистики. Количественные показатели представлены в виде медианы (Me) и интерквартильного размаха (Q₁–Q₃). Для сравнения двух независимых выборок (группу А с группой Б) использовали непараметрический критерий Манна-Уитни (U). Для сравнения трех независимых выборок (подгруппа А1, подгруппа А2 и группа Б) использовали непараметрический критерий Краскела-Уоллиса (H), при обнаружении статистически значимых различий проводили попарные сравнения средних рангов (z). Качественные показатели представлены в виде абсолютного значения и доли (n (%)); для сравнения качественных показателей в группах и подгруппах использовали критерий χ^2 Пирсона, при количестве ожидаемых наблюдений менее 10 рассчитывали критерий χ^2 с поправкой Йетса, менее 5 – точный критерий Фишера. Для оценки влияния анализируемых факторов на акушерские и перинатальные исходы

Таблица 1. Взаимосвязь между показателями состава тела и антропометрическими показателями новорожденных детей [8]

Антропометрические индексы новорожденных	Масса жировой ткани		Процент жировой ткани		Безжировая масса тела	
	β (95% ДИ)	R ²	β (95% ДИ)	R ²	β (95% ДИ)	R ²
Масса-ростовой индекс, кг/м	187 (180–195)	0,71	4,0 (3,8–4,2)	0,54	401 (390–412)	0,92
ИМТ, кг/м ²	103 (98–108)	0,64	2,3 (2,2–2,4)	0,50	205 (195–214)	0,81
Пондераловый индекс кг/м ³	42 (39–46)	0,43	1,0 (0,9–1,1)	0,35	72 (66–79)	0,62

β – коэффициент линейной регрессии, скорректированный по гестационному возрасту и полу, ДИ – доверительный интервал;

R² – коэффициент детерминации

рассчитывали ОШ и 95,5 % доверительный интервал (далее – ДИ). Статистически значимыми принимали различия при $p < 0,05$ [11, 12].

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Анализируемые группы и подгруппы были сопоставимы по возрасту, удельному весу первобеременных и первородящих (табл. 2).

Нарушения жирового и/или углеводного обмена были ассоциированы с фетальной макросомией и в большей степени с непропорциональной крупновесностью новорожденных. В группе А в 1,9 раза чаще ($\chi^2_{A-B}=11,80$, $p < 0,001$) диагностировался избыток массы тела до беременности и в 2,3 раза чаще ожирение ($\chi^2_{A-B}=13,35$, $p < 0,001$) по сравнению с группой Б. Сахарный диабет в группе А диагностировался в 2,9 раза чаще по сравнению с группой Б ($\chi^2_{A-B}=22,41$, $p < 0,001$). В подгруппе родильниц с непропорционально крупновесными новорожденными (подгруппа А2) ожирение диагностировалось в 3,0 раза чаще ($\chi^2_{A2-B}=19,88$, $p < 0,001$), а сахарный диабет в 4,8 раза чаще ($\chi^2_{A2-B}=53,24$, $p < 0,001$) по сравнению с группой родильниц с нормосомными новорожденными (группа Б). В подгруппе А1 (ма-

кросомные пропорционально развитые новорожденные) частота избытка массы тела/ожирения и/или сахарного диабета у матери была сопоставима с группой сравнения (группа Б).

Наличием более высокого удельного веса нарушений жирового и/или углеводного обмена в группе А и в подгруппе А2 объяснима более высокая частота осложненного течения беременности. Данные представлены в таблице 3.

При анализе осложнений во время беременности были выявлены статистически значимые различия между группами и подгруппами. В группе А в 3,7 раза чаще диагностировались гипертензивные расстройства во время беременности (преэклампсия, гестационная артериальная гипертензия) по сравнению с группой Б ($\chi^2_{A-B}=6,40$, $p=0,011$). При анализе случаев преэклампсии было выявлено, что в половине (13 из 27) случаев она развилась на фоне сахарного диабета, который статистически значимо чаще диагностировался в группе А и в подгруппе А2 по сравнению с группой Б. Этим обусловлен высокий удельный вес гипертензивных расстройств во время беременности в подгруппе А2: в 2,3 раза чаще по сравнению с подгруппой А1 ($\chi^2_{A1-A2}=4,55$, $p=0,033$) и в 3,1 раза чаще по сравнению с группой Б ($\chi^2_{A2-B}=11,63$, $p < 0,001$). В подгруппе А1 статисти-

Таблица 2. Характеристика родильниц групп и подгрупп исследования, абс. число (%) или Me (Q₁-Q₃)

Показатель	Группа А, n=243	Подгруппы		Группа Б, n=245	Статистическая значимость различий
		А1, n=119	А2, n=124		
Возраст, лет	31 (27–35)	31 (27–34)	31 (27–35)	30 (27–33)	$U_{A-B}=27203,5$, $p=0,100$ $H_{A1-A2-B}=2,77$, $p=0,250$
Первобеременные	67 (27,6)	36 (30,3)	31 (25,0)	84 (34,3)	$\chi^2_{A-B}=2,57$, $p=0,109$ $\chi^2_{A1-A2}=0,84$, $p=0,360$
Первородящие	95 (39,1)	46 (38,7)	49 (39,5%)	115 (46,9)	$\chi^2_{A-B}=3,06$, $p=0,080$ $\chi^2_{A1-A2}=0,02$, $p=0,891$
ИМТ до беременности, кг/м ²	24,6 (21,8–28,4)	23,2 (20,9–26,5)	26,0 (22,9–30,4)	21,9 (19,7–24,7)	$U_{A-B}=19491,0$, $p < 0,001$ $H_{A1-A2-B}=55,86$, $p < 0,001$ $Z_{A1-A2}=3,51$, $p=0,001$ $Z_{A1-B}=3,29$, $p=0,003$ $Z_{A2-B}=7,42$, $p < 0,001$
Избыток массы тела (ИМТ 25,0–29,9 кг/м ²)	64 (26,3)	25 (21,0)	39 (31,5)	34 (13,9)	$\chi^2_{A-B}=11,80$, $p < 0,001$ $\chi^2_{A1-A2}=3,41$, $p=0,065$ $\chi^2_{A1-B}=3,00$, $p=0,083$ $\chi^2_{A2-B}=16,02$, $p < 0,001$
Ожирение (ИМТ 30,0 кг/м ² и более)	49 (20,2)	17 (14,3)	32 (25,8)	21 (8,6)	$\chi^2_{A-B}=13,35$, $p < 0,001$ $\chi^2_{A1-A2}=5,01$, $p=0,025$ $\chi^2_{A1-B}=2,80$, $p=0,094$ $\chi^2_{A2-B}=19,88$, $p < 0,001$
Сахарный диабет	58 (23,9)	9 (7,6)	49 (39,5)	20 (8,2)	$\chi^2_{A-B}=22,41$, $p < 0,001$ $\chi^2_{A1-A2}=32,4$, $p < 0,001$ $\chi^2_{A1-B}=0,04$, $p=0,843$ $\chi^2_{A2-B}=53,24$, $p < 0,001$

Таблица 3. Распределение родильниц групп и подгрупп исследования по наличию осложненного течения беременности, абс. число (%)

Показатель	Группа А, n=243	Подгруппы		Группа Б, n=245	Статистическая значимость различий
		А1, n=119	А2, n=124		
Угроза прерывания беременности	84 (34,6)	36 (30,3)	48 (38,7)	111 (45,3)	$\chi^2_{А-Б}=5,86, p=0,016$ $\chi^2_{А1-А2}=1,92, p=0,166$
Истмико-цервикальная недостаточность	10 (4,1)	3 (2,5)	7 (5,6)	21 (8,6)	$\chi^2_{А-Б}=4,07, p=0,044$ $p_{А1-А2}=0,184$
Анемия беременных	127 (52,3)	67 (56,3)	60 (48,4)	141 (57,6)	$\chi^2_{А-Б}=1,38, p=0,241$ $\chi^2_{А1-А2}=1,52, p=0,217$
Отеки беременных	65 (26,7)	26 (21,8)	39 (31,5)	80 (32,7)	$\chi^2_{А-Б}=2,04, p=0,154$ $\chi^2_{А1-А2}=2,86, p=0,911$
Гипертензивные расстройства во время беременности	27 (11,1)	8 (6,7)	19 (15,3)	12 (4,9)	$\chi^2_{А-Б}=6,40, p=0,011$ $\chi^2_{А1-А2}=4,55, p=0,033$ $\chi^2_{А1-Б}=0,51, p=0,474$ $\chi^2_{А2-Б}=11,63, p<0,001$
Признаки внутриутробной гипоксии плода	53 (21,8)	27 (22,7)	26 (21,0)	38 (15,5)	$\chi^2_{А-Б}=3,19, p=0,074$ $\chi^2_{А1-А2}=0,11, p=0,745$
Маловодие	2 (0,8)	1 (0,8)	1 (0,8)	10 (4,1)	$p_{А-Б}=0,019$ $p_{А1-А2}=0,741$
Многоводие	38 (15,6)	12 (10,1)	26 (21,0)	15 (6,1)	$\chi^2_{А-Б}=11,41, p<0,001$ $\chi^2_{А1-А2}=5,45, p=0,020$ $\chi^2_{А1-Б}=1,83, p=0,176$ $\chi^2_{А2-Б}=18,37, p<0,001$
Инфекционные осложнения во время беременности:	181 (74,5)	90 (75,6)	91 (73,4)	201 (82,0)	$\chi^2_{А-Б}=4,10, p=0,043$ $\chi^2_{А1-А2}=0,16, p=0,688$
– инфекции мочевых путей	31 (12,8)	16 (13,4)	15 (12,1)	25 (10,2)	-
– инфекции половых путей	134 (55,1)	69 (58,0)	65 (52,4)	139 (56,7)	-
– ОРИ	101 (41,6)	47 (39,5)	54 (43,5)	126 (51,4)	-
Неправильное положение плода	10 (4,1)	5 (4,2)	5 (4,0)	8 (3,3)	$\chi^2_{А-Б}=0,07, p=0,797$ $p_{А1-А2}=0,600$
Преждевременный разрыв плодных оболочек	33 (13,6)	17 (14,3)	16 (12,9)	34 (13,9)	$\chi^2_{А-Б}=0,01, p=0,924$ $\chi^2_{А1-А2}=0,10, p=0,753$

чески значимых различий по сравнению с группой Б выявлено не было.

В группе А беременность чаще осложнялась многоводием (в 2,6 раза чаще, $\chi^2_{А-Б}=11,41, p<0,001$), а в подгруппе А2 многоводие регистрировалось в 2,1 раза чаще по сравнению с подгруппой А1 ($\chi^2_{А1-А2}=5,45, p=0,020$) и в 3,4 раза чаще по сравнению с группой Б ($\chi^2_{А2-Б}=18,37, p<0,001$), что было связано в половине случаев с наличием у беременной сахарного диабета (14 из 26 (53,8 %) случаев). В подгруппе А1 многоводие регистрировалось с частотой, сопоставимой с группой сравнения.

В группе Б беременность чаще осложнялась угрозой прерывания (в 1,3 раза, $\chi^2_{А-Б}=5,86, p=0,016$), истмико-цервикальной недостаточностью (в 2,1 раза, $\chi^2_{А-Б}=4,07, p=0,044$), маловодием (в 5,1 раза чаще, $p_{А-Б}=0,019$), во время беременности чаще на-

блюдались инфекционные осложнения ($\chi^2_{А-Б}=4,10, p=0,043$) по сравнению с группой А.

В группе матерей макросомных новорожденных срок родоразрешения был статистически значимо выше по сравнению с группой матерей нормосомных новорожденных (в группе А – 279 (272–284) дней, в группе Б – 275 (271–280) дней, $U_{А-Б}=24\,530,0, p<0,001$). Однако хочется отметить, что срок родоразрешения в подгруппе непропорционально развитых макросомных новорожденных был сопоставим с группой сравнения, в то время как в подгруппе пропорционально развитых макросомных новорожденных отмечались самые высокие показатели срока родоразрешения (подгруппа А1 – 282 (276–285) дня, подгруппа А2 – 274 (269–280) дня, $H_{А1-А2-Б}=67,86, p<0,001, z_{А1-А2}=7,51, p<0,001, z_{А1-Б}=7,13, p<0,001, z_{А2-Б}=1,52, p=0,385$).

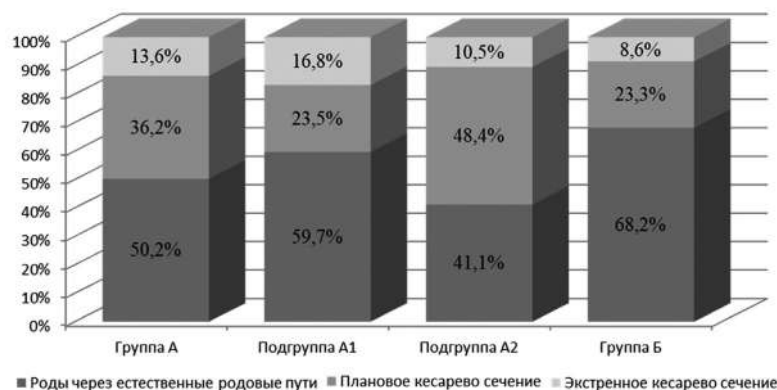


Рисунок 1. Распределение родильниц групп и подгрупп исследования по способу родоразрешения

На **рисунке 1** отображено распределение родильниц групп и подгрупп исследования по способу родоразрешения.

Беременные с избыточным ростом плода (группа А) в 1,6 раз чаще родоразreshались путем операции кесарева сечения (как планового, так и экстренного) по отношению к группе сравнения ($\chi^2_{A-B}=16,29$, $p<0,001$). В подгруппе А2 удельный вес планового кесарева сечения был в 2,1 раза выше по сравнению с подгруппой А1 и группой Б (42,7 % случаев обусловлено наличием послеоперационного рубца матки, 15,0 % случаев – наличием сопутствующих соматических заболеваний и/или преэклампсии). В подгруппе А1 пациентки чаще родоразreshались через естественные родовые пути, однако удельный вес экстренного кесарева сечения в подгруппе А1 был в 1,6 раза выше по сравнению с подгруппой А2 и в 1,9 раза выше по сравнению с группой Б ($\chi^2_{A1-A2-B}=34,64$, $p<0,001$). Высокие значения удельного

веса кесарева сечения при фетальной макросомии были сопоставимы с данными литературы. По данным израильских ученых (Weissmann-Brenner A. et al., 2012) удельный вес кесарева сечения при массе новорожденного 4000–4250 г составил 30,2 %, при массе 4251–4500 г – 38,1 %, а при массе более 4500 г увеличился до 51,2% [13]

При планировании родоразрешения через естественные родовые пути индукция родовой деятельности в 1,5 раза чаще выполнялась у беременных с избыточным ростом плода (в группе А) по сравнению с группой Б ($\chi^2_{A-B}=4,84$, $p=0,028$). Статистически значимые различия были выявлены по удельному весу аномалий родовой деятельности: в группе А (и в подгруппах А1 и А2) диагностировались в 2,7 раза чаще по сравнению с группой Б ($\chi^2_{A-B}=9,55$, $p=0,002$). По наличию других осложнений статистически значимых различий выявлено не было. Данные отображены в **таблице 4**.

Таблица 4. Распределение родильниц групп и подгрупп исследования по некоторым видам оказания медицинской помощи и наличию осложнений при родоразрешении через естественные родовые пути, абс. число (%)

Показатель	Группа А, n=155	Подгруппы А1, n=91 А2, n=64		Группа Б, n=188	Статистическая значимость различий
Индукция родовой деятельности	52 (33,5)	31 (34,1)	21 (32,8)	43 (22,9)	$\chi^2_{A-B}=4,84$, $p=0,028$ $\chi^2_{A1-A2}=0,03$, $p=0,871$ $\chi^2_{A1-B}=3,94$, $p=0,047$ $\chi^2_{A2-B}=2,49$, $p=0,114$
Аномалии родовой деятельности	25 (16,1)	13 (14,3)	12 (18,8)	11 (5,9)	$\chi^2_{A-B}=9,55$, $p=0,002$ $\chi^2_{A1-A2}=0,55$, $p=0,457$ $\chi^2_{A1-B}=5,55$, $p=0,019$ $\chi^2_{A2-B}=9,58$, $p=0,002$
Дистресс-плода в родах	21 (13,6)	15 (16,5)	6 (9,4)	15 (8,0)	$\chi^2_{A-B}=2,81$, $p=0,094$ $\chi^2_{A1-A2}=1,07$, $p=0,301$
Угрожающий разрыв промежности (эпизио-, перинеотомия)	55 (35,5)	33 (36,3)	22 (34,4)	81 (43,1)	$\chi^2_{A-B}=2,30$, $p=0,223$ $\chi^2_{A1-A2}=0,06$, $p=0,809$
Вакуум-экстракция плода	4 (2,6)	4 (4,4)	0	1 (0,5)	$p_{A-B}=0,131$ $p_{A1-A2}=0,116$
Задержка частей плаценты или плодных оболочек	10 (6,5)	7 (7,7)	3 (4,7)	10 (5,3)	$\chi^2_{A-B}=0,20$, $p=0,656$ $p_{A1-A2}=0,345$

В группе беременных с избыточным ростом плода нами не было зарегистрировано ни одного случая послеродового кровотечения, повреждения анального сфинктера женщины или дистонии плечиков плода, что объяснимо высоким удельным весом планового кесарева сечения на современном этапе оказания акушерско-гинекологической и перинатальной помощи.

В таблице 5 представлены антропометрические показатели новорожденных групп и подгрупп исследования при рождении.

По массе новорожденного и центильной оценке МРИ происходило формирование групп и подгрупп исследования. Длина тела новорожденных была статистически значимо выше в группе А по сравнению с группой Б ($U_{A-B}=5708,0$, $p<0,001$); в подгруппах длина тела была выше у пропорционально сформированных большевесных новорожденных (подгруппа А1) по сравнению с непропорционально развиты-

ми новорожденными (подгруппа А2) и нормосомными новорожденными ($H_{A1-A2-B}=251,7$, $p<0,001$). Абсолютные значения МРИ были статистически значимо выше у макросомных новорожденных, в том числе у пропорционально и непропорционально сформированных по сравнению с нормосомными новорожденными ($U_{A-B}=1179,5$, $p<0,001$, $H_{A1-A2-B}=379,2$, $p<0,001$).

Окружность головы и груди была статистически значимо больше у новорожденных группы А по сравнению с группой Б ($U_{A-B}=8168,5$, $p<0,001$ и $U_{A-B}=4651,5$, $p<0,001$ соответственно). В анализируемых подгруппах были выявлены статистически значимые различия по окружности груди (у непропорционально развитых новорожденных данный показатель был больше, $H_{A1-A2-B}=275,4$, $p<0,001$, $z_{A1-A2}=2,17$, $p=0,001$), при этом новорожденные в подгруппах А1 и А2 были сопоставимы по размеру окружности головы (36 (36–37) см в обеих подгруп-

Таблица 5. Антропометрические показатели новорожденных групп и подгрупп исследования при рождении, Me (Q_1 – Q_3)

Показатели	Группа А, n=243	Подгруппы		Группа Б, n=245	Статистическая значимость различий
		А1, n=119	А2, n=124		
Масса тела, г	4190 (4080–4330)	4090 (4050–4185)	4295 (4200–4430)	3400 (3120–3660)	$U_{A-B}=0$, $p<0,001$ $H_{A1-A2-B}=383,6$, $p<0,001$ $z_{A1-A2}=4,28$, $p<0,001$ $z_{A1-B}=12,98$, $p<0,001$ $z_{A2-B}=18,14$, $p<0,001$
Длина тела, см	56 (55–57)	56 (55–57)	55 (54–56)	52 (51–54)	$U_{A-B}=5708,0$, $p<0,001$ $H_{A1-A2-B}=251,7$, $p<0,001$ $z_{A1-A2}=3,01$, $p=0,008$ $z_{A1-B}=14,28$, $p<0,001$ $z_{A2-B}=10,97$, $p<0,001$
МРИ, кг/м	7,54 (7,35–7,80)	7,36 (7,26–7,47)	7,78 (7,64–8,01)	6,45 (6,10–6,83)	$U_{A-B}=1179,5$, $p<0,001$ $H_{A1-A2-B}=379,2$, $p<0,001$ $z_{A1-A2}=6,51$, $p<0,001$ $z_{A1-B}=11,06$, $p<0,001$ $z_{A2-B}=18,79$, $p<0,001$
Центильная оценка МРИ, %	90,4 (81,8–96,5)	81,3 (74,4–86,1)	96,3 (93,0–98,6)	44,5 (25,4–64,5)	$U_{A-B}=3277,0$, $p<0,001$ $H_{A1-A2-B}=355,2$, $p<0,001$ $z_{A1-A2}=8,12$, $p<0,001$ $z_{A1-B}=9,02$, $p<0,001$ $z_{A2-B}=18,60$, $p<0,001$
Окружность головы, см	36 (36–37)	36 (36–37)	36 (36–37)	35 (34–35)	$U_{A-B}=8168,5$, $p<0,001$ $H_{A1-A2-B}=201,4$, $p<0,001$ $z_{A1-A2}=0,31$, $p=1,000$ $z_{A1-B}=11,05$, $p<0,001$ $z_{A2-B}=11,57$, $p<0,001$
Окружность груди, см	36 (35–36)	35 (35–36)	36 (35–37)	34 (33–34)	$U_{A-B}=4651,5$, $p<0,001$ $H_{A1-A2-B}=275,4$, $p<0,001$ $z_{A1-A2}=2,17$, $p=0,001$ $z_{A1-B}=11,79$, $p=0,003$ $z_{A2-B}=14,48$, $p<0,001$

пах, $H_{A1-A2-B}=275,4$, $p<0,001$, $z_{A1-A2}=0,31$, $p=1,000$).

Асфиксия при рождении (7 баллов и менее на 1-ой минуте по шкале Апгар) регистрировалась с одинаковой частотой в группах исследования, однако в подгруппе А2 дети статистически значимо чаще нуждались в искусственной вентиляции легких (далее – ИВЛ) к 5-ой минуте жизни ($p_{A2-B}=0,045$), данные представлены в таблице 6.

Макросомным новорожденным (группа А) статистически значимо чаще требовалось оказание мед. помощи в условиях отделения анестезиологии и реанимации с палатами для новорожденных детей (далее – ОИТР) и на 2-ом этапе выхаживания по сравнению, с группой Б (в ОИТР новорожденные группы А переводились в 2,6 раза чаще, на 2-ой этап выхаживания – в 1,5 раза чаще, $\chi^2_{A-B}=11,55$, $p=0,003$), при этом в подгруппе А2 мед. помощь в условиях ОИТР и на 2-ом этапе выхаживания оказывалась новорожденным статистически значимо чаще по сравнению с подгруппой А1 и группой Б ($\chi^2_{A1-A2-B}=27,61$, $p<0,001$).

На основании полученных статистически значимых различий между группами и подгруппами исследования были рассчитаны шансы развития акушерских и перинатальных осложнений, ассоциированные с фетальной макросомией и с непропорциональной крупновесностью новорожденных детей (табл. 7).

ВЫВОДЫ

1. Фетальная макросомия ассоциирована с акушерскими и перинатальными осложнениями: гипертензивными расстройствами во время беременности – ОШ 2,43 (1,20–4,91); многоводием – ОШ

2,84 (1,52–5,32); индукцией родовой деятельности – ОШ 1,70 (1,06–2,74); аномалиями родовой деятельности – ОШ 3,09 (1,47–6,51); кесаревым сечением – ОШ 2,12 (1,47–3,07); необходимостью оказания новорожденным медицинской помощи в условиях отделения интенсивной терапии и реанимации – ОШ 2,72 (1,11–6,64); переводом новорожденных на 2-ой этап выхаживания в раннем неонатальном периоде – ОШ 1,62 (1,06–2,50).

2. В группу высокого материнского и перинатального риска необходимо выделить беременных с непропорциональной формой фетальной макросомии (массо-ростовой индекс при рождении более 90 центиля относительно гестационного возраста и пола), у которых шансы развития акушерских и перинатальных осложнений выше по сравнению с беременными с нормальным ростом плода (масса тела новорожденного 2500–3999 г): гипертензивные расстройства во время беременности – ОШ 3,51 (1,65–7,50); многоводие – ОШ 4,07 (2,06–8,01); кесарево сечение – ОШ 3,06 (1,96–4,79); аномалии родовой деятельности – ОШ 3,71 (1,55–8,90); необходимость в оказании новорожденным медицинской помощи в условиях отделения интенсивной терапии и реанимации – ОШ 3,98 (1,55–10,26) и перевод младенцев на 2-ой этап выхаживания в раннем неонатальном периоде – ОШ 2,28 (1,39–3,73).

3. Массо-ростовой индекс новорожденных с его центильной оценкой является фактором, ассоциированным с развитием акушерских и перинатальных осложнений, и может быть рекомендован для использования в учреждениях всех уровней оказания акушерско-гинекологической и перинатальной помощи в Республике Беларусь.

Таблица 6. Характеристика новорожденных детей групп и подгрупп исследования, абс. число (%)

Показатели	Группа А, n=243	Подгруппы		Группа Б, n=245	Статистическая значимость различий
		А1, n=119	А2, n=124		
Асфиксия при рождении (7 баллов и менее на 1-ой мин по шкале Апгар)	4 (1,6%)	2 (1,7%)	2 (1,6%)	3 (1,2%)	$p_{A-B}=0,496$ $p_{A1-A2}=0,673$
Перевод на ИВЛ к 5-ой минуте жизни	7 (2,9%)	2 (1,7%)	5 (4,0%)	2 (0,8%)	$p_{A-B}=0,086$ $p_{A1-A2}=0,240$ $p_{A1-B}=0,396$ $p_{A2-B}=0,045$
Маршрутизация новорожденных детей в раннем неонатальном периоде:	18 (7,4%)	5 (4,2%)	13 (10,5%)	7 (2,9%)	$\chi^2_{A-B}=11,55$, $p=0,003$ $\chi^2_{A1-A2-B}=27,61$, $p<0,001$
– перевод в ОИТР	65 (26,8%)	23 (19,3%)	42 (33,9%)	45 (18,4%)	
– перевод на 2-ой этап выхаживания	160 (65,8%)	91 (76,5%)	69 (55,7%)	193 (78,8%)	

Таблица 7. Акушерские и перинатальные осложнения, ассоциированные с фетальной макросомией с учетом пропорциональности физического развития крупновесных новорожденных, ОШ ($\pm 95\%$ ДИ)

Показатели	Фетальная макросомия		
	Все макросомные новорожденные	Пропорционально развитые макросомные новорожденные	Непропорционально развитые макросомные новорожденные
Гипертензивные расстройства во время беременности (преэклампсия, гестационная артериальная гипертензия)	2,43 (1,20–4,91)	-	3,51 (1,65–7,50)
Многоводие	2,84 (1,52–5,32)	-	4,07 (2,06–8,01)
Кесарево сечение	2,12 (1,47–3,07)	-	3,06 (1,96–4,79)
в том числе:			
- плановое	1,87 (1,26–2,78)	-	3,09 (1,95–4,90)
- экстренное	-	2,15 (1,12–4,15)	-
Индукция родовой деятельности	1,70 (1,06–2,74)	1,74 (1,00–3,02)	-
Аномалии родовой деятельности	3,09 (1,47–6,51)	2,68 (1,15–6,25)	3,71 (1,55–8,90)
Необходимость в оказании новорожденным медицинской помощи в условиях ОИТР	2,72 (1,11–6,64)	-	3,98 (1,55–10,26)
Перевод новорожденных на 2-ой этап выхаживания в раннем неонатальном периоде	1,62 (1,06–2,50)	-	2,28 (1,39–3,73)

ЛИТЕРАТУРА

1. Ляличкина, Н.А., Макарова, Т.В., Саямова, Л.Ш. Макросомия плода. Акушерские и перинатальные исходы // Современные проблемы науки и образования. – 2016. – № 3. URL: <https://science-education.ru/ru/article/view?id=24572>.
2. Bjørstad A.R., Irgens-Hansen K., Daltveit A.K., Irgens L.M. Macrosomia: mode of delivery and pregnancy outcome. *Acta Obstet. Gynecol. Scand.* 2010 May; 89(5): 664-9. doi: 10.3109/00016341003686099. PMID: 20235897.
3. Pillai S., Cheyney M., Everson C.L., Bovbjerg M.L. Fetal macrosomia in home and birth center births in the United States: Maternal, fetal, and newborn outcomes. *Birth.* 2020 Dec; 47(4):409-417. doi:10.1111/birt.12506. Epub 2020 Oct 15. PMID: 33058197; PMCID: PMC8923081.
4. Beta J., Khan N., Khalil A., Fiolna M., Ramadan G., Akolekar R. Maternal and neonatal complications of fetal macrosomia: systematic review and meta-analysis. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2019 Sep; 54(3):308-318. doi:10.1002/uog.20279. Epub 2019 Aug 2. PMID: 30938004.
5. Прилуцкая, В.А. Прогнозирование осложненного течения раннего неонатального периода у крупновесных доношенных новорожденных / В.А. Прилуцкая, А.В. Сукало // Вест. Нац. акад. наук Беларуси. Сер. мед. наук. – 2022. – Т. 19, № 1. – С. 19–26. <https://doi.org/10.29235/1814-6023-2022-19-1-19-26>.
6. Сукало, А.В. Большеветные новорожденные дети: перспективы физического развития и состояния здоровья / А.В. Сукало, Г.Ф. Елиневская, В.А. Прилуцкая. – Минск: Беларус. навука, 2016. – 87 с.
7. Davidson D., Natan I., Novikov N., Sokolover A., Erlich R. Shamir. Body mass index and weight-for-length ratio references for infants born at 33–42 weeks gestation: a new tool for anthropometric assessment. *Clin Nutr.* 30 (2011), pp. 634-639 <http://dx.doi.org/10.1016/j.clnu.2011.03.010>.
8. Villar J., Puglia F.A., Fenton T.R., et al. Body composition at birth and its relationship with neonatal anthropometric ratios: the newborn body composition study of the INTERGROWTH-21st project. *Pediatr Res.* 2017; 82(2):305-316. doi:10.1038/pr.2017.52.
9. Grandi C., Rodrigues L.D.S., Aragon D.C., Carmona F., Cardoso V.C. Weight/length ratio references and newborn body composition estimation at birth from a Brazilian cohort. *J Pediatr. (Rio J).* 2021 Nov-Dec; 97(6):610-616. doi: 10.1016/j.jpeds.2020.12.004. Epub 2021 Feb 10. PMID: 33581117.
10. The International Fetal and Newborn Growth Consortium for the 21st Century [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <http://www.intergrowth21.org.uk>.
11. Реброва, О.Ю. Статистический анализ медицинских данных. Применение пакета прикладных программ STATISTIKA / О.Ю. Реброва. – М.: МедиаСфера, 2002. – 305 с.
12. Петри, А. Наглядная медицинская статистика: учеб. пособие / А. Петри, К. Сэбин; пер. с англ. под ред. В.П. Леоннова. – 3-е изд., перераб. и доп. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2019. – 216 с.
13. Weissmann-Brenner A., Simchen M.J., Zilberberg E., Kalter A., Weisz B., Achiron R., Dulitzky M. Maternal and neonatal outcomes of macrosomic pregnancies. *Med. Sci. Monit.* 2012 Sep; 18(9):PH77-81. doi: 10.12659/msm.883340. PMID: 22936200; PMCID: PMC3560660.

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

СОМАТИЧЕСКАЯ ПАТОЛОГИЯ БЕРЕМЕННЫХ
В УСЛОВИЯХ АКСЕЛЕРАЦИИ

О.Л. Малолеткина, Н.А. Маневич

УО «Белорусская медицинская академия последипломного образования»

Реферат: Проведен сравнительный анализ соматической патологии беременных в условиях акселерации за 2011–2021 гг. Установлено, что у женщин, рост которых был определен выше среднего (группа D), наиболее часто встречаются болезни: системы кровообращения, невротические, органов пищеварения и системы крови, а также болезни, связанные со стрессом и соматоформные расстройства. У женщин групп А, В и С (рост которых был определен как низкий, ниже среднего и средний) наиболее часто встречаются болезни мочеполовой и эндокринной систем. В группе болезней системы кровообращения у высоких женщин (группа D), чаще, чем в других группах, встречались пролапс митрального клапана 1 степени и варикозное расширение вен нижних конечностей. У беременных в группах А и Б (рост которых был определен как низкий и ниже среднего), чаще встречались болезни, связанные с генетическими дефектами в метаболизме.

Ключевые слова: акселерация, соматические болезни, беременность.

SOMATIC PATHOLOGY OF PREGNANT WOMEN IN CONDITIONS OF ACCELERATION

O.L. Maloletkina, N.A. Manevich

Educational Institution "The Belarusian Medical Academy of Postgraduate Education"

Abstract: A comparative analysis of the somatic pathology of pregnant women under acceleration conditions for 2011–2021. It was found that in women whose height was determined to be above average (group D), the most common diseases are: circulatory, neurotic, digestive and blood systems, as well as stress-related diseases and somatoform disorders. In women of groups A, B and C (whose height was determined as low, below average and average), diseases of the genitourinary and endocrine systems are most common. In the group of diseases of the circulatory system in tall women (group D), prolapse of the mitral valve of the 1st degree and varicose veins of the lower extremities were more common than in other groups. In pregnant women in groups A and B (whose height was determined to be low and below average), diseases associated with genetic defects in metabolism were more common.

Key words: acceleration, somatic diseases, pregnancy.

Акселерация – ускорение темпов индивидуального развития по сравнению с предшествующими поколениями. Термин впервые предложил Koch E.W в 1953 году [1], который под акселерацией понимал более раннее начало отдельных проявлений развития и ускорение темпов роста и развития детей и подростков при сравнении их биометрических данных за XIX и XX вв. В качестве важных причин акселерации человека рассматриваются такие как: «солнечная теория», урбанизация, эффект гетерозиса, улучшение питания, увеличение объема поступающей информации, потепление климата

и ряд других факторов. Акселерация нередко сопровождается дисгармоническим развитием различных систем и функций организма, что приводит к физиологической дезинтеграции и снижению функциональных возможностей. У детей и подростков с ускоренным развитием чаще встречаются сердечно-сосудистая патология, патология костно-мышечной системы, эндокринные расстройства, хронический тонзиллит, нервные расстройства, кариес зубов [2, 3] и др.

Акселерация проявляется уже на стадии внутриутробного развития. За последние 30–40 лет дли-

на тела новорожденных увеличилась на 0,5–1 см, вес на 50–100 г. Удвоение веса, наблюдавшееся раньше к шестому месяцу, теперь наблюдается между четвертым и пятым месяцем, окружность груди превышает окружность головы не на шестом месяце, а между вторым и третьим месяцем. В более раннем возрасте появляются молочные зубы, в среднем на один год раньше прорезываются постоянные зубы, происходят сдвиги в сроках окостенения скелета. Наряду с увеличением размеров тела отмечено увеличение размеров некоторых внутренних органов – поперечника сердца; раньше на 1–2 года происходит окостенение костей кисти и дистальных эпифизов лучевой и локтевой. У девушек чаще встречается широкая грудная клетка, низкий вес, формируется поперечносуженный таз: за счет бурного роста тела в длину, а увеличение поперечных размеров таза происходит недостаточно быстро. Полученные данные могут свидетельствовать о системной перестройке женского организма в целом, в условиях акселерации, с формированием некоего типа «унисекс» [2, 3, 4].

Однако нашей задачей не является расширенное рассмотрение информации о причинах акселерации.

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Провести сравнительный анализ распространения соматических заболеваний у беременных в условиях акселерации.

В данную группу заболеваний входят болезни, вызываемые внешними воздействиями или же внутренними нарушениями работы органов и систем, не связанные с психической деятельностью человека.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Исследование выполнено в рамках финансируемого БРФФИ научно-исследовательского проекта «Влияние метаболизма соединительной ткани на беременность и роды у современных женщин Республики Беларусь», договор №М21-015 от 30 апреля 2021 г., № 20213350 гос. регистрации.

Проведен ретроспективный анализ соматической патологии у 776 беременных, родоразрешившихся с 2011 г. по 2021 г. в УЗ «Клинический родильный дом Минской области», «Дзержинская центральная районная больница» и «Жодинская центральная городская больница».

По данным ВОЗ (2012 г.) общепризнанная рубрикация роста для женщин: карликовый, ниже 140 см, очень низкий, 140–149,9 см, низкий, 150–157,9 см, ниже среднего, 158–162,9 см, средний, 163–166,9 см, выше среднего 167 см и выше.

Женщины по росту были разделены на 4 группы: А, В, С и D.

В группу А вошли женщины (n=51), рост которых был определен как низкий 150–157,9 см; в группу В (n=125) ниже среднего 158–162,9 см; в группу С (n=231) средний 163–166,9 см; группу D (n=369) представили пациентки, рост которых превышал 167 см и был определен как выше среднего.

Критериями включения женщин в исследование являлась доношенная одноплодная беременность.

Статистическая обработка материала осуществлялась с использованием прикладных компьютерных программ «Microsoft Excel» и «STATISTIKA» (версия 10.0). Применяли непараметрические методы статистического анализа. Относительные величины (частота, удельный вес) представлены в виде $M \pm m$, где M – относительная величина, m – ошибка репрезентативности (стандартная ошибка).

Сравнение качественных признаков проводили с применением точного критерия Фишера (Fisher exact, one-tailed). Различия считали достоверными при значении $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

В результате анализа соматической патологии были получены следующие данные.

Соматическая патология в анамнезе у беременных сравниваемых групп представлена в **таблице 1**.

В группе D наблюдалось статистически значимо большее число пациенток с пролапсом (пролабированием) митрального клапана 1 степени в анамнезе, чем в группах А и С: 67 ($18,2 \pm 2,0$), 4 ($7,8 \pm 3,8$) и 20 ($8,7 \pm 1,9$) женщин соответственно ($p < 0,05$).

В группе В наблюдалось статистически значимо меньшее число беременных с варикозным расширением вен нижних конечностей в анамнезе, чем в группах А и D: 3 ($2,4 \pm 1,4$), 5 ($9,8 \pm 4,2$) и 29 ($7,9 \pm 1,4$) женщин соответственно ($p < 0,05$).

У женщин с наличием пролапса митрального клапана и варикозного расширения вен нижних конечностей, которые являются маркерами дефекта соединительной ткани, чаще наблюдается осложненное течение беременности (гестозы, угроза прерывания беременности и т.д.) и родов (клинически узкий таз, травматизм матери, кровотечение и т.д.) [5, 6, 7, 8, 9, 10]. Таким образом, биохимическая трансформация соединительной ткани необходима для сохранения беременности и ее физиологического завершения [11] при наличии ее дефектов может протекать по другому.

Нарушения сердечного ритма (синусовая тахикардия) чаще наблюдались у женщин со средним ростом в группе С, чем у пациенток группы D (рост выше среднего): 10 ($4,3 \pm 1,3$) и 4 ($1,1 \pm 0,5$) беременных соответственно ($p < 0,05$). Рядом исследователей данный признак рассматривается

как проявление синдрома недифференцированной дисплазии соединительной ткани, при котором, как правило, повышается риск патологии родового акта [12, 13].

Таблица 1. Соматическая патология в анамнезе у женщин сравниваемых групп, n (M±m, %)

Соматическая патология		Группы (n=776)				p
		A (n=51)	B (n=125)	C (n=231)	D (n=369)	
Болезни системы кровообращения	Пролапс (пролабирование) митрального клапана 1 степени	4 (7,8±3,8)	19 ⁽²⁾ (15,2±3,2)	20 (8,7±1,9)	67 ⁽¹⁾ (18,2±2,0)	A, D=0,0427 B, C=0,0456 C, D=0,0013
	Варикозное расширение вен нижних конечностей	5 (9,8±4,2)	3 ⁽²⁾ (2,4±1,4)	10 (4,3±1,3)	29 (7,9±1,4)	A, B=0,0464 B, D=0,0199
	Существовавшая ранее гипертензия, осложняющая беременность, роды, послеродовый период	0 (0+0,9)	2 (1,6±1,1)	4 (1,7±0,9)	7 (1,9±0,7)	-
	Митральная регургитация I степени	0 (0+0,9)	5 (4,0±1,8)	2 (0,9±0,6)	12 (3,2±0,9)	-
	Трикуспидальная регургитация I степени	0 (0+0,9)	0 (0+0,5)	2 (0,9±0,6)	8 (2,2±0,7)	-
	Врожденная аномалия сердечной перегородки неуточненная (дополнительная хорда левого желудочка, недостаточность (дилатация) трикуспидального клапана))	1 (1,9±1,9)	1 (0,8±0,8)	4 (1,7±0,9)	11 (2,9±0,9)	-
	Другие нарушения сердечного ритма (синусовая тахикардия)	0 (0+0,9)	3 (2,4±1,4)	10 (4,3±1,3)	4 ⁽¹⁾ (1,1±0,5)	C, D=0,0109
	Преждевременная деполяризация желудочков (экстрасистолия)	0 (0+0,9)	0 (0+0,5)	1 (0,4±0,4)	1 (0,2±0,2)	-
	Сердечная недостаточность	0 (0+0,9)	1 (0,8±0,8)	0 (0+0,2)	0 (0+0,1)	-
	Предсердно-желудочковая (атриовентрикулярная) блокада и блокада левой ножки пучка (Гиса)	0 (0+0,9)	0 (0+0,5)	0 (0+0,2)	1 (0,2±0,2)	-
	Геморрой	0 (0+0,9)	1 (0,8±0,8)	1 (0,4±0,4)	2 (0,5±0,4)	-
	Дефект предсердной перегородки (открытое овальное окно)	0 (0+0,9)	0 (0+0,5)	2 (0,9±0,6)	2 (0,5±0,4)	-
	МАРС (недостаточность митрального клапана, недостаточность трикуспидального клапана)	0 (0+0,9)	2 (1,6±1,1)	3 (1,3±0,7)	4 (1,1±0,5)	-
Невротические, связанные со стрессом и соматоформные расстройства	Соматоформная дисфункция вегетативной нервной системы	1 (1,9±1,9)	2 (1,6±1,1)	1 (0,4±0,4)	21 ⁽¹⁾ (5,7±1,2)	B, D=0,0425 C, D=0,009
Болезни органов пищеварения	Гастрит и дуоденит	2 (3,9±2,7)	3 ⁽²⁾ (2,4±1,4)	21 (9,1±1,9)	36 (36,9±2,5)	B, C=0,0107 B, D=0,004
	Язва двенадцатиперстной кишки	0 (0+0,9)	1 (0,8±0,8)	3 (1,3±0,7)	6 (1,6±0,6)	-
	Другие уточненные болезни желчного пузыря (дискинезия желчевыводящих протоков)	0 (0+0,9)	0 (0+0,5)	0 (0+0,2)	1 (0,2±0,2)	-
	Желчекаменная болезнь (холелитиаз)	1 (1,9±1,9)	0 (0+0,5)	2 (0,9±0,6)	2 (0,5±0,4)	-

	Острый гепатит А	1 (1,9±1,9)	0 (0±0,5)	1 (0,4±0,4)	1 (0,2±0,2)	-
	Острый гепатит В	0 (0±0,9)	0 (0±0,5)	0 (0±0,2)	1 (0,2±0,2)	-
	Гемангиома любой локализации (печень)	1 (1,9±1,9)	0 (0±0,5)	1 (0,4±0,4)	0 (0±0,1)	-
	Гастроэзофагеальный рефлюкс	0 (0±0,9)	0 (0±0,5)	1 (0,4±0,4)	0 (0±0,1)	-
	Грыжа пупочная	0 (0±0,9)	1 (0,8±0,8)	0 (0±0,2)	2 (0,5±0,4)	-
	Грыжа паховая	0 (0±0,9)	1 (0,8±0,8)	0 (0±0,2)	0 (0±0,1)	-
Болезни мочеполовой системы	Хронический тубулоинтерстициальный нефрит	4 (7,8±3,8)	10 (8,0±2,4)	18 (7,8±1,8)	20 (5,4±1,2)	-
	Камни почки и мочеточников	3 (5,9±3,3)	4 (3,2±1,6)	3 (1,3±0,7)	2 (1) (0,5±0,4)	A,D=0,0142 B,D=0,0383
	Диффузный мезангиокапиллярный гломерулонефрит	0 (0±0,9)	0 (0±0,5)	1 (0,4±0,4)	0 (0±0,1)	-
	Другие уточненные болезни почек и мочеточника (нефроптоз)	0 (0±0,9)	1 (0,8±0,8)	0 (0±0,2)	6 (1,6±0,6)	-
	Другие и неуточненные гидронефроз	1 (1,9±1,9)	0 (0±0,5)	1 (0,4±0,4)	2 (0,5±0,4)	-
	Острый цистит	0 (0±0,9)	0 (0±0,5)	3 (1,3±0,7)	10 (2,7±0,8)	-
	Другие поражения мочевого пузыря (лейкоплакия мочевого пузыря)	0 (0±0,9)	1 (0,8±0,8)	0 (0±0,2)	0 (0±0,1)	-
Болезни эндокринной системы	Диффузный (эндемический) зоб, связанный с йодной недостаточностью	0 (0±0,9)	0 (0±0,5)	4 (1,7±0,9)	3 (0,8±0,5)	-
	Многоузловой (эндемический) зоб, связанный с йодной недостаточностью	0 (0±0,9)	4 (3,2±1,6)	9 (3,9±1,3)	20 (5,4±1,2)	-
	Тиреотоксикоз	0 (0±0,9)	1 (0,8±0,8)	0 (0±0,2)	0 (0±0,1)	-
	Гипотиреоз	3 (5,9±3,3)	8(4) (6,4±2,2)	15 (6,5±1,6)	41 (11,1±1,6)	-
	Тиреоидит	0 (0±0,9)	0 (0±0,5)	0 (0±0,2)	3 (0,8±0,5)	-
	Аутоиммунный тиреоидит	1 (1,9±1,9)	5 (4,0±1,8)	6 (2,6±1,0)	21 (5,7±1,2)	-
	Доброкачественные новообразования щитовидной железы (кисты щитовидной железы)	0 (0±0,9)	1 (0,8±0,8)	0 (0±0,2)	3 (0,8±0,5)	-
	Синдром нарушения эутиреоза	1 (1,9±1,9)	2 (1,6±1,1)	3 (1,3±0,7)	11 (2,9±0,9)	-
	Другие болезни щитовидной железы, связанные с йодной недостаточностью, и сходные состояния (гипоплазия щитовидной железы)	0 (0±0,9)	3 (2,4±1,4)	1 (0,4±0,4)	1 (0,2±0,2)	-
	Ожирение	2 (3,9±2,7)	12 (9,6±2,6)	21 ⁽³⁾ (9,1±1,9)	25 (6,8±1,3)	A,C=0,0187 C,D=0,0022
	Гиперпролактинемия	1 (1,9±1,9)	1 (0,8±0,8)	0 (0±0,2)	0 (0±0,1)	-
	Сахарный диабет	0 (0±0,9)	0 (0±0,5)	0 (0±0,2)	1 (0,2±0,2)	-

Болезни кожи и подкожной клетчатки	Псориаз	0 (0+0,9)	0 (0+0,5)	0 (0+0,2)	4 (1,1±0,5)	-
	Витилиго	0 (0+0,9)	0 (0+0,5)	0 (0+0,2)	1 (0,2±0,2)	-
	Себорейный дерматит	0 (0+0,9)	0 (0+0,5)	0 (0+0,2)	1 (0,2±0,2)	-
	Узловатая эритема	0 (0+0,9)	0 (0+0,5)	0 (0+0,2)	0 (0+0,1)	-
Болезни костно-мышечной системы и соединительной ткани	Остеохондроз шейного отдела позвоночника	0 (0+0,9)	2 (1,6±1,1)	1 (0,4±0,4)	2 (0,5±0,4)	-
	Поражения межпозвоночных дисков поясничного и других отделов с радикулопатией	0 (0+0,9)	0 (0+0,5)	3 (1,3±0,7)	2 (0,5±0,4)	-
	Полиартрит	0 (0+0,9)	0 (0+0,5)	1 (0,4±0,4)	0 (0+0,1)	-
	Сколиоз грудного отдела позвоночника	0 (0+0,9)	0 (0+0,5)	0 (0+0,2)	8 (2,2±0,8)	-
	Другие уточненные поражения суставов, не классифицированные в других рубриках (дисплазия тазобедренных суставов)	0 (0+0,9)	0 (0+0,5)	0 (0+0,2)	2 (0,5±0,4)	-
Болезни органов дыхания	Хронический тонзиллит	2 (3,9±2,7)	8 (6,4±2,2)	14 (6,0±1,6)	34 (9,2±1,5)	-
	Хронический фарингит	0 (0+0,9)	0 (0+0,5)	0 (0+0,2)	6 (1,6±0,6)	-
	Хронический синусит	0 (0+0,9)	0 (0+0,5)	0 (0+0,2)	1 (0,2±0,2)	-
	Вазомоторный ринит	0 (0+0,9)	0 (0+0,5)	1 (0,4±0,4)	1 (0,2±0,2)	-
Болезни глаза и его придаточного аппарата	Миопия слабой степени	9 (17,6±5,4)	23 (18,4±3,5)	41 (17,7±2,5)	89 (24,1±2,2)	-
	Миопия средней степени	3 (9,8±4,2)	5 (4,0±1,8)	10 (4,3±1,3)	16 (4,3±1,1)	-
	Миопия высокой степени	0 (0+0,9)	1 (0,8±0,8)	4 (1,7±0,9)	5 (1,4±0,6)	-
	Астигматизм	0 (0+0,9)	2 (1,6±1,1)	2 (0,9±0,6)	7 (1,9±0,7)	-
	Болезни сосудистой оболочки сетчатки (ангиопатия сетчатки)	0 (0+0,9)	0 (0+0,5)	0 (0+0,2)	2 (0,5±0,4)	-
	Гиперметропия	0 (0+0,9)	1 (0,8±0,8)	0 (0+0,2)	1 (0,2±0,2)	-
	Сходящееся содружественное косоглазие	1 (1,9±1,9)	0 (0+0,5)	0 (0+0,2)	1 (0,2±0,2)	-
Болезни системы крови	Анемия	0 (0+0,9)	1 (0,8±0,8)	6 (2,6±1,0)	17 ⁽¹⁾ (4,6±1,1)	B,D=0,0348
	Тромбоцитопения	0 (0+0,9)	1 (0,8±0,8)	4 (1,7±0,9)	5 (1,4±0,6)	-

Оперативные вмешательства	Аппендэктомия	6 (11,8±3,3)	7 (5,6±2,3)	11 (4,8±2,1)	32 (8,7±1,5)	-
	Грыжесечение	1 (1,9±1,9)	1 (0,8±0,8)	3 (1,3±0,7)	5 (1,4±0,6)	-
	Диагностическая лапароскопия	1 (1,9±1,9)	1 (0,8±0,8)	1 (0,4±0,4)	1 (2,6±2,6)	-
	Тонзилэктомия	0 (0+0,9)	2 (1,6±1,1)	0 (0+0,2)	5 (1,4±0,6)	-
	Лазерная коррекция миопии	0 (0+0,9)	0 (0+0,5)	0 (0+0,2)	1 (0,2±0,2)	-
	Спленэктомия	0 (0+0,9)	1 (0,8±0,8)	0 (0+0,2)	0 (0+0,1)	-
	Холецистэктомия	2 (3,9±2,7)	0 (0+0,5)	0 (0+0,2)	1 ⁽¹⁾ (0,2±0,2)	A,D=0,0401
	Флебэктомия	0 (0+0,9)	0 (0+0,5)	0 (0+0,2)	2 (0,5±0,4)	-

⁽¹⁾ – различия статистически значимы в сравнении с соответствующим показателем в группе D, $p < 0,05$;

⁽²⁾ – различия статистически значимы в сравнении с соответствующим показателем в группе B, $p < 0,05$;

⁽³⁾ – различия статистически значимы в сравнении с соответствующим показателем в группе C, $p < 0,05$.

В группе D наблюдалось статистически значимо большее число пациенток с соматоформой дисфункцией вегетативной нервной системы чем в группах B и C: 21 (5,7±1,2), 2 (1,6±1,1) и 1 (0,4±0,4) женщин соответственно ($p < 0,05$). По данным Р.В. Беловой (2013 г.) дисплазия соединительной ткани является при данной патологии не фоном, а этиологическим фактором [14].

Гастрит и дуоденит чаще наблюдались у женщин с ростом выше среднего (группа D), чем у пациенток группы C (средний рост): 36 (36,9±2,5) и 21 (9,1±1,9) беременных соответственно ($p < 0,05$). В результате исследований М. Д. Шестаковой и соавторов (2000 г.) желудочно-кишечный тракт при нарушениях развития соединительной ткани неизбежно вовлекается в патологический процесс [15].

В группах A и B наблюдалось статистически значимо большее число пациенток с наличием в анамнезе камней почек и мочеточников, чем в группе D: 3 (5,9±3,3) и 4 (3,2±1,6), 2 (0,5±0,4) женщин соответственно ($p < 0,05$). Ожирение наблюдалось чаще у беременных в группе C, чем в группах A и D: 21 (9,1±1,9), 2 (3,9±2,7) и 25 (6,8±1,3) женщин соответственно ($p < 0,05$). По данным обзоров литературы Л. Г. Галкиной и соавторов (2020 г.) и Р. Д. Мардановой и соавторов (2020 г.) неоспоримым фактом развития данных заболеваний является генетические дефекты в метаболизме [16, 17].

Как известно, клетки крови и кроветворная ткань эмбриогенетически имеют мезенхимальное происхождение и являются разновидностью соединительной ткани. Нами было установлено, что у высоких женщин группы D чаще, чем в других группах встречается анемия: 17 (4,6±1,1) и 1 (0,8±0,8) женщин соответственно ($p < 0,05$).

ВЫВОДЫ

1. В условиях акселерации наблюдается следующее распределение соматической патологии у беременных по группам:

- у женщин, рост которых был определен выше среднего (группа D), наиболее часто встречаются болезни: системы кровообращения, невротические, связанные со стрессом и соматоформные расстройства, органов пищеварения и системы крови;
- у женщин групп A, B и C (рост которых был определен как низкий, ниже среднего и средний) наиболее часто встречаются болезни мочеполовой и эндокринной систем.

2. В группе болезней системы кровообращения у высоких женщин (группа D), чаще, чем в других группах, встречались такие заболевания как:

- пролапс (пролабирование) митрального клапана 1 степени в анамнезе 67 (18,2 %) случаев;
- варикозное расширение вен нижних конечностей в анамнезе 29 (7,9 %) случаев.

3. В группе D наблюдалось статистически значимо большее число пациенток с соматоформой дисфункцией вегетативной нервной системы 21 (5,7%) случаев.

4. Гастрит и дуоденит чаще наблюдались у женщин с ростом выше среднего (группа D) – 36 (36,9%) случаев.

5. У беременных в группах A и B (рост которых был определен как низкий и ниже среднего), чаще встречались болезни, связанные с генетическими дефектами в метаболизме:

- камней почек и мочеточников в анамнезе 3 (5,9 %) и 4 (3,2%) случаев соответственно.

6. Ожирение наблюдалось чаще у беременных в группе C (средний рост), чем в других группах 21 (9,1%) случаев.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В условиях акселерации у высоких беременных, чаще наблюдаются заболевания связанные с особенностями метаболизма, структуры и функций соединительной ткани.

Клетки крови и кроветворная ткань, гладкие миоциты, кости и хрящи, дерма кожи эмбриогенетически имеют мезенхимальное происхождение и являются разновидностью соединительной ткани [18, 19].

С наступлением беременности происходят многоплановые функциональные и анатомические изменения не только репродуктивной системы, но и изменения других систем за ее пределами: костной системы, соединительнотканной составляющей кожи – дермы.

На протяжении беременности, во время родов и в послеродовом периоде существуют эпизоды активации и спада метаболической активности соединительной ткани в этих системах организма [11] и нарушение их цикличности может привести к осложнениям беременности и родов: гестозы, угроза прерывания беременности, клинически узкий таз, травматизм матери, кровотечение и т. д.

ЛИТЕРАТУРА

1. Koch E.W. Die Akzeleration und Retardation des Wachstums und ihre Beziehungen zum Erreichbaren Hochalter des Menschen// Dtsch. Gesundheitsw. 1953. Vol. 8. №49. P. 1492–1501.
2. Тегало ЛИ. Конституция, индивидуальность, здоровье и характер человека. Минск, РБ: Беларуская навука; 2010. 162 с.
3. Большая Медицинская Энциклопедия, под редакцией Петровского Б.В., 3-е издание, том 1. (БМЭ): [в 30 т.]. Т. 29. Дополнительный /гл. ред. Б. В. Петровский; [АМН СССР]. –3-е изд. –Москва: Сов. энцикл., 1988. – 544 с.)
4. Стрелкович, Н.Н. Закономерности изменчивости физического статуса и параметров таза женщин с учетом вектора времени: автореф. дис. канд. мед. наук: 14.03.01 / Н.Н. Стрелкович; ГБОУ ВПО Пермская медицинская академия им. ак. Е. А. Вагнера. –В., 2012. –26 с.
5. Воскресенский, С.Л. Биомеханизм родов: дискретно-волновая теория/С.Л. Воскресенский –Минск: ПолиБиг, 1996. –186 с.
6. Елисеева, И.В. Особенности течения беременности и родов у женщин с пролапсом митрального клапана: специальность 14.00.01: диссертация на соискание ученой степени канд. мед. наук/Елисеева И.В. –Москва, 2003. –150 с.
7. Анастасьева, В.Г. Особенности течения беременности и исхода родов у беременных с пролапсом митрального клапана/В.Г. Анастасьева, Н.В. Трунченко//Бюллетень Восточно-Сибирского научного центра Сибирского отделения Российской АМН. –2007. –№3 (55). – С. 18–22.
8. Особенности метаболизма соединительной ткани у беременных с пролапсом митрального клапана / Ф.К. Тетелютина, Ю.Н. Бадриева, Т.В. Сушенцова [и др.] // Современные проблемы науки и образования. –2015. –№4. –С. 298.
9. Пролапс митрального клапана у беременных: акушерские риски и тактика ведения /И.В. Игнатко, Л.А. Стрижаков, А.Л. Мартиросова [и др.]//69Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. –2017. –Т. 16. –№1. –С.55–63. – DOI 10.20953/1726-1678-2017-1-55-63.
10. Особенности течения беременности и родов при варикозном расширении вен/Т.С. Милош, Л.В. Гутикова, В.Э. Сайковская, Н.Я. Юшкевич//Актуальные вопросы перинатологии: сборник научных трудов областной юбилейной научно-практической конференции с международным участием, посв. 70-летию УЗ «Гродненский областной клинический перинатальный центр», Гродно, 23.10.2015 г. – Гродно: ГГМУ 2015. – С. 315–317.
11. Метаболическая активность соединительной и мышечной тканей на протяжении беременности, родов и послеродового периода/С.Л. Воскресенский, М.Л. Тесакова, А.Ч. Федорков, Т.М. Юрага//Медицинские новости. – 2012. – №9. – С. 22–26.
12. Москвина, Ю.В. Временные показатели variability сердечного ритма у пациентов с нарушениями сердечного ритма на фоне дисплазии соединительной ткани/Ю.В. Москвина, Г.И. Нечаева//Врач-аспирант. –2011. –Т. 44. – №1.2. – С. 286–291.
13. Тукай, К. С. Особенности течения беременности и родов у женщин с синдромом дисплазии соединительной ткани сердца (клинико-морфологическое исследование): специальность 14.00.01: диссертация на соискание ученой степени канд. мед. наук /Тукай К.С. – Челябинск, 2009. – 143 с.
14. Взаимосвязь вегетативной дистонии и дисплазии соединительной ткани/Р.В. Белова, Т.А. Блохина, А. Сергачева, Ю. Мижуев//Материалы II Международной научной конференции «Медицина: вызовы сегодняшнего дня»: ООО «Издательство Молодой ученый», 2013. – С. 16–21.
15. Шестакова М.Д., Кадурин Т.И., Эрман Л.В. Наследственная дисплазия соединительной ткани (MASS-синдром) у ребенка // Рос. вестник перинатологии и педиатрии. – 2000. – №5. – С. 45–46.
16. Галкина, Н.Г. Мочекаменная болезнь: современные представления об этиологии (обзор)/Н.Г. Галкина, Е.А. Калинина, А.В. Галкин//Саратовский научно-медицинский журнал. – 2020. – Т. 16. – №3. – С. 773–779.
17. Марданова, Р.Ф. Ожирение: новое в вопросах этиопатогенеза и диагностики (обзор литературы)/Р.Ф. Марданова, Р.Р. Хасанова, Е.В. Воробьева // Вестник Башкирского ГПУ им. М. Акмуллы. – 2020. – №1 (53). – С. 57–64.
18. Серов В.В., Шехтер А.Б. Соединительная ткань (функциональная морфология и общая патология). М.: Медицина, 1981. 312 с.
19. Атлас по гистологии, цитологии и эмбриологии/ С.Л. Кузнецов, Н.Н. Мушамбаров, В.Л. Горячкина. М.: Медицинское информационное агентство, 2002. –374 с.

КЛИНИЧЕСКИЕ ЛЕКЦИИ

АНОМАЛЬНЫЕ МАТОЧНЫЕ КРОВОТЕЧЕНИЯ
ВСЛЕДСТВИЕ ОВУЛЯТОРНОЙ ДИСФУНКЦИИН. И. Киселева¹, Н. П. Жукова¹, И. М. Арестова¹, Т. Н. Мацуганова¹, Т. В. Карукина²¹УО «Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет»²УЗ «Могилевская центральная поликлиника»

Реферат: Аномальные маточные кровотечения – одна из наиболее частых причин обращения к гинекологу и проведения внутриматочных вмешательств. В клинической лекции представлены вопросы этиопатогенеза, классификации, клиники и диагностики аномальных маточных кровотечений вследствие овуляторной дисфункции, изложены основные принципы негормональной и гормональной терапии.

Ключевые слова: аномальные маточные кровотечения, овуляторная дисфункция, медикаментозная терапия.

ABNORMAL UTERINE BLEEDING DUE TO OVULATORY DYSFUNCTION

N.I. Kiseleva¹, N.P. Zhukova¹, I.M. Arestova¹, T.N. Matsuganova¹, T.V. Karukina²¹Educational Institution "Vitebsk State Order of Peoples' Friendship Medical University"²Health Care Institution "Mogilev Central Polyclinic"

Abstract: Abnormal uterine bleeding is one of the most common reasons for visiting a gynecologist and performing intrauterine interventions. The clinical lecture presents the issues of etiopathogenesis, classification, clinic and diagnosis of abnormal uterine bleeding due to ovulatory dysfunction, outlines the basic principles of non-hormonal and hormonal therapy.

Key words: abnormal uterine bleeding, ovulatory dysfunction, drug therapy.

Аномальное маточное кровотечение (АМК) – распространенная патология, которая включает любые отклонения (по длительности, объему кровопотери, частоте кровотечения, регулярности) от нормального менструального цикла небеременных пациенток.

Международная федерация акушеров-гинекологов FIGO (International Federation of Gynecology and Obstetrics) в 2018 г. пересмотрела основные параметры нормального менструального цикла и характеристики аномального маточного кровотечения (табл. 1).

АМК вследствие овуляторной дисфункции – это аномальное маточное кровотечение, которое по данным гинекологического осмотра, ультразвукового исследования не может быть объяснено структурными гинекологическими аномалиями, воспалительными и злокачественными заболеваниями женских

половых органов, системными заболеваниями, беременностью и ее осложнениями, приемом оральных контрацептивов или других лекарственных средств. Они возникают, как правило, при ановуляции (90 %) и нарушении функции желтого тела (10 %) и чаще всего наблюдаются у женщин в подростковом (20 % случаев) и перименопаузальном (>50 % случаев) возрасте. АМК оказывают неблагоприятное влияние на физические, психологические, социальные, профессиональные и семейные аспекты жизни женщины. Являясь основной причиной железодефицитных анемий, они приводят к снижению работоспособности и качества жизни женщин. Кроме того, некоторые пациентки отмечают необходимость оставления работы из-за невозможности покинуть дом в связи с обильными кровянистыми выделениями, снижение производительности труда из-за частой смены прокладок и тампонов, а также ограничение

Параметры	Нормальный менструальный цикл	Аномальное маточное кровотечение
Частота менструаций	≥ 24 и ≤ 38 дней	Отсутствие менструаций (кровотечений) = аменорея Редкие (> 38 дней) Частые (< 24 дней)
Продолжительность менструального кровотечения (дни)	Нормальная (≤ 8 дней)	Длительная (> 8 дней)
Регулярность	Регулярные изменения (от самого короткого до самого длинного цикла ≤ 7–9 дней)*	Нерегулярные (от самого короткого до самого длинного ≥ 8–10 дней)
Ежемесячная менструальная кровопотеря (мл)	Нормальная (до 80 мл)	Обильная (> 80 мл) Скудная (< 5 мл)
Межменструальное кровотечение – кровотечение между регулярными менструациями	Отсутствует	Беспорядочное <i>Циклическое</i> <i>(предсказуемое)</i> <i>Начало цикла</i> <i>Середина цикла</i> <i>Конец цикла</i>
Неплановое кровотечение во время гормональной терапии (например, оральные контрацептивы, контрацептивные кольцо или пластырь)	Не применимо (не применяет гормональную терапию) Отсутствует (применяет гормональную терапию)	Наблюдается

18–25 лет ≤ 9 дней; 26–41 лет ≤ 7 дней; 42–45 лет ≤ 9 дней.

социальной активности из-за страха и психологического дискомфорта вследствие опасений по поводу загрязнения верхней одежды кровью.

В этиопатогенезе АМК вследствие овуляторной дисфункции могут играть роль незрелость гипоталамо-гипофизарной системы в подростковом возрасте и угасание функции яичников в период менопаузального перехода, отсутствие циклической выработки прогестерона; гиперандрогения (синдром поликистозных яичников (СПКЯ), врожденная дисфункция коры надпочечников); гипоталамическая дисфункция; гиперпролактинемия; тиреоидная патология; преждевременная недостаточность яичников; нервно-психическое напряжение, нарушения пищевого поведения (ожирение, анорексия), резкая потеря веса, экстремальные спортивные тренировки.

кулостимулирующего (ФСГ) и лютеинизирующего (ЛГ) гормонов, что ведет к нарушению процесса созревания фолликулов и их гормональной функции.

Механизм кровотечения обусловлен выраженными сосудистыми изменениями: застойным полнокровием эндометрия и резким расширением капилляров, повышением их проницаемости, стазами крови. Нарушение кровообращения приводит к тканевой гипоксии, метаболическим сдвигам, дистрофии и некрозу. Это вызывает длительное и неравномерное отторжение эндометрия. Повышение фибринолитической активности и снижение агрегации тромбоцитов поддерживают кровотечение, тормозя процессы тромбообразования на локальном уровне.

АМК по морфофункциональным изменениям в яичниках и характеру нарушений менструального цикла подразделяют на ановуляторные (кровотечения, при которых отсутствует овуляция) и овуляторные (кровотечения, при которых овуляция сохранена, но отмечается неполноценность фаз цикла) (рис. 1).



Рисунок 1. Классификация АМК вследствие овуляторной дисфункции

Ановуляторные АМК подразделяются на кровотечения, обусловленные кратковременной ритмической персистенцией фолликула; длительной персистенцией зрелого фолликула или нескольких фолликулов; атрезией нескольких фолликулов.

Среди овуляторных АМК выделяют кровотечения, связанные с недостаточностью фолликулярной фазы; с нарушениями функции желтого тела (укорочение или удлинение лютеиновой фазы); с кратковременным снижением уровня эстрогенов в середине цикла.

В зависимости от возраста возникновения АМК подразделяют на:

- АМК пубертатного периода (с возраста менархе до 17 лет включительно);
- АМК репродуктивного периода (18–45 лет);
- АМК перименопаузального периода (45–55 лет);
- АМК постменопаузального периода (56 лет и старше).

Клинически выделяют острые и хронические АМК, межменструальные маточные кровотечения.

Острое АМК – кровотечение, требующее немедленного вмешательства для предотвращения массивной потери крови, которое может возникнуть впервые или на фоне уже существующего хронического АМК.

Хроническое АМК – это кровотечение, чрезмерное по объему, продолжительности и/или частоте, повторяющееся более 3 месяцев, и, как правило, не требующее незамедлительного врачебного вмешательства.

Межменструальные маточные кровотечения – это незначительные кровянистые выделения между четко предсказуемыми сроками циклического менструального кровотечения.

КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА АНОВУЛЯТОРНЫХ АМК

Кратковременная ритмическая персистенция фолликула чаще встречается в периоде полового созревания, у кормящих женщин, в климактерическом периоде. Характеризуется циклическими менструалоподобными выделениями при отсутствии овуляции. Клиника может не отличаться от нормального менструального цикла. Поводом для обращения к врачу является бесплодие у женщин детородного возраста.

Длительная персистенция фолликулов чаще встречается в перименопаузальном периоде (45–55 лет), а *атрезия фолликулов* – в пубертатном периоде. Для этих вариантов ановуляторных АМК клинически характерно наступление кровотечения после задержки менструации: при длительной персистенции фолликула на 4–8 недель, при атрезии фолликулов на 3–4 мес. и более. Длительность кровотечения может быть от 2–4 недель до 1,5–2 мес. и более, а количество теряемой крови от обильных, опасных для жизни кровотечений, до умеренных, незначительных. Обильное и длительное кровотечение приводит к развитию вторичной железодефицитной анемии, которая сопровождается слабостью, головокружением, обмороками, бледностью кожных покровов, в некоторых случаях – к вторичным нарушениям в системе гемостаза.

КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА ОВУЛЯТОРНЫХ АМК

При АМК с укорочением фолликулярной фазы цикла ритм менструаций правильный, но продол-

жительность менструального цикла укорачивается до 14–21 дня, менструации более обильные (особенно в первые 2–3 дня) и затяжные, что связано с нарушением процессов регенерации и пролиферации на фоне пониженной секреции эстрадиола. Овуляция сдвинута к 7–10 дню менструального цикла, лютеиновая фаза длится 10–12 дней, секреция прогестерона не изменена. При гистологическом исследовании соскоба эндометрия накануне менструаций выявляется его секреторная трансформация.

При укорочении лютеиновой фазы цикла (гиполютеинизм) созревание фолликула и продолжительность фолликулярной фазы нормальные, но желтое тело оказывается короткоживущим, секреция прогестерона снижена, секреторная трансформация эндометрия неполноценна, подъем базальной температуры происходит незначительно (на 0,2–0,3° C). Клинически это сопровождается появлением мажущих кровянистых выделений перед менструацией, а при укорочении продолжительности подъема базальной температуры до 3–7 дней – укорочением общей продолжительности менструального цикла.

При удлинении лютеиновой фазы цикла (гиперлютеинизм или персистенция желтого тела) продолжительность фолликулярной фазы нормальная, лютеиновой увеличена, секреция прогестерона нормальная или повышена. Длительное действие прогестерона на матку приводит к снижению ее тонуса и увеличению размеров, разрастанию секреторного эндометрия и нарушению его отторжения. Действуя как антиэстроген, прогестерон замедляет процесс регенерации слизистой. Снижение сократительной способности матки и нарушение регенерации слизистой приводят к увеличению длительности и величины менструальной кровопотери. Клинически удлинение лютеиновой фазы цикла проявляется обильным кровотечением после задержки менструации на несколько дней или недель.

Данный вид нарушений менструальной функции необходимо дифференцировать с прерывающейся маточной беременностью. Персистенцию желтого тела можно заподозрить, если при затянувшемся менструальном кровотечении на 5–8 день после его начала не происходит снижения базальной температуры, и остается высоким уровень прогестерона. При морфологическом исследовании соскоба выявляются участки слизистой с секреторной трансформацией и участки в стадии очень ранней регенерации, строма сморщена.

Овуляторные межменструальные кровотечения (кровотечения в середине менструального цикла) связаны с резким снижением секреции эстрогенов после овуляторного пика гормонов.

Клинически они проявляются кровянистыми выделениями в середине менструального цикла (в дни, соответствующие овуляции) от незначительных (в течение суток) до обильных (в течение нескольких дней). Женщины, как правило, предъявляют жалобы на «частые менструации», каждые 2 недели (псевдополименорея), появляющиеся без каких-либо предвестников.

Необходимо отметить, что пациентки с ановуляторными АМК, как правило, не испытывают циклического дискомфорта в молочных железах, увеличения слизистых выделений из влагалища, предменструальных болей или вздутия живота в отличие от женщин с овуляторными АМК.

ДИАГНОСТИКА АМК ПРИ НАРУШЕНИЯХ ОВУЛЯЦИИ

Диагноз АМК устанавливают на основании жалоб, данных анамнеза, результатов клинического, гинекологического и инструментального исследований.

1. Пациентки с АМК предъявляют жалобы:

- на нарушения менструального цикла: редкие, нерегулярные, обильные, скудные, длительные, короткие менструации; кровянистые выделения между менструациями;
- на головокружение, одышку, утомляемость, слабость, головную боль, нарушение аппетита, снижение работоспособности, что может свидетельствовать о наличии анемии.

2. При сборе анамнеза необходимо обращать внимание на следующее:

- клинические индикаторы маточного кровотечения (наличие сгустков крови, использование прокладок «супер», одновременное использование нескольких гигиенических средств, смена средств гигиены каждые 1,5–2 ч, наличие следов крови на постельном белье и одежде);
- репродуктивный анамнез (беременности, роды и их исходы; метод используемой контрацепции, планирование будущей беременности; наличие гинекологических заболеваний, прохождение цервикального скрининга);
- клинические симптомы, указывающие на возможную патологию системы гемостаза (носовые кровотечения, длительное кровотечение при хирургических вмешательствах, беспричинное возникновение петехий и гематом, кровоточивость у родителей);
- перенесенные и сопутствующие системные и эндокринные заболевания, их лечение;
- прием лекарственных средств (ЛС), так как некоторые из них (эстрогены, прогестины, нестероидные противовоспалительные лекарственные

средства, фенотиазины, трициклические антидепрессанты, непрямые антикоагулянты) могут провоцировать АМК;

- социальное, материальное и сексуальное качество жизни женщины.

3. Физикальное обследование включает:

- осмотр кожных покровов и слизистых: бледность (признак анемии); синяки, петехии (признаки коагулопатии); стрии, гирсутизм (признаки гормональных нарушений);
- определение индекса массы тела (ИМТ);
- осмотр щитовидной железы, живота;
- гинекологическое исследование.

4. Лабораторная диагностика:

- тест на беременность и/или количественное определение β -субъединицы хорионического гонадотропного гормона (β -ХГЧ) в сыворотке крови для исключения беременности, особенно внематочной;
- клинический анализ крови, включая тромбоциты;
- гемостазиограмма: активированное частичное тромбопластиновое время, протромбиновое время, фибриноген;
- биохимический анализ крови: печеночные ферменты, С-реактивный белок, глюкоза, сывороточное железо, общая связывающая способность железа, ферритин;
- гормональное обследование: тиреотропный гормон (ТТГ), свободный тироксин (T_4), антитела к тиреопероксидазе; пролактин, ФСГ, ЛГ, общий и свободный тестостерон, прогестерон;
- исследование на хламидии (при высоком инфекционном риске);
- тест Паппаниколау.

5. Визуальные методы диагностики:

- трансвагинальное ультразвуковое исследование (УЗИ) дает информацию о возможных причинах АМК, позволяет заподозрить или исключить патологию эндо- и миометрия, яичников;
- соногистерография (в неясных случаях, при недостаточной информативности трансвагинального УЗИ, необходимости уточнения внутриматочной патологии);
- доплерометрия при подозрении на артерио-венозную мальформацию, онкологические заболевания;
- магнитно-резонансная томография (МРТ) по показаниям для исключения причин АМК, обусловленных органическими изменениями матки.

6. Диагностическое выскабливание цервикального канала и полости матки под контролем гистероскопа с последующим гистологическим исследованием биоптата показано женщинам:

- старше 40 лет при любых видах АМК;

- при отсутствии эффекта от медикаментозной терапии АМК;

- до 40 лет с АМК и одним и более факторами высокого риска развития рака эндометрия (ожирение, хроническая ановуляция, СПКЯ, бесплодие, сахарный диабет 2 типа, отягощенный семейный анамнез по онкологическим заболеваниям репродуктивных органов, прием тамоксифена, гиперплазия эндометрия в анамнезе);

- с рецидивирующими АМК.

7. Консультации специалистов:

- онколога, при выявлении атипической гиперплазии эндометрия или онкологических заболеваний женских половых органов;
- гематолога, при подозрении на патологию гемостаза.

ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНАЯ ДИАГНОСТИКА АМК ВСЛЕДСТВИЕ ОВУЛЯТОРНОЙ ДИСФУНКЦИИ

В пубертатном периоде необходимо исключить нарушенную беременность (маточную или внематочную), первичные нарушения в системе гемостаза (тромбоцитопатии, идиопатическую тромбоцитопеническую пурпуру, синдром Виллебранда), туберкулез гениталий, фолликулому и дисгерминому яичников, миому матки, внутренний эндометриоз, инородное тело влагалища, патологию печени.

В детородном возрасте АМК необходимо дифференцировать с нарушенной беременностью (маточной или внематочной), с плацентарным полипом, пузырным заносом, хорионкарциномой, острыми и подострыми воспалительными заболеваниями придатков и матки, миомой, эндометриозом, раком шейки и тела матки, поликистозом яичников, полипами и эрозией шейки матки.

В предменопаузальном периоде в первую очередь следует исключить рак тела матки; эстрогенпродуцирующую опухоль и рак яичников с метастазами в матку; миому матки и эндометриоз; эрозию и полипы шейки матки; редко, воспалительные процессы.

При кровотечении в постменопаузе необходимо исключить рак шейки и тела матки, рак маточной трубы, гормонопродуцирующие опухоли яичников, сенильный кольпит.

ЛЕЧЕНИЕ АМК ВСЛЕДСТВИЕ ОВУЛЯТОРНОЙ ДИСФУНКЦИИ

Тактика ведения пациенток с АМК определяется возрастом, причиной кровотечения, величиной кровопотери, тяжестью анемии и приемлемостью различных вариантов терапии.

Лечение АМК проводится в 2 этапа:

Первый этап – остановка кровотечения (гемостаз);

Второй этап – нормализация менструальной функции и предупреждение рецидивов кровотечения.

ГЕМОСТАЗ

С целью остановки острого АМК возможно проведение медикаментозного (негормонального и гормонального) или хирургического (удаление измененной ткани эндометрия с визуальным контролем или без него с последующим морфологическим исследованием) гемостаза. У женщин с анемией, обусловленной острым менструальным кровотечением, дополнительно должна проводиться терапия лекарственными средствами железа.

Медикаментозный гемостаз целесообразно проводить:

- подросткам;
- женщинам молодого репродуктивного возраста с низким риском развития пролиферативных процессов эндометрия;
- пациенткам, у которых гистероскопия или раздельное диагностическое выскабливание матки проводилось не более трех месяцев назад, и при этом не были выявлены патологические изменения в эндометрии.

Для негормонального медикаментозного гемостаза могут быть использованы ингибиторы фибринолиза

и нестероидные противовоспалительные лекарственные средства (НПВС) (табл. 2).

Транексамовую кислоту в настоящее время применяют в качестве терапии первой линии, особенно у девушек-подростков, которым противопоказаны комбинированные оральные контрацептивы (КОК). Согласно данным литературы ее эффективность в терапии тяжелых менструальных кровотечений выше, чем у плацебо, аминакапроновой кислоты, мефенаминовой кислоты и прогестинов.

НПВС менее эффективны в отношении снижения ежемесячной менструальной кровопотери по сравнению с транексамовой кислотой, КОК, ЛНГ-ВМС, но более предпочтительны при наличии дисменореи (снижение проявлений у 70 % пациенток по сравнению с транексамовой кислотой). Их не следует назначать пациентам с АМК на фоне нарушения системы гемостаза из-за их влияния на агрегацию тромбоцитов и взаимодействия с лекарственными средствами, которые могут влиять на функцию печени и производство факторов свертывания крови.

В настоящее время, согласно международным рекомендациям, для лечения АМК не рекомендовано назначать этамзилат ввиду его низкой эффективности (кровопотеря снижается только на 13 %), а использование аналогов витамина К (менадione, ЛС Викасол) целесообразно только в случае его дефицита, который в клинической практике встречается крайне редко.

Гормональный гемостаз проводится монофазными КОК, содержащими 0,03 мг этинилэстрадиола

Таблица 2. Лекарственные средства для негормонального медикаментозного гемостаза

Группа ЛС	Наименование ЛС, форма выпуска	Кратность приема
Ингибиторы фибринолиза (антифибринолитики)	Транексамовая кислота, таблетки по 250 и 500 мг; ампулы по 250 мг в 5 мл (50 мг в 1 мл)	Перорально по 500–1000 мг 3 раза в сутки в течение 3–5 дней до остановки кровотечения или внутривенно: при генерализованном фибринолизе 15 мг/кг (~ 1,0 г или 4 ампулы по 250 мг) каждые 6–8 ч, при местном фибринолизе по 500 мг (2 ампулы) 3 раза в сутки. Максимальная суточная доза не должна превышать 4 г
НПВС	Напроксен, таблетки по 250 мг Ибупрофен, таблетки по 200 и 400 мг Мефенаминовая кислота, капсулы по 250 и 500 мг Целекоксиб, капсулы 200 мг	500 мг 1–2 раза/сутки 600–1200 мг 1 раз/сутки 500 мг/сут 200 мг 2 раза в сутки ЛС применяют в течение 5 дней или до прекращения менструации

и прогестагены 3 поколения (дезогестрел 150 мкг, гестоден 75 мкг).

Схемы применения КОК с целью гемостаза:

- по 1 табл. через 1–3 ч, после достижения гемостаза ежедневное снижение дозы на 1 табл. (общий курс – 21 день от начала лечения);
- по 1/2–1 табл. через каждые 3–4 ч до наступления полного гемостаза, затем ежедневное снижение дозы на 1/2–1 табл. до суточной дозы 1 табл. (общий курс – 21 день от начала лечения).

Гестагенный гемостаз достигается медленнее, чем гемостаз при использовании КОК, его применение возможно только в случае противопоказаний к эстрогенам, *но при обильных и даже умеренных кровотечениях гестагены с целью гемостаза противопоказаны!* Следует отметить, что у женщин с острым АМК применение малых доз прогестерона обладает низкой эффективностью по сравнению с применением высоких доз (медроксипрогестерона ацетат по 5–10 мг, микронизированный прогестерон по 100 мг, дидрогестерона по 10 мг каждые 2 ч или 3 раза в день до прекращения кровотечения).

Показания к хирургическому гемостазу:

- АМК у пациенток старше 40 лет;
- АМК у женщин до 40 лет с факторами высокого риска рака эндометрия (ожирение, хроническая ановуляция, СПКЯ, бесплодие, сахарный диабет 2 типа, отягощенный семейный анамнез по онкологическим заболеваниям репродуктивных органов, прием тамоксифена, гиперплазия эндометрия в анамнезе);
- наличие геморрагического шока, диссеминированного внутрисосудистого свертывания крови, анемии тяжелой степени (гемоглобин 70 г/л, гематокрит 0,25 г/л);
- неэффективность медикаментозного гемостаза.

Параллельно с остановкой кровотечения проводится общая терапия, включающая седативные и противоанемические лекарственные средства, витамины (В₆, В₁₂, Р, фолиевая кислота).

Гиповолемия устраняется инфузией сбалансированных полиэлектролитных кристаллоидов, по показаниям – коллоидов. Переливание эритроцитарной массы проводится только при наличии тяжелой анемии (гемоглобин ниже 70 г/л).

Второй этап лечения пациенток с АМК вследствие овуляторной дисфункции заключается в проведении мероприятий, направленных на нормализацию менструального цикла, предупреждение рецидивов кровотечения и включает:

- устранение этиологических факторов, способствующих появлению нарушений менструального цикла;
- корректирующую гормональную терапию.

К общим мероприятиям следует отнести рациональное питание; устранение отрицательных эмоций, физического и умственного переутомления; борьбу с инфекциями и интоксикациями, хронической анемией; выявление и лечение экстрагенитальной патологии.

После купирования острого эпизода кровотечения для предупреждения рецидивов кровотечения и нормализации менструальной функции можно использовать гормональные лекарственные средства – внутриматочную левоноргестрел-высвобождающую систему (ЛНГ-ВМС), КОК (циклические или пролонгированные режимы), прогестины (орально или внутримышечно) и негормональную гемостатическую (антифибринолитики, НПВС) терапию во время менструации (табл. 3).

Выбор лекарственного средства определяется причиной кровотечения, желанием женщины сохранить репродуктивную функцию, необходимостью контрацепции, сопутствующей экстрагенитальной патологией. В качестве средств первой линии для профилактики рецидива неструктурных АМК рекомендовано использование ЛНГ-ВМС; монофазных КОК, содержащих 30 мкг этинилэстрадиола (ЭЭ) и современные гестагены III поколения (дезогестрел 150 мкг, гестоден 75 мкг); КОК с динамическим режимом дозирования – эстрадиола валерат/диеногест.

ЛНГ-ВМС по эффективности превосходит оральные и внутримышечные прогестагены, КОК, мефенаминовую кислоту, сохраняет терапевтический и контрацептивный эффекты в течение 5 лет, имеет меньше побочных эффектов (действует местно), но может происходить ее спонтанная экспульсия (7%). В подростковом и раннем репродуктивном возрасте ЛНГ-ВМС не применяют, так как вызывает атрофию эндометрия.

КОК обеспечивают надежный контроль цикла, значительно уменьшают ежемесячную кровопотерю (от 35 до 69 %) и выраженность дисменореи за счет действия эстрогенного (предотвращает секрецию ФСГ и формирование доминантного фолликула, благоприятно влияет на регенерацию эндометрия, снижает вероятность прорывного кровотечения) и гестагенного (предотвращает выброс ЛГ и овуляцию, ингибирует стероидогенез в яичниках, вызывает атрофические изменения эндометрия) компонентов.

Монофазные КОК, содержащие 30 мкг этинилэстрадиола и современные гестагены III поколения (дезогестрел 150 мкг, гестоден 75 мкг), назначают в циклическом режиме либо в постоянном режиме в течение 6 месяцев. Доза эстрогена 30 мкг способствует сохранению толщины эндометрия на уровне, предотвращающем его атрофию, что обеспечивает хороший контроль

Таблица 3. Лекарственные средства для предупреждения рецидивов кровотечения и нормализации менструальной функции

Группа ЛС	Наименование ЛС, форма выпуска	Длительность приема	Эффективность
Прогестины	ЛНГ-ВМС—высвобождение ЛНГ 20 мг в день медроксипрогестеронацетат 2,5–10 мг/сут,	в течение 5 лет в течение 6 месяцев в лютеиновую фазу цикла	> 90 % < 20 %
	норэтистерон ацетат 2,5–5 мг/сут, микронизированный прогестерон 200–400 мг/сут	в течение 6 месяцев с 5-го по 25-ый день менструального цикла	> 50 %
КОК	ЭЭ 30 мкг/дезогестрел 150 мкг ЭЭ 30 мкг/гестоден 75 мкг эстрадиол 1,55 мг/номегэстрол 2,5 мг	в циклическом либо в постоянном режиме в течение 6 месяцев	35–69 %
	эстрадиола валерат 3 мг, эстрадиола валерат 2 мг+диеногест 2 мг, эстрадиола валерат 1 мг		70–80 %

цикла и характеризуется меньшей частотой межменструальных кровотечений.

Оптимальной профилактикой ановуляторных кровотечений, особенно возникающих на фоне персистенции фолликулов, является применение КОК с режимом 24/4 (эстрадиол + номегэстрол) в течение не менее 6 месяцев.

С целью регуляции ритма менструаций вне кровотечения, уменьшения объема менструальной кровопотери у женщин с АМК, нуждающихся в надежной контрацепции, можно использовать комбинированные эстроген-гестагеновые гормональные средства в форме трансдермальных пластырей и вагинальных колец. Согласно данным Кокрановского исследования эффективность КОК, применяемых перорально, вагинально и трансдермально, сопоставима.

При наличии противопоказаний к применению эстрогенов в качестве альтернативных лекарственных средств для нормализации менструального цикла и предупреждения рецидивов кровотечения применяются прогестагены. Их эффект в лечении АМК обусловлен стабилизацией стромы эндометрия и подавлением его роста путем активации апоптоза; ингибированием ангиогенеза; стимуляцией превращения эстрадиола в менее активную форму (эстрон). Они также предотвращают овуляцию и стероидогенез в яичниках, прерывая выработку рецепторов эстрогена и эстрогензависимую стимуляцию эндометрия.

Следует отметить, что назначение у пациенток с АМК прогестагенов (медроксипрогестеронацетат

2,5–10 мг/сут, норэтистерон ацетат 2,5–5 мг/сут, микронизированный прогестерон 200–400 мг/сут) в лютеиновую фазу цикла неэффективно уменьшает менструальную кровопотерю (в 50 % случаев). Назначение прогестагенов в циклическом режиме (начиная с 5-го дня менструального цикла в течение 21 дня) или постоянно, напротив, хорошо регулирует менструальный цикл и уменьшает величину кровопотери во время менструации.

В качестве адъювантной терапии на втором этапе лечения вместе с гормональными лекарственными средствами можно использовать НПВС и анти-фибринолитики. Если они полезны, их можно продолжать неограниченно, если в течение 3 месяцев нет симптоматического улучшения, то их прием необходимо прекратить.

Следует отметить, что гормональная коррекция менструальной функции преследует определенные цели в различных возрастных группах пациенток с АМК, не связанными с органической патологией эндо- и миометрия. В репродуктивном возрасте основные усилия должны быть направлены на восстановление нормальных овуляторных циклов и репродуктивной функции, в перименопаузальном периоде – на профилактику гиперплазии, предрака и рака эндометрия, подавление функции яичников и прекращение менструаций.

Диспансерное наблюдение пациенток с АМК осуществляется в условиях женской консультации в течение года после восстановления нормальных менструальных циклов или наступления стойкой менопаузы.

ЛИТЕРАТУРА

1. Аномальные маточные кровотечения: алгоритмы ведения, методы терапии / Ю.Э. Доброхова [и др.] // РМЖ. Мать и дитя. – 2020. – №1. – С. 55–60.
2. Аномальные маточные кровотечения: клинические рекомендации / Российское общество акушеров-гинекологов. – 2021. – 41 с.
3. Гинекологическая эндокринология / В. Н. Серов, В. Н. Прилепская, Т. В. Овсянникова. – 6-е изд. – М.: МЕД-пресс-информ, 2017. – 512 с.
4. Дикке, Г. Б. Терапевтическая тактика при аномальных маточных кровотечениях, не связанных со структурными аномалиями матки / Г. Б. Дикке // Медицинский совет. – 2018. – № 21. – С. 168–172.
5. Клинические протоколы наблюдения беременных, рожениц, родильниц, диагностики и лечения в акушерстве и гинекологии / Министерство здравоохранения Республики Беларусь. – Минск, 2018. – 202 с.
6. Профилактика и лечение гинекологических кровотечений в амбулаторной практике – фокус на аномальные маточные кровотечения и патологию шейки матки / С. И. Роговская [и др.] // Эффективная фармакотерапия. – 020. – Т. 16, № 7. – С. 30–38.
7. Уварова, Е. В. Аномальные маточные кровотечения пубертатного периода / Е. В. Уварова // Репродуктивное здоровье детей и подростков. – 2018. – Том 14. № 1. – С. 64–91.
8. Чернуха, Г. Е. Аномальные маточные кровотечения: ставим диагноз и выбираем лечение / Г. Е. Чернуха, Л. М. Ильина, И. А. Иванов // Гинекология. – 2018. – Том 20, № 4. – С. 4–8.
9. ACOG committee opinion no. 557: Management of acute abnormal uterine bleeding in nonpregnant reproductive-aged women. *Obstet Gynecol.* 2013; 121 (4): 891–896. DOI:10.1097/01.AOG.0000428646.67925.9a.
10. Bradley L. D., The medical management of abnormal uterine bleeding in reproductive-aged women / L. D. Bradley, N. A. Gueye // *Am J Obstet Gynecol.* – 2016. – Vol. 214 (1). – P. 1–44.
11. Evaluation and management of abnormal uterine bleeding in premenopausal women / M. G. Sweet [et al.] // *American family physician.* – 2012. – Т. 85. – № 1. – С. 35–43.
12. Levonorgestrel intrauterine system versus medical therapy for menorrhagia / J Gupta [et al.] // *N Engl. J. Med.* – 2013. – Vol. 368. – P. 128–137.
13. Menstrual Disorders Committee. The two FIGO systems for normal and abnormal uterine bleeding symptoms and classification of causes of abnormal uterine bleeding in the reproductive years: 2018 revisions / M. G. Munro [et al.] // *Int J Gynaecol Obstet.* 2018 Dec; 143(3): 393–408.
14. Non-steroidal anti-inflammatory drugs for heavy menstrual bleeding / A. Lethaby [et al.] // *Cochrane Database Syst Rev.* – 2013. – CD000400.
15. Tranexamic acid treatment for heavy menstrual bleeding: a randomized controlled trial / A. S. Lukes [et al.] // *Obstetrics & Gynecology.* – 2010. – Т. 116. – № 4. – С. 865–875.

КЛИНИЧЕСКИЕ ЛЕКЦИИ

ПЕРСОНИФИЦИРОВАННАЯ КОНТРАЦЕПЦИЯ (индивидуальный подбор комбинированных оральных контрацептивов в практике акушера-гинеколога)

Н.П. Жукова, Н.И. Киселева, И.М. Арестова, Л.Е. Радецкая

УО «Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет»

Реферат: В статье представлены основные принципы персонифицированного подбора комбинированных оральных контрацептивов (КОК) с учетом функциональных особенностей женского организма.

Ключевые слова: комбинированные оральные контрацептивы, персонифицированный выбор.

PERSONALIZED CONTRACEPTION (individual selection of combined oral contraceptives in the practice of obstetrician-gynecologist)

N.P. Zhukova, N.I. Kiseleva, I.M. Arestova, L.E. Radetskaya

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

Abstract: The article presents the main principles of personalized selection of combined oral contraceptives (COCs) taking into account the functional characteristics of the female body.

Key words: combined oral contraceptives, personalized selection.

Самым верным доказательством, что некий народ дошел до крайней точки своего нравственного падения, будут времена, когда аборт станет считаться делом привычным и абсолютно приемлемым!

Рафаэле Беллестрине

В XXI веке человеку стали доступны всевозможные информационные ресурсы, которые позволяют получать сведения практически по всем проблемам как общественной, так и личной жизни, в том числе и по вопросам, касающимся репродуктивного здоровья и поведения. Однако многие женщины довольно скептически относятся к темам, посвященным сохранению общего и репродуктивного здоровья, планированию семьи и контрацепции. Известно, что ежегодно человеческая популяция увеличивается примерно на 2 %, что составляет около 100 миллионов человек. При этом ежегодно около полумил-

лиона женщин умирает от различных осложнений, связанных с беременностью, а сотни тысяч младенцев и детей погибают из-за отсутствия семейного планирования.

В Республике Беларусь число аборт на 1 000 женщин фертильного возраста (15–49 лет) снизилось с 2000 по 2020 год в 4,8 раза (с 46,2 до 9,7 ‰), а на 100 родов – в 5,4 раза (с 128,7 до 24,4 ‰). Эта положительная динамика обусловлена, с одной стороны, созданием новых, доступных и безопасных средств контрацепции, что определило возможность планирования семьи, а с другой – повышением кон-

Адреса для корреспонденции: Н.П. Жукова, тел. моб.: +375 (29) 677-16-34,
Н.И. Киселева, тел. моб.: +375 (29) 925-74-06, Арестова И.М., тел. моб.: +375 (29) 676-29-84,
Л.Е. Радецкая, тел. моб.: +375 (29) 330-42-32

трацептивной грамотности населения и изменением отношения к использованию различных методов предохранения от нежеланной беременности [2, 3].

Однако, несмотря на снижение абсолютных и расчетных показателей количества аборт в нашей республике и в большинстве стран постсоветского пространства, искусственное прерывание беременности остается одним из основных методов регулирования рождаемости [1, 6, 8].

Контрацепция – это предупреждение нежеланной беременности с минимальным вредом для собственного здоровья и сохранением достойной, доставляющей удовлетворение сексуальной жизни. Самое главное преимущество контрацепции – это улучшение здоровья женщин. При этом решается и важнейшая социальная проблема, связанная с рождением нежеланных детей.

В XXI веке благодаря успешным разработкам и достижениям в области фармакологии, профилактической и клинической медицины, выбор методов контрацепции необычайно расширился [4, 5, 7, 9, 12, 14].

В современном мире самым распространенным методом предохранения от нежеланной беременности является гормональная контрацепция, которая, с точки зрения фармакологии, существует сравнительно малый срок, то есть в историческом аспекте относительно «молода», но играет важную роль в жизни современного человечества.

В настоящее время для большинства женщин фертильного возраста всех цивилизованных стран комбинированные оральные контрацептивы стали методом выбора. По данным статистических исследований, в Германии КОК используют 46 % женщин, в Великобритании – более 35 %, в Бельгии и Франции – более 56 %, а в США – более 33 % [11, 13, 15, 16]. В нашей стране за последние 20 лет частота применения гормональных средств контрацепции среди женщин в возрасте 15–49 лет увеличилась в среднем на 15 %.

Комбинированные оральные контрацептивы являются одним из наиболее эффективных средств обратимой контрацепции. По надежности они приближаются к женской стерилизации: ожидаемый и реальный индексы Перля при использовании КОК мало различаются и составляют 0,2–0,5.

Механизм контрацептивного действия КОК основан на подавлении овуляции за счет снижения синтеза фолликулостимулирующего гормона (ФСГ), лютеинизирующего гормона (ЛГ) и блокады овуляторного пика ЛГ. Доказано также ингибирующее влияние гормональных контрацептивов непосредственно на яичники. Контрацептивный эффект зависит от исходного функционального состояния гипоталамо-гипофизарно-яичниковой системы, от

состава КОК (эстрогены потенцируют действие гестагенов) и дозы входящих в него компонентов (эстрогенного и гестагенного).

Эстрогенный компонент в большинстве контрацептивов представлен синтетическим эстрогеном этинилэстрадиолом (ЭЭ), а прогестагенный – синтетическими прогестинами.

Этинилэстрадиол в составе КОК определяет принадлежность контрацептивов к микро-, низко- или высокодозированным. Его специфическое действие проявляется в следующем: способствует усилению контрацептивного эффекта вследствие повышения способности гестагенов ингибировать выработку гонадотропинов; поддерживает пролиферацию эндометрия и обеспечивает контроль цикла (отсутствие межменструальных кровотечений при приеме КОК); стимулирует развитие вторичных половых признаков и внутренних половых органов при их недоразвитии; оказывает положительное влияние на липидный обмен. В то же время эстрогены изменяют синтез белков свертывающей системы крови и влияют на водный баланс в организме, вызывая задержку жидкости.

Прогестагены, входящие в состав КОК, относятся к стероидным гормонам и обуславливают основные клинические различия между современными оральными контрацептивами: индивидуальная переносимость, частота побочных реакций, особенности влияния на метаболизм и лечебные эффекты. Механизм их действия обусловлен связью с 5 типами стероидных рецепторов: для глюкокортикоидов, минералокортикоидов, эстрогенов, гестагенов и андрогенов. Способность прогестагенов специфически связываться не только с гестагенными, но в той или иной мере и с другими типами стероидных рецепторов определяет особенности их действия.

Контрацептивные и клинические эффекты гормональных препаратов, обусловленные гестагенным компонентом, определяются такими основными параметрами, как биологическая активность; доза, подавляющая овуляцию и секреторную трансформацию эндометрия; аффинитет к стероидным рецепторам; связывание с тестостерон- и эстрадиол-связывающим глобулином.

Основные контрацептивные эффекты гестагенов КОК состоят в следующем:

- замедляется прохождение яйцеклетки в полость матки за счет торможения перистальтики маточных труб;
- нарушается процесс имплантации оплодотворенной яйцеклетки за счет ранней трансформации эндометрия – антиимплантационный эффект;
- замедляется прохождение сперматозоидов в полость матки за счет повышения вязкости цервикальной слизи.

Препаратами выбора для предохранения от нежеланной беременности среди гормональных контрацептивов являются монофазные низкодозированные КОК, содержащие не более 30 мкг эстрогена в сочетании с гестагенами, обладающими антиандрогенной или низкой андрогенной активностью. Именно они в настоящее время являются наиболее оптимальными средствами гормональной контрацепции для сексуально-активных подростков и женщин репродуктивного возраста. К числу их основных преимуществ относятся: высокая контрацептивная надежность, профилактика абортов и внематочной беременности, и, соответственно, снижение материнской смертности. Использование препаратов этой группы обуславливает не только контрацептивные, но также лечебные и профилактические эффекты.

К благоприятным неконтрацептивным эффектам КОК относят такие, как: ослабление симптомов предменструального синдрома и дисменореи, снижение частоты развития ретенционных образований яичника, риска развития железодефицитной анемии, доброкачественных заболеваний молочных желез, миомы матки, рака яичников и эндометрия, постменопаузального остеопороза, воспалительных заболеваний органов малого таза, а также лечебный эффект при дерматопатиях, эндометриозе и некоторых формах бесплодия с нарушением овуляции. Эти благоприятные влияния наиболее присущи монофазным оральным контрацептивам и обнаруживаются уже через 1 год применения, усиливаются по мере продолжительности приема и сохраняются в течение 10–15 лет после прекращения использования.

Согласно литературным данным, большинство исследователей рекомендуют осуществлять индивидуальный подбор контрацептива с учетом фенотипических или генотипических особенностей организма женщины [1, 5, 8, 10, 15, 17]. Однако, как показал многолетний опыт зарубежных исследователей и авторов данной публикации, такой подход к подбору КОК для здоровых пациенток (с контрацептивной целью), не всегда оправдан. Установлено, что у здоровых пациенток с одинаковым морфотипом и фенотипом при назначении контрацептивных средств, аналогичных по составу и по содержанию эстрогенного и гестагенного компонента, побочные эффекты либо вообще не возникают, либо проявляются различными клиническими симптомами.

В последние годы, несмотря на рекомендации ВОЗ, рядом авторов активно обсуждаются вопросы, касающиеся пересмотра назначения КОК на основе изучения фенотипа женщины, и предлагается индивидуальный подход к назначению препаратов гормональной контрацепции в зависимости от функ-

циональных особенностей организма пациентки [1, 4, 7, 13, 16].

Поскольку не существует абсолютно одинаковых женщин, то и стандартные дозы и компоненты КОК для разных пациенток могут быть как физиологическими (комфортно переносимыми), так и избыточными, что обуславливает формирование негативного отклика организма. Именно поэтому персонализированный подход позволяет осуществить выбор КОК непосредственно для конкретной пациентки, тем самым сведя к минимуму побочные эффекты и возникновение возможных осложнений.

Для решения проблемы индивидуального подхода к применению комбинированных оральных контрацептивов в практике врача акушера-гинеколога мы предлагаем при консультировании пациентки учитывать следующие позиции:

1. Возраст.
2. Реализацию репродуктивной функции.
3. Состав КОК.
4. Функциональные особенности (биохимические, иммунологические, физиологические, психологические и др.) организма пациентки, которые наиболее успешно корректируются тем или иным гестагенным компонентом КОК в совокупности с микро- или низкодозированным эстрогенным компонентом.
5. Наличие гинекологической и экстрагенитальной патологии.
6. Критерии приемлемости ВОЗ.

Индивидуальное консультирование пациентки с целью персонального подбора комбинированного орального контрацептива должно быть основано на целенаправленном опросе пациентки (наследственность, перенесенные и сопутствующие гинекологические и экстрагенитальные заболевания) и установлении функциональных особенностей ее организма (обильные, скудные или болезненные менструации, наличие предменструального психоэмоционального напряжения, мастодии, конституциональных, предменструальных или пременопаузальных дерматопатий).

Общий осмотр и гинекологическое исследование должны проводиться с целью исключения онкологической патологии, предраковых и фоновых заболеваний, аномалий развития гениталий, а также для определения возможности использования метода комбинированной оральной контрацепции для данной женщины в соответствии с критериями приемлемости ВОЗ.

Девочкам-подросткам, молодым нерожавшим женщинам, которые впервые начинают принимать гормональные контрацептивы, а также пациенткам в пременопаузальном периоде в первую очередь необходимо рекомендовать КОК с минималь-

ным содержанием этинилэстрадиола (15–20 мкг). Преимущества микродозированных КОК заключаются в снижении риска эстрогенозависимых побочных эффектов (тошнота, задержка жидкости, нагрубание молочных желез, головные боли), отсутствии клинически значимого влияния на свертываемость крови, возможности использовать их, начиная с менархе и вплоть до 50 лет. При появлении побочных эффектов, обусловленных малой дозой эстрогенов в составе контрацептива, рекомендуется переход на низкодозированные прототипы, содержащие 0,03 мг ЭЭ.

Гестагенный компонент современных контрацептивов в основном представлен такими синтетическими прогестинами класса гонанов, как дезогестрел и гестоден, которые отличаются высокоактивными и избирательными гестагенными свойствами за счет наличия в их структуре этинильной группы в 13 положении стероидного кольца. Все гестагены III поколения относятся к препаратам с высоким индексом селективности, характеризуются низкой андрогенной активностью и высокой избирательностью по отношению к прогестероновым рецепторам.

Основными показаниями для назначения дезогестрелсодержащих КОК (Новинет, Регулон) являются: контрацепция, функциональные расстройства менструального цикла, предменструальные и менструальные акне, дисменорея.

Активный метаболит дезогестрела (3-кетодезогестрел) имеет высокое сродство к прогестероновым рецепторам при низкой степени взаимодействия с рецепторами андрогенов, что обеспечивает его выраженную гестагенную селективность. Дезогестрел в комплексе с минимизированной дозой этинилэстрадиола (30 мкг в Регулоне и 20 мкг в Новинете) в составе КОК действует многогранно: через торможение выброса ЛГ гонадотрофами гипофиза, подавление синтеза андрогенов яичников, блокаду активности ферментов конверсии тестостерона в его более активный метаболит. Это свойство обуславливает антиандрогенный эффект препаратов Регулон и Новинет в отношении дериватов кожи, волос и ногтей.

Гестоденсодержащие КОК (Логест, Вендиол, Линдинет 20, Линдинет 30) рекомендуются пациенткам с предменструальной мастопатией и мастодинией, с функциональными нарушениями менструального цикла и дисменореей.

Гестоден является наиболее сильным и избирательным по своему специфическому фармакологическому действию среди современных синтетических гестагенов. Его создание позволило снизить дозу гестагенного компонента до самой низкой величины и разработать такие комбинированные оральные контрацептивы, как Вендиол.

Высокая (100 %) биодоступность гестодена обеспечивает отличный контроль менструального цикла, а также, по сравнению с дезогестрел и норгестиматсодержащими препаратами, способствует снижению числа таких побочных эффектов, как: головная боль, меноррагия, тошнота, рвота, напряжение в молочных железах, повышение аппетита и др. Эти свойства гестоденсодержащих препаратов имеют важное клиническое значение, так как прекращение приема оральных контрацептивов обычно происходит вследствие возникновения вышеперечисленных явлений. Также доказано, что гестоден в комбинации с этинилэстрадиолом в меньшей степени влияет на обмен липидов, чем дезогестрелсодержащие контрацептивы. Поэтому метаболически нейтральные гестоденсодержащие КОК наиболее подходят тучным и склонным к набору веса пациенткам.

Особое место среди комбинированных оральных контрацептивов занимают препараты, в состав которых в качестве гестагенного компонента входят инновационные прогестины с антиандрогенной активностью – дроспиренон и диеногест, которые соединили в себе лучшие групповые качества дериватов прогестерона и 19-норстероидов. Им присуща высокая биодоступность, отсутствие кумуляции в организме, метаболическая нейтральность (хорошая переносимость), умеренная антиандрогенная активность. При этом антиандрогенное действие диеногеста обусловлено преимущественно торможением синтеза андрогенов в яичниках, тогда как дроспиренон действует на рецепторном уровне.

Дроспиренон, синтезированный на основе изменения химической структуры спиролактона, по своим фармакологическим свойствам максимально соответствует эндогенному прогестерону, оказывает гестагенное, антиандрогенное, а также антиминералокортикоидное действие и характеризуется хорошей переносимостью и минимумом побочных реакций.

Комбинированные оральные контрацептивы с дроспиреноном (Ярина, Джесс, Димия, Мидиана, Делсия, Дронис и др.) обладают не только высокой контрацептивной эффективностью (индекс Перля 0,7), но и могут быть рекомендованы пациенткам с такими функциональными особенностями, как:

- симптомы предменструального напряжения (нарушение пищевого поведения, повышение массы тела, головная боль, напряжение и болезненность молочных желез);
- симптомы предменструальной дерматопатии (акне, себорея) и наличие конституционального гирсутизма.

Из указанных выше эффектов дроспиренонсодержащих КОК наиболее важное практическое значение имеют антиандрогенный и антиминерал-

локортикоидный. Первый из них (антиандрогенный) весьма важен для женщин с андрогенизацией, нуждающихся в контрацепции. Антиандрогенная активность дроспиренона обусловлена несколькими механизмами: прямое блокирование андрогенных рецепторов; ингибирование активности 5 α -редуктазы, которая переводит тестостерон в более активный дигидротестостерон; повышение уровня глобулина, связывающего половые стероиды (ГСПС), и отсутствие вытеснения андрогенов из связи с ГСПС.

Второй (антиминералокортикоидный) эффект не менее важен для нормализации функциональной активности минералокортикоидных рецепторов, механизм которой состоит в блокировании связывания эндогенного стероидного гормона альдостерона с этими рецепторами, что способствует уменьшению задержки жидкости в организме. При использовании комбинированных оральных контрацептивов это весьма серьезный аспект, так как эстрогенный компонент КОК способствует удержанию воды в организме.

Сбалансированное действие этинилэстрадиола и дроспиренона в составе КОК на водный обмен способствует стабилизации массы тела или даже ее снижению, а также уменьшает частоту возникновения напряжения молочных желез, отеков и выраженность предменструального синдрома. При этом антиминералокортикоидное действие дроспиренона проявляется дополнительно в ингибировании ренин-ангиотензиновой системы, что особенно благоприятно для женщин, склонных к гипертонии.

Стартовыми КОК с дроспиреноном являются микродозированные (Джесс, Димия, Дронис), содержащие 0,02 мг этинилэстрадиола и 3 мг дроспиренона.

В конце XX был создан новый комбинированный оральный контрацептив, содержащий в качестве гестагенного компонента диеногест, относящийся к группе эстранов (13-метил-гонанов), который обладает высокой антиандрогенной активностью. В отличие от других гонанов, которым присуща противоположная андрогенная активность, диеногест не ингибирует активность цитохрома P450 в микросомах печени и не связывается со специфическими транспортными белками крови - глобулинами, переносящими половые стероиды и глюкокортикоиды. Следовательно, диеногест, объединяя в себе наиболее благоприятные свойства прегнанов и 19-норстероидов, отличается высокой контрацептивной надежностью и переносимостью, не способствует увеличению массы тела благодаря метаболической нейтральности и оказывает благоприятный антиандрогенный эффект при дерматопатиях. Следовательно, диеногестсодержащие КОК

(Жанин, Клайра, Сибилла), отличающиеся высокой антиандрогенной и гестагенной активностью, наиболее подходят пациенткам со следующими функциональными особенностями организма: конституциональные дерматопатии (акне, гирсутизм, себорея), дисменорея.

В современной гинекологической практике все более востребованными становятся контрацептивы, содержащие хлормадинона ацетат (ХМА) – Белара. ХМА является производным 17 α – ацетокси-6-хлор-6,7-дегидропрогестерона и обладает высоким сродством к рецепторам прогестерона, что обеспечивает его значительную прогестагенную активность и выраженное воздействие на эндометрий в сочетании с выраженной антиандрогенной активностью без антиминералокортикоидного действия. Комбинация этого прогестина с этинилэстрадиолом в составе КОК обеспечивает высокую контрацептивную надежность (индекс Перля – 0,04-0,27), отличный косметический и лечебный эффект у пациенток с функциональной и патологической гиперандрогенией за счет снижения абсолютного содержания циркулирующего свободного биологически активного тестостерона крови (в 2-3 раза в течение 6-месячного приема).

Таким образом, индивидуальный (персонализированный) подбор комбинированного орального контрацептива должен быть основан на следующих принципах:

- целенаправленный опрос пациентки (наследственность, реализация репродуктивной функции, перенесенные и сопутствующие гинекологические и экстрагенитальные заболевания);
- общий осмотр и выявление функциональных особенностей (симптомы предменструального напряжения, обильное и болезненное менструальное кровотечение, пременструальные или пременопаузальные дерматопатии, нагрубание молочных желез и мастодинии, нарушение пищевого поведения и предрасположенность к быстрому набору веса, снижение либидо, склонность к образованию функциональных кист яичников);
- гинекологическое исследование (исключение онкологической патологии, предраковых и фоновых заболеваний, аномалий развития гениталий);
- определение категории приемлемости метода комбинированной оральной контрацепции для данной женщины в соответствии с критериями приемлемости ВОЗ;
- выбор конкретного препарата с учетом его свойств и влияния на функциональные особенности женского организма, и, при необходимости, лечебных эффектов;
- консультирование женщины о методе применения КОК.

При правильном подборе КОК длительное его применение не увеличивает риск осложнений. Поэтому при хорошей переносимости и отсутствии кровотечений «прорыва» использовать КОК можно столько лет, сколько необходимо, вплоть до наступления постменопаузы.

Учитывая вышеизложенное, нами была разработана линейка использования КОК «для контрацепции», созданная с учетом функциональных особенностей организма женщины, что позволяет назначать микро- и низкодозированные КОК пациенткам, не имеющим гинекологических и гормонозависимых заболеваний. Для подбора КОК пациенткам с наличием патологии в репродуктивной системе мы по-прежнему рекомендуем гинекологам пользоваться разработанной ранее радиальной линейкой. При необходимости подбора контрацептива для лечения и предохранения от нежеланной беременности врач будет руководствоваться обоими алгоритмами, т.е. осуществлять индивидуальный подбор препарата, основываясь на необходимости лечебных эффектов КОК с учетом функциональных особенностей организма и возраста пациентки.

Таким образом, персонифицированный подход к выбору комбинированных оральных контрацептивов на основе предложенных алгоритмов дает возможность индивидуально подобрать препарат для каждой пациентки и позволяет избежать побочных эффектов применения гормональных препаратов (снижение либидо, задержка жидкости, межменструальные кровянистые выделения и др.), что способствует повышению приверженности женщин к данному методу контрацепции.

ЛИТЕРАТУРА

1. Дубровина, С.О. Комбинированные оральные контрацептивы: преимущества и риски / С.О. Дубровина // Акушерство и гинекология. – 2017. – №9. – С.132–137.
2. Жукова, Н.П. Комбинированные оральные контрацептивы в профилактике аборта и его осложнений у сексуально-активных подростков / Н.П. Жукова, И.М. Арестова, Н.И. Киселева // Вопр. охраны материнства и детства. – 2013. – №21 (1). – С. 34–40.
3. Здравоохранение в Республике Беларусь: офиц. стат. сб. за 2020 г. – Минск: ГУ РНМБ, 2021. – 284 с.
4. Кузнецова И.В. Выбор комбинированной оральной контрацепции для подростков и молодых женщин. Акушерство и гинекология. 2018; 1: 35–40.
5. Медицинские критерии приемлемости для использования методов контрацепции. 5-е изд. Женева: ВОЗ, 2015. –192 с.
6. Оценка эффективности и безопасности контрацептивного препарата, содержащего этинилэстрадиол в комбинации с хлормандиона ацетатом / Н.М. Подзолкова [и соавт.] // Акушерство и гинекология. – 2018. – №1. – С. 83–90.
7. Современные принципы консультирования в контрацепции. Гормональная контрацепция / В.Н. Прилепская, [и соавт.] // Акушерство и гинекология. – 2021. – №3. – С. 17–22.
8. Тихомиров, А.Л. Микродозированная оральная контрацепция с дополнительными возможностями / А.Л. Тихомиров // Лечащий врач. – 2016. – №5. – С. 1–4.
9. Токова, З.З. Статистика современных методов контрацепции в федеральных округах России / З.З.Токова, В.Н. Прилепская, А.С. Гата, А.А. Кузмин // Гинекология. – 2016. – №18 (4). – С. 68–71.
10. Bitzer, J. Endometrial safety of an oral contraceptive containing estradiol valerate and dienogest / J. Bitzer, S. Parke, T. Roemer, M. Serrani // Int. J. Womens Health. – 2011. – №3 – P. 127–132.
11. Brandi, K. An exploration of perceived contraceptive coercion at the time of abortion / K. Brandi, E. Woodhams, K.O. White, P.K. Mehta // Contraception – 2018 – Vol. 97 (4) – P. 329–334;
12. Effective treatment of heavy menstrual bleeding with estradiol valerate and dienogest: a randomized controlled trial/ J. Jensen, [et all.] // Obstet. Gynecol. – 2011. – Vol. 117 (4). – P. 777–787.
13. Induced Abortion in a Population Entitled to Free-of-Charge Long-Acting Reversible Contraception / F. Gyllenberg [et all.] // Obstet. Gynecol. – 2018 – Vol132 (6) – P. 1453–1460;
14. Influence of an oral contraceptive containing drospirenone on insulin sensitivity of healthy women/ A. Cagnacci [et all.] // Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol. – 2014. – Vol. 178. – P. 48–50.
15. Lynn, D.D. The epidemiology of acne vulgaris in late adolescence/ D.D. Lynn, T. Umari, C.A. Dunnick, R.P. Della-valle // Adolesc. Health Med. Ther. – 2016. – №7. – P. 13–25.
16. Predictors of choosing long-acting reversible contraceptive methods when provided free-of-charge - A prospective cohort study in Finland / F. Gyllenberg [et all.] // Contraception – 2020 – Vol.101 (6). – P. 370–375;
17. Sitruk-Ware, R. Characteristics and metabolic effects of estrogen and progestins contained in oral contraceptive pills / R. Sitruk-Ware, A. Nath // Best Pract. Res. Clin. Endocrinol. Metab. – 2013. – Vol. 27 (1). – P. 13–24.

АКТУАЛЬНЫЕ ВОПРОСЫ

ФУНКЦИОНИРОВАНИЕ ШЕЙКИ МАТКИ ВО ВРЕМЯ БЕРЕМЕННОСТИ С ПОЗИЦИИ ЕЕ СТРУКТУРНОЙ ОРГАНИЗАЦИИ

Л.М. Небышинец¹, В.П. Кириленко¹, И.В. Зеленко², Н.А. Козак³, Н.В. Жук⁴

¹ГУО «Белорусская медицинская академия последипломного образования»

²УЗ «Клинический родильный дом Минской области»

³УЗ «Пинский межрайонный родильный дом»

⁴УЗ «Кобринская центральная районная больница»

Реферат: В представленной обзорной статье авторами рассматриваются вопросы ремоделирования шейки матки во время беременности с позиции ее структурной организации. Поскольку преобладающим структурным компонентом шейки матки является соединительная ткань, а не мышечная, как традиционно считалось, очевидно, что свойства именно соединительной ткани определяют специфичность функционирования шейки матки во время беременности. И, следовательно, происходящие во время беременности изменения в шейке матки должны быть объяснены с точки зрения реакции не мышц, а соединительной ткани, в частности, ее составных элементов.

Ключевые слова: беременность, внеклеточный матрикс, ремоделирование шейки матки.

THE FUNCTIONING OF CERVIX DURING PREGNANCY FROM THE PERSPECTIVE OF ITS STRUCTURAL ORGANIZATION

L.M. Nebyshynets¹, V.P. Kirilenko¹, I.V. Zelenko², N.A. Kozak³, N.V. Zhuk⁴

¹State educational institution "Belarusian Medical Academy of Post-Graduate Education"

²Health care institution "Clinical Maternity Hospital of Minsk Region"

³Health care institution "Pinsk Interdistrict Maternity Hospital"

⁴Health care institution "Kobrin Central District Hospital"

Abstract: In the presented review article the authors consider the issues of remodeling of cervix during pregnancy from the perspective of its structural organization. Since the predominant structural component of cervix is connective tissue and not muscle as traditionally thought, it is obvious that it is the properties of connective tissue that determine the specificity of the functioning of cervix during pregnancy. And therefore the changes occurring during pregnancy in cervix should be explained in terms of the reaction not of muscles but of connective tissue in particular its constituent elements.

Key words: pregnancy, extracellular matrix, cervical remodeling.

ВВЕДЕНИЕ

Фундаментальная проблема физиологии беременности заключается в том, чтобы понять, как функционирует шейка матки на анатомическом, механическом и физиологическом уровнях, для того чтобы, с одной стороны, способствовать сохранению, вынашиванию беременности, а с другой стороны, претерпевать при этом на протяжении всей беременности многочисленные

биохимические и функциональные изменения для «созревания» к родам и обеспечения физиологического течения родового процесса [1].

В клинической практике врачи акушеры-гинекологи используют такие термины, как «размягчение», «укорочение», «созревание» и «проходимость цервикального канала» для описания изменений шейки матки, возникающих во время беременности и перед родами. В совокупности все эти изменения называются ремоделированием шейки матки, и они

в полной мере относятся как к внутренним изменениям свойств цервикальной ткани, так и к возникающим в результате этого анатомическим изменениям органа [2, 3].

В 1947 году Danfort D.N. были представлены доказательства того, что преобладающим структурным компонентом шейки матки является соединительная ткань [4], в состав которой входят различные клеточные элементы и внеклеточный матрикс (ВМ). Клетки являются представителями различных дифференцированных, среди которых ведущими являются мезенхимные: фибробласты, макрофаги (гистиоциты), тучные клетки (лаброциты); другие виды клеток – гранулоциты, лимфоциты и плазмоциты проникают в соединительную ткань из крови. ВМ или межклеточное вещество занимает основной объем ткани и состоит из волокнистых структур и основного вещества – аморфного компонента, в который погружены клетки и волокна [5].

Целью обзора является обобщение имеющихся на сегодняшний день данных об участии компонентов внеклеточного матрикса соединительной ткани шейки матки в ее ремоделировании во время беременности.

На современном этапе установлено, что шейка матки интенсивно ремоделируется на протяжении всей беременности, чтобы обеспечить достаточное раскрытие маточного зева в процессе родов без травматических повреждений. Фактически, шейка матки выступает в качестве «метаболически активного органа». Ее ремоделирование во время беременности, родов и в послеродовом периоде представляет собой единый прогрессивный процесс, который можно условно разделить на четыре перекрывающиеся фазы: размягчение, «созревание», раскрытие/роды и послеродовое восстановление [2, 3].

Вместе с тем, возникают определенные терминологические накладки, поскольку «созревание» шейки матки, происходящее перед родами, включает наряду с ее укорочением также и заметное размягчение, происходящее в том числе и на протяжении беременности. Дабы предупредить дальнейшую путаницу в рамках данного обзора, понятие «размягчение» шейки матки будет относиться к медленно происходящему на протяжении беременности ремоделированию внеклеточного матрикса шейки матки до ее укорочения и раскрытия – процессу, который связан с изменениями биохимического состава и биомеханических свойств ткани, из которой состоит шейка матки. И наоборот, к «созреванию» шейки матки будем относить изменения в шейке матки как несущей структуре, что клинически определяется повышением количества баллов по Бишопу [6], увеличением проходимости цервикального канала, отражающим потерю способности шейки матки оставаться «за-

крытой». Кроме этого, размягчение цервикальной ткани, вероятно, связано с локальным ремоделированием внеклеточного матрикса клетками, являющимися мезенхимными производными, «родными» для стромы шейки матки (фибробласты, миофибробласты, эпителиальные клетки) [3]. И напротив, как известно, «созревание» шейки матки связано с миграцией лейкоцитов в строму шейки матки и высвобождением медиаторов воспаления [7]. Таким образом, размягчение цервикальной ткани рассматривается как изменение биомеханического состава и свойств ткани, в то время как «созревание» шейки матки является более сложным, поскольку оно представляет собой потерю функциональной структуры шейки матки и, следовательно, включает не только размягчение ткани, но и изменение формы шейки матки (т.е. укорочение, раскрытие, сглаживание). Как и любое проявление «структурной несостоятельности», созревание шейки матки происходит из-за сочетания действующей на нее сторонней нагрузки (растущая матка, внутриматочное давление, адгезия плодных оболочек, сокращения матки), изменений геометрии шейки матки (анатомия шейки матки, т.е. ее длина) и свойств цервикальной ткани. Важно подчеркнуть, что из-за сложности этих взаимодействий относительный вклад размягчения тканей в «несостоятельность» шейки матки и явная связь между «несостоятельностью» и неблагоприятным исходом беременности изучены недостаточно [8].

Вместе с тем очевидно, что выяснение молекулярных механизмов, которые облегчают все фазы ремоделирования шейки матки, имеет решающее значение для понимания процесса физиологических родов и выявления различных отклонений, приводящих, в частности, к преждевременным родам, являющимся важной причиной перинатальной заболеваемости [9, 10].

Модели на мышах демонстрируют четкое разделение между ранней фазой ремоделирования, которая начинается вскоре после зачатия и продолжается до родов (размягчение шейки матки), и более поздней фазой, близкой к родам, которая включает быстрое, заметное размягчение и укорочение («созревание» шейки матки) [9, 11, 12]. Физиологическое размягчение шейки матки крыс было впервые описано в 1959 году. Авторами было отмечено, что растяжимость ткани шейки матки у крыс резко увеличивалась, начиная с середины беременности – между 11 и 12 днями [13]. Были высказаны предположения, что изменениям податливости тканей во время размягчения способствуют изменения состава/структуры внеклеточного матрикса шейки матки у людей и крыс [2, 4, 10]. Данные предположения подтверждаются, к примеру, тем фактом, что цервикальная

недостаточность встречается чаще у женщин с врожденными дефектами синтеза/сборки коллагена и эластина (например, при наличии синдромов Элерса-Данло и Марфана) [14, 15]. Кроме этого, было показано, что дефицит белка внеклеточного матрикса, тромбоспондина 2, у мышей приводит к изменению морфологии коллагеновых фибрилл и преждевременному размягчению шейки матки [16].

Процесс ремоделирования шейки матки при человеческой беременности изучен еще недостаточно хорошо. Как и у мышей, размягчение шейки матки при беременности у людей начинается рано, и этот факт использовался для выявления беременности малого срока в 19 веке: в 1895 г. Гегар впервые описал «размягчение» нижнего сегмента матки на 4-6 неделе беременности, что впоследствии вошло как признак Гегара, и долгое время его использовали для клинической диагностики беременности, пока не был открыт хорионический гонадотропин человека [17]. Способность шейки матки размягчаться, оставаясь при этом устойчивой к действующим на нее сторонним силам, требует работы двойных механизмов, при которых происходит изменение геометрии (размера) и плотности шейки матки наряду с сохранением ее прочности [18].

Недавно проведенные исследования по изучению биомеханических свойств тканей дистального отдела шейки матки *in vivo* методом аспирации подтверждают определяемое клинически раннее прогрессирующее размягчение шейки матки [19, 20]. Начиная с середины физиологической беременности, шейка матки у беременных женщин начинает незначительно укорачиваться, что и подтверждается определением длины шейки матки при ультразвуковом исследовании [21]. Кроме того, была установлена четкая взаимосвязь между размягчением шейки матки и состоянием и составом ее ВМ; в частности, по данным House и соавт. размягчение и укорочение шейки матки связаны с ремоделированием ВМ [8].

Вместе с тем, на современном этапе клиническая оценка размягчения шейки матки проводится полностью субъективно; врачи-акушеры-гинекологи описывают шейку матки как «плотную», «размягченную» и «мягкую» [6]. Усугубляя ситуацию, они часто используют термины «размягчение», «созревание» и «ремоделирование» как взаимозаменяемые. Эта неточность затрудняет способность врача-специалиста эффективно описывать клинические результаты пациента другому клиницисту, не говоря уже о ком-то, не относящемся к акушерской профессии. К примеру, для инженера мягкость ткани – это свойство материала, которое может быть определено с помощью соответствующих определяющих уравнений, а укорочение – это определяемая деформация ткани. К сожалению, в настоящее время

у врачей акушеров-гинекологов нет эффективных средств, позволяющих адаптировать техническое определение свойств материала к клинической ситуации, что затрудняет поиск специфических маркеров возможных патологических процессов, в частности, патологических изменений свойств цервикальной ткани или анатомических особенностей [22, 23].

БИОХИМИЧЕСКИЕ СОСТАВЛЯЮЩИЕ, ОПРЕДЕЛЯЮЩИЕ СВОЙСТВА ЦЕРВИКАЛЬНОЙ ТКАНИ

Как уже упоминалось ранее, в 1947 г. были представлены доказательства того, что основной структурой шейки матки человека является соединительная ткань, а не мышечная, как считалось традиционно. Гистологические исследования показывают, что 85–90 % стромы шейки матки состоит из волокнистой соединительной ткани [4]. Гладкие мышцы составляют до 10 % шейки матки, хотя количество гладкомышечных элементов, по видимому, увеличивается при несостоятельности шейки матки [24]. Прочность соединительнотканной стромы обусловлена волокнистыми структурами ВМ, их пассивная биомеханическая прочность существенно выше, чем вклад, вносимый сократительной активностью гладкомышечных элементов [25]. Основными составляющими ВМ шейки матки являются вода, коллаген, протеогликаны, гиалуроновая кислота и эластин [5]. Таким образом, именно они представляют интерес, особенно в отношении биомеханических свойств цервикальной ткани.

ВОДА КАК ПРЕОБРАЗОВАТЕЛЬ СВОЙСТВ ЦЕРВИКАЛЬНОЙ ТКАНИ

Шейка матки представляет собой гидратированную мягкую ткань. Небеременная шейка матки и шейка матки в первом триместре беременности на 75–80 % состоит из воды, этот показатель к третьему триместру увеличивается еще на 5 % [26, 27]. Гидратация тканей влияет на механические свойства шейки матки, поскольку считается, что перемещение интерстициальной жидкости управляет кратковременными неравновесными свойствами мягких тканей. Перемещение интерстициальной жидкости происходит в соответствии с градиентами давления внутри ткани и участвует в формировании краткосрочной ответной реакции на деформацию. Например, при ограниченном сжатии ткани небеременной шейки матки в эксперименте пиковое напряжение во время скачка нагрузки было на порядок выше, чем равновесное напряжение после периода расслабления. Напротив, ткань беременной шейки матки демонстрировала пиковые

напряжения, аналогичные равновесным напряжениям, что соответствует менее организованной морфологии цервикальной ткани во время беременности, что, в свою очередь, может быть связано с более высокой водопроницаемостью [28]. Более тонкие эффекты гидратации ткани связаны с влиянием объемного набухания на механическую реакцию коллагеновой сети: House, M.B. и соавт. обнаружили, что изменение уровня гидратации цервикальной ткани существенно изменяло ее ригидность [7].

КОЛЛАГЕН И ЕГО РОЛЬ В БИОМЕХАНИЧЕСКИХ СВОЙСТВАХ ШЕЙКИ МАТКИ

«Прочность» внеклеточного вещества цервикальной ткани определяется содержанием и организацией его коллагеновых волокон. Коллаген составляет не менее 54–77 % сухого веса ткани небеременной шейки матки. Волокна коллагена 1 и 3 типов являются первичными коллагенами шейки матки [29], и генетический полиморфизм коллагена 1 типа связывают с семейной истмико-цервикальной недостаточностью [30]. Молекула коллагена состоит из 3 полипептидных цепей, скрученных в плотную тройную спираль. Цепи демонстрируют характерную триплетную последовательность (Gly-X-Y), в которой глицин требуется в каждом третьем остатке для обеспечения плотной упаковки 3-х цепей. Часто пролин находится в положении X, а 4-гидроксипролин в положении Y. Гидроксипролин важен для стабильности спирали коллагена и встречается в мизерных количествах еще в нескольких других белках. В связи с этим измерение гидроксипролина является общепринятым методом определения именно коллагена. Молекула коллагена секретируется из клетки в форме предшественника (проколлагена), где ее концевые проколлагеновые пептиды подвергаются протеолитической обработке специфическими протеазами с образованием зрелой молекулы коллагена. Во внеклеточном пространстве молекулы коллагена фибриллярного типа самоорганизуются вдоль спиральной оси в шахматном порядке, образуя поперечнополосатую коллагеновую фибриллу. Дальнейшая стабилизация фибрилл происходит за счет межмолекулярных и внутримолекулярных поперечных связей, катализируемых лизилоксидазой, а поперечные связи коллагена необходимы для нормальных механических свойств внеклеточного матрикса [31, 32].

Таким образом, расположение коллагеновых фибрилл в соединительной ткани в значительной степени определяет ее механические свойства и,

следовательно, то, как она выполняет свою биологическую функцию.

Коллагеновые фибриллы обеспечивают прочность на растяжение вдоль направлений, в которых они ориентированы. Степень выпрямления коллагеновых фибрилл вдоль оси нагрузки контролирует растяжимость ткани [33]; например, коллагеновые волокна в сухожилии не переплетаются и в покое имеют гофрированные очертания, будучи уложены «со слабиной», а не «внатяг», при растяжении коллагеновые волокна вначале распрямляются, а затем могут удлиняться (без разрыва), но не более чем на 10–20 %, ограничивая растяжение тканей. В то время как коллагеновые волокна в *ligamentum flavum* позвоночника образуют неупорядоченную сеть в состоянии покоя, однако по мере натяжения связки волокна выпрямляются вдоль оси нагрузки, обеспечивая жесткость ткани при растяжении более 50 % [34]. При этом, однако, долгое время не было предпринято никаких попыток описать ориентацию коллагеновых фибрилл в соединительной ткани шейки матки и, таким образом, связать структуру с ее механической функцией.

Ориентация коллагеновых волокон в соединительнотканном матриксе шейки матки не является произвольной. С помощью рентгенологических исследований цервикальной ткани вне беременности была продемонстрирована предпочтительная ориентация фибрилл в соответствии с анатомическим расположением [35]. Анизотропия коллагеновых волокон в ткани шейки матки у небеременных также была отмечена при применении метода диффузионной тензорной визуализации: было показано наличие внешнего циркулярного и внутреннего продольного слоев [36]. Качественные сравнения тканей шейки матки у беременных женщин и вне беременности с помощью метода поляризационной микроскопии также продемонстрировали преимущественное выравнивание наружных коллагеновых волокон по окружности.

Коллагеновые фибриллы могут укреплять ткань только тогда, когда они растягиваются приложенной силой, так что волокна будут наиболее прочными, когда они ориентированы вдоль направлений, в которых развиваются растяжимые деформации. Очевидно, что коллагеновые фибриллы в шейке матки расположены таким образом, чтобы обеспечить ее прочность как вдоль, так и по окружности. Продольные фибриллы обеспечат сопротивление отрыву шейки матки от тела матки, а круговые фибриллы будут ограничивать степень расширения канала, подобно обручам вокруг бочки. Постепенный переход между зонами к предпочтительной ориентации фибрилл предотвращает

любые нарушения механических свойств, которые могут привести к механическому разрушению ткани. С точки зрения механики шейка матки хорошо приспособлена для того, чтобы «удерживать» плод внутри матки и противостоять силам, которые могут быть на нее направлены по мере развития беременности. Поскольку коллагеновые волокна являются жесткими и сопротивляются растяжению, перестройка этих волокон во время беременности, еще до начала родов, крайне необходима для обеспечения раскрытия шейки матки в процессе родоразрешения [8, 9].

На сегодняшний день существует ряд данных об изменениях, происходящих в коллагеновой структуре шейки матки во время беременности и перед родами. Так, по мнению Данфорт и соавт., часть коллагеновых волокон перед родами разрушается, но, кроме этого, дополнительно к изменению концентрации коллагена, оставшиеся волокна становятся «ослабленными и рассеянными» [1, 4]. Аналогичные изменения были описаны Брайантом и соавт. в 1968 г. у крыс и Парри и Элвудом в 1981 г. у овец; по их описанию коллагеновые волокна, которые первоначально описывались как «плотно упакованные» в небеременной шейке матки, становились более рассеянными и дезорганизованными. Эти качественные изменения в организации коллагеновых волокон можно сопоставить со значительными изменениями механических свойств шейки матки, наблюдаемыми перед родами. Усилие, необходимое для растяжения цервикальной ткани, и ее плотность уменьшаются примерно на порядок в течение последней половины беременности у крыс, а тенденция ткани к растяжению при длительной нагрузке заметно возрастает при родах [13]. Аналогичные изменения наблюдаются и в шейке матки женщин [37]. В 2004 г. была описана дезорганизация коллагеновой сети в цервикальной ткани беременных женщин [38]. По данным Iwahashi и соавт. иммунофлуоресцентное окрашивание для выявления коллагена 1-го типа продемонстрировало наличие плотного сигнала в I триместре беременности по сравнению с диффузным сигналом в III триместре [39]. Этими же авторами сообщалось об относительном снижении экспрессии гена коллагена 1 типа в третьем триместре беременности, хотя другие исследователи сообщали о стабильной экспрессии гена коллагена на протяжении всего периода гестации [8].

Созревание шейки матки и повышение способности к растяжению у крыс коррелируют с уменьшением доли организованного коллагена: к 18-21 дням беременности коллагеновые волокна выглядят как фрагментированная волокнистая сеть, которая тоньше, чем волокна на ранних сроках беременности [40]. При этом изучение свойств цервикальной

ткани с построением кривой «нагрузка-деформация» указывает на увеличение ее прочности на этой стадии беременности. Наблюдаемая неспособность фибрилл собираться в параллельную волокнистую коллагеновую структуру с параллельным повышением прочности ткани кажется парадоксальной [40]. В биомеханических терминах «прочность» противоположна «податливости». Вполне вероятно, что перестроенные, не имеющие аналогов коллагеновые волокна укрепляют стенку шейки матки таким же образом, как стальные арматурные стержни, размещенные многомерным образом в бетонном цилиндре, укрепляют этот бетонный цилиндр (в отличие от размещения одномерным способом параллельно одной оси). По-видимому, существует двойной биомеханический механизм, посредством которого увеличение прочности ткани помогает сохранить шейку матки закрытой, а увеличение ее объема за счет ремоделирования и клеточной гиперплазии повышает эластичность, что сопровождается увеличением мягкости ткани [18].

Особенностью послеродовых образцов цервикальной ткани у женщин является их значительная васкуляризация, а также диссоциация коллагеновых волокон на отдельные фибриллярные компоненты: волокна в этих образцах проходят в разных направлениях и дают ответвления меньшего диаметра, чем главный ствол. В некоторых областях формируется достаточно сложное разветвление, позволяющее предположить совершенно случайную ориентацию волокон. Коллагеновые волокна в небеременной шейке матки тоже дают ответвления, но они более толстые, и разветвление является менее заметным, поскольку волокна имеют тенденцию проходить параллельно друг другу. В связи с этим, обнаружение чрезмерного ветвления и более тонкой природы коллагеновых волокон после сглаживания и раскрытия шейки матки подтверждает вероятность их диссоциации, о которой упоминалось выше [1].

Размягчение цервикальной ткани связано с дезорганизацией коллагеновой сети – процессом, характеризующимся повышенной растворимостью коллагена и снижением его концентрации [41]. В лабораторных условиях количественное определение концентрации гидроксипролина, образующегося в результате распада коллагена в тканях, осуществляется после гидролиза молекулы коллагена до составляющих аминокислот [42]. «Молодой» коллаген характеризуется меньшим количеством поперечных связей и повышенной растворимостью. «Зрелый» коллаген характеризуется более стабильными поперечными связями и сниженной растворимостью. Во время беременности растворимость коллагена повышается уже в 10 недель беременности, в третьем

триместре 80–90 % коллагена шейки матки является растворимым, а концентрация коллагена падает почти на 50 % по сравнению со значениями у небеременных [43]. При параллельных исследованиях биомеханических и биохимических свойств повышенная растворимость коллагена наиболее сильно коррелирует с размягчением шейки матки у людей [27, 28] и у мышей [3]. Кроме этого, повышенная растворимость коллагена коррелирует с более короткой продолжительностью родов [44] и развитием истмико-цервикальной недостаточности [45]. Морфологические исследования с использованием различных методов визуализации подкрепляют биохимические данные о дезорганизации коллагеновой сети во время размягчения шейки матки. Согласно данным Ульдбьерга и соавт. (1983) во время родов наблюдается заметное увеличение коллагенолитической активности, а Кляйсл и соавт. (1978) показали значительное уменьшение неповрежденных коллагеновых цепей [35].

Таким образом, дезорганизация коллагена является важным этапом размягчения шейки матки. Вместе с тем, на организацию коллагеновой сети в составе соединительнотканного матрикса шейки матки влияет не только самосборка коллагена во внеклеточном матриксе, но и другие компоненты межклеточного вещества: гликозаминогликаны, протеоглики, гиалуроновая кислота [46].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Ткань шейки матки должна рассматриваться как композиционный материал, в котором важна как ориентация коллагеновых фибрилл, так и состояние окружающего их межклеточного вещества: при этом ориентация коллагеновых фибрилл определяет направления, в которых цервикальная ткань может наилучшим образом выдерживать растягивающее напряжение, а концентрации коллагена, воды и других компонентов внеклеточного матрикса определяют биомеханические свойства шейки матки.

ЛИТЕРАТУРА

1. Danforth, D.N. (1960). Connective tissue changes incident to cervical effacement/D.N. Danforth, J.C. Buckingham, J.W. Roddick// *Am. J. Obstet. Gynec.* – 1960. – Vol. 80, No. 5. – P. 939–945. doi:10.1016/0002-9378(60)90472-5.
2. Leppert, P.C. 1995 Anatomy and Physiology of Cervical Ripening/P.C. Leppert// *Clinical Obstetrics and Gynecology*. – 1995. – Vol. 38. – P. 267–279.
3. Read, C.P. Cervical remodeling during pregnancy and parturition: molecular characterization of the softening phase in mice/C.P. Read [et al.] // *Reproduction*. – 2007. – No. 134 (2). P. 327–340. doi:10.1530/rep-07-0032.
4. Danfort, D.N. The fibrous nature of human cervix and its relation to the isthmic segment in gravid and nongravid uteri/D.N. Danfort// *Am. J. Obstet. Gynec.* – 1947. – Vol. 53, No. 4. – P. 541–560.
5. Серов, В.В. Соединительная ткань: (функциональная морфология и общ. патология)/В.В. Серов, А.Б. Шехтер. – М.: Медицина, 1981. – 312 с.
6. Bishop, E.H. Pelvic scoring for elective induction/E.H. Bishop// *Obstet. Gynecol.* – 1964. – Vol. 24. – P. 266–268.
7. Junqueira, L.C. Morphologic and histochemical evidence for the occurrence of collagenolysis and for the role of neutrophilic polymorphonuclear leukocytes during cervical dilation/L.C. Junqueira [et al.]// *Am. J. Obstet. Gynecol.* – 1980. – Vol. 138. – P. 273–281.
8. House, M. Relationships between mechanical properties and extracellular matrix constituents of the cervical stroma during pregnancy/M. House, D. Kaplan, S. Socrate// *Semin. Perinatol.* – 2009. – Vol. 33. – P. 300–307.
9. Word, R.A. Dynamics of cervical remodeling during pregnancy and parturition: mechanisms and current concepts/R.A. Word [et al.]// *Semin. Reprod. Med.* – 2007. – Vol. 25 (1). – P. 69–79. doi: 10.1055/s-2006-956777.
10. Liggins, G.C. Ripening of the cervix/G.C. Liggins// *Seminars in Perinatology* – 1978. – Vol. 2. – P. 261–271.
11. Akgul, Y. Dynamic changes in cervical glycosaminoglycan composition during normal pregnancy and preterm birth/Y. Akgul [et al.]// *Endocrinology*. – 2012. – Vol. 153. – P. 3493–3503.
12. Holt, R. The molecular mechanisms of cervical ripening differ between term and preterm birth/R. Holt [et al.]// *Endocrinology*. – 2011. – Vol. 152. – P. 1036–1046.
13. Harkness, M.L.R. Changes in the physical properties of the uterine cervix of the rat during pregnancy/M.L.R. Harkness, R.D. Harkness// *Physiol.* – 1959. – Vol. 148. – P. 524–547. Doi: 10.1113/jphysiol.1959.sp006304.
14. Paternoster, D.M. Obstetric complications in Marfan's syndrome pregnancy/D.M. Paternoster [et al.]// *Minerva Ginecologica*. – 1998. – Vol. 50. – P. 441–443.
15. Rahman, J. Obstetric and gynecologic complications in women with Marfan syndrome/J. Rahman [et al.]// *Journal of Reproductive Medicine*. – 2003. – Vol. 48. – P. 723–728.
16. Kokenyesi, R. Thrombospondin 2 deficiency in pregnant mice results in premature softening of the uterine cervix/R. Kokenyesi [et al.]// *Biology of Reproduction*. – 2004. – Vol. 70. – P. 385–390.
17. Hegar, A.E.L. Diagnose der frühesten Schwangerschaftsperiode/F.E.L. Hegar// *Deutsche Medizinische Wochenschrift*. – 1895. – Vol. 21. – P. 565–567.
18. Drzewiecki, G. A dual mechanism of biomechanical change in rat cervix in gestation and postpartum: applied vascular mechanics/G. Drzewiecki [et al.]// *Cardiovascular Engineering*. – 2005. – Vol. 5. – P. 187–193.
19. Badir, S. A novel procedure for the mechanical characterization of the uterine cervix during pregnancy/S. Badir, M. Bajka,

- E. Mazza//J. Mech. Behav. Biomed. Mater. – 2012. – Vol. 27. – P. 13-153. DOI: 10.1016/j.jmbbm.2012.11.020.
20. Parra-Saavedra, M. Prediction of preterm birth using the cervical consistency index/M. Parra-Saavedra [et al.]//Ultrasound. Obstet. Gynecol. – 2011. – Vol. 38. – P. 44–51.
21. Iams, J.D. The length of the cervix and the risk of spontaneous premature delivery. National Institute of Child Health and Human Development Maternal Fetal Medicine Unit Network/J.D. Iams [et al.]//N. Engl. J. Med. – 1996. – Vol. 334. – P. 567–572.
22. Fernandez, M. Investigating the mechanical function of the cervix during pregnancy using finite element models derived from high resolution 3D MRI/M. Fernandez [et al.]//Comput. Methods Biomech. Biomed. Eng., in press
23. Myers, K.M. The mechanical role of the cervix in pregnancy/Myers K.M. [et al.]//Journal of Biomechanics. – 2015. – Vol. 48 (9). – P. 1511–1523. doi.org/ 10.1016/j.jbiomech.2015.02.065i.
24. Buckingham, J.C. Collagen-muscle ratio in clinically normal and clinically incompetent cervixes/J.C. Buckingham, R.A. Jr. Buethe, D.N. Danforth//Am. J. Obstet. Gynecol. – 1965. – Vol. 91. – P. 232–237.
25. Petersen, L.K. In vitro analysis of muscular contractile ability and passive biomechanical properties of uterine cervical samples from nonpregnant women/L.K. Petersen [et al.]//Obstet. Gynecol. – 1991. – Vol. 77. – P. 772–776.
26. Rechberger, T. Connective tissue changes in the cervix during normal pregnancy and pregnancy complicated by cervical incompetence/T. Rechberger, N. Uldbjerg, H. Oxlund//Obstet. Gynecol. – 1988. – Vol. 71. – P. 563–567.
27. Myers, K. Changes in the biochemical constituents and morphologic appearance of the human cervical stroma during pregnancy/Myers K.M. [et al.]//Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol. – 2009. – Vol. 144. – P. 82–89.
28. Myers, K. Mechanical and biochemical properties of human cervical tissue/K.M. Myers [et al.]//Acta Biomater. – 2008. – Vol. 4. – P. 104–116.
29. Minamoto, T, Arai K, Hirakawa S, et al: Immunohistochemical studies on collagen types in the uterine cervix in pregnant and nonpregnant states/T. Minamoto [et al.]//Am. J. Obstet. Gynecol. – 1987. – Vol. 156. – P. 138–144.
30. Warren, J.E. Collagen 1Alpha1 and transforming growth factor-beta polymorphisms in women with cervical insufficiency/J.E. Warren [et al.]//Obstet. Gynecol. – 2007. – Vol. 110. – P. 619–624.
31. Linsenmayer, T.F. Cell Biology of the Extracellular Matrix (ed 2)/T.F. Linsenmayer//New York, NY, Plenum Press. – 1991. – P. 7–44.
32. Kadler, K.E. Collagen fibril formation / K.E. Kadler [et al.] //Biochem. J. – 1996. – Vol. 316. – P. 1–11.
33. Minns, R.J. The role of the fibrous components and ground substance in the mechanical properties of biological tissues/R.J. Minns, P.D. Soden, D.S. Jackson, D.S.//J. Biomech. – 1973. – Vol. 6. – P. 153–165.
34. Nachemson, A.L. Some mechanical properties of the third human lumbar interiaminar ligament (ligamentum flavum)./A.L. Nachemson, J.H. Evans//Biomech. – 1968. – Vol. 1. – P. 211–220.
35. Aspden, R.M. Collagen Organisation in the Cervix and its Relation to Mechanical Function/R.M. Aspdde//Collagen and Related Research. – 1988. – Vol. 8 (2). – P.103–112. doi:10.1016/s0174-173x(88)80022-0.
36. Weiss, S., Jaermann T, Schmid P, et al: Three-dimensional fiber architecture of the nonpregnant human uterus determined ex vivo using magnetic resonance diffusion tensor imaging/S. Weiss [et al.]//Anat. Rec. A Discov. Mol. Cell. Evol. Biol. – 2006. – Vol. 288. – P. 84–90.
37. Conrad, J. T. Reduction of the stretch modulus of human cervical tissue by prostaglandin E2 / J.T. Conrad, K. Ueland // Am. J. Obstet. Gynec. – 1976. – Vol. – 126. – P. 218–223.
38. Chahine, N.O. Anisotropic strain-dependent material properties of bovine articular cartilage in the transitional range from tension to compression/N. O. Chahine [et al.] //J. Biomech. – 2004. – Vol. 37. – P. 1251–1261.
39. Iwahashi, M. Decreased type I collagen expression in human uterine cervix during pregnancy/M. Iwahashi [et al.] [et al.]//J. Clin. Endocrinol. Metab. – 2003. – Vol. 88. – P. 2231–2235.
40. Yu, S.Y. Collagen changes in rat cervix in pregnancy. Polarized light microscopical and electron microscopic studies /S.Y. Yu [et al.]//Proc. Soc. Exp. Biol. Med. – 1995. – Vol. 209. – P. 360–368.
41. Miller, E.J. Preparation and characterization of the different types of collagen/E.J. Miller, R.K. Rhodes//Methods Enzymol. – 1982. – Vol. 82 (Pt A). – P. 33–64.
42. Woessner, J.F. Determination of hydroxyproline in connective tissues. In Hall DA (ed)/J.F. Woessner// Methodology of Connective Tissue Research. Oxford, UK, Joynson-Bravvers Ltd, 1976. – P. 227–233.
43. Uldbjerg, N. Ripening of the human uterine cervix related to changes in collagen, glycosaminoglycans, and collagenolytic activity/N. Uldbjerg [et al.]//Am. J. Obstet. Gynecol. – Vol. 147. – P. 662–666.
44. Ekman, G. Cervical collagen: an important regulator of cervical function in term labor/G. Ekman [et al.]//Obstet. Gynecol. – 1986. – Vol. 67. – P. 633–636.
45. Rechberger, T. Connective tissue changes in the cervix during normal pregnancy and pregnancy complicated by cervical incompetence/T. Rechberger, N. Uldbjerg, H. Oxlund//Obstet. Gynecol. – 1988. – Vol. 71. – P. 563–567.
46. Кириленко, В.П. Биохимические преобразования соединительной ткани шейки матки как фактор инициации прерывания беременности / В.П. Кириленко, Л.М. Небышинец//Медицинские новости. – 2020. – №3. – С. 13–20.

АКТУАЛЬНЫЕ ВОПРОСЫ

СИНДРОМ АМНИОТИЧЕСКИХ ПЕРЕТЯЖЕК (Обзор литературы, клинический случай)

О.И. Прусакова¹, Н.П. Жукова¹, Н.С. Дейкало¹, Н.В. Завистовская², С.А. Гневко³

¹УО «Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет»

²УЗ «Витебский областной диагностический центр»

³УЗ «Филиал №2 ГУЗ «ВГЦП» городская поликлиника №2»

Реферат: В статье представлен обзор литературы по синдрому амниотических перетяжек. В статье рассмотрен опыт работы врачей ультразвуковой диагностики, генетиков, акушеров-гинекологов, педиатров, хирургов в диагностике и лечении данной патологии. Описан клинический случай антенатальной гибели плода с синдромом амниотических перетяжек.

Ключевые слова: синдром амниотических перетяжек, пороки развития плода.

AMNIOTIC BAND SYNDROME (Literature review, clinical case)

O.I. Prusakova¹, N.P. Zhukova¹, N.S. Deykala¹, N.V. Zavistouskaya², S.A. Hneuka³

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

²Health Care Institution "Vitebsk Regional Diagnostic Center"

³Health Care Institution "Branch № 2 State Health Care Institution "Vitebsk City Central Polyclinic" City Polyclinic № 2"

Abstract: The article presents literature review on amniotic band syndrome. An experience of ultrasound diagnostics doctors, geneticists, obstetricians and gynecologists, pediatricians, surgeons in diagnostics and treatment of this particular abnormality is considered. Clinical case of antenatal fetal death with amniotic band syndrome is described.

Key words: amniotic band syndrome, fetal malformations.

Амниотические перетяжки (амниотические сращения, тяжи Симонара) (АП) – это аномалия развития амниона, при которой в амниотической полости образуются тканевые тяжи. Проходя через амниотическую полость, АП могут связывать между собой отдельные участки плаценты, пуповины и (или) тела плода [1, 4, 5].

Синонимы: ADAM-комплекс (*amniotic deformities, adhesion* – амниотические деформации, сращения и пороки), секвенция амниотических тяжей, комплекс амниотических дизрупций, кольцевидные борозды, врожденные ампутации, врожденные констрикционные тяжи, тяжи Стритера (Streeter), поперечные терминальные дефекты конечностей, тяжи аберрантной ткани, амниохориальные мезобластические соединительнотканые тяжи и амниотические перетяжки.

В 1685 г. французский акушер Portal описал комплекс [12], состоящий из адгезии амниона (сращения стенок амниона), деформации, ампутации и мутилиции (самопроизвольного отторжения некротизиро-

ванных частей тела или органа) плода. Следующие сообщения о феномене АП описаны в 1832 году английским акушером Montgomery [2]. Доказательства амниогенной природы АП были представлены бельгийским гинекологом P. J. C. Simonart (1817–1847) в 1846 г. Поэтому, нередко АП называют амниотическими нитями, сращениями, спайками или тяжами Симонара. В России первое сообщение об ампутации конечности плода, произошедшей в период внутриматочного развития и вызванной АП, было сделано в 1834 г. П. А. Загорским (из Ю. В. Гулькевича с соавт. – [2]). И только в 1965 г. английский исследователь Torpin [16] впервые продемонстрировал плаценту и плодные оболочки, имеющие АП – множественные фиброзные нити, которые располагались на стенках амниона или свободно плавали в амниотической полости.

В 1974 г. Hermann и Opitz предложили акроним ADAM (*amniotic deformity, adhesion, and mutilation*) для комплекса аномалий, развивающихся вследствие сочетанного влияния эндогенных (дефекты зароды-

шевых клеток, сосудистые нарушения и аномалии морфогенеза в процессе гастрюляции) и экзогенных (наличия амниотических тяжей) факторов.

Частота распространенности заболевания значительно варьирует по данным различных исследований. По данным исследования популяции Латинской Америки, которое проводили в 1982–1998 годах, частота развития этого синдрома в среднем составляет 0,89 на 10 000 или 1 случай на 11200 всех родов, включая мертворождения. В исследованиях Osipoff и Hall, в которых учитывались мертворождения и прерывания беременности до достижения срока жизнеспособности, частота этого синдрома была значительно выше и составляла до 1 на 1200 беременностей [7].

В настоящее время этиология возникновения амниотических перетяжек не установлена. Существуют две основные теории этиопатогенеза синдрома амниотических тяжей, которые условно называют эндогенной и экзогенной моделями. Эндогенная модель была предложена Streeter в 1930 г. Она предполагает, что аномалии и фиброзные тяжи имеют общую причину развития и проявляются вследствие нарушения развития зародышевого диска эмбриона. Позднее, в 1965 г. Torpin предложил экзогенную теорию, в соответствии с которой дефекты плода вызваны фиброзными амниотическими тяжами вследствие локального разрыва мембраны с последующей потерей амниотической жидкости и экструзией частей плода в хориальную полость [11]. Вследствие этого происходит формирование у него дисруптивных пороков. Синдром приводит к возникновению структурных аномалий, варьирующих от незначительных проявлений до летальных форм. Наиболее распространенными признаками являются: констрикционные кольцевидные перетяжки вокруг рук, ног и пальцев; отек отделов конечностей, расположенных дистальнее по отношению к уровню перетяжки; ампутация пальцев и конечностей; асимметрия лица; расщелины лица; цефалоцеле; анэнцефалия; множественные контрактуры суставов; формирование птеригиумов; косоплоскостность; косоруконость; псевдосиндактилия; микрофталмия; колобома сосудистой оболочки глазного яблока; метаплазия роговицы и односторонняя лакунарная хориоретинопатия. Экзогенная теория в настоящее время имеет больше сторонников, хотя и не объясняет возникновение таких аномалий, как неперфорированный анус, полидактилия и расщелина верхней губы без дефекта костного неба. Предполагается, что в этих ситуациях нельзя исключить генетические причины названных отклонений. Другие авторы считают, что в основе таких проявлений лежат васкулярные расстройства. Часть врожденных аномалий, такие как гастрошизис, атрезия тонкого кишечника, попереч-

ные дистальные редукции конечностей и агенезия почек, наиболее вероятно, связаны с нарушениями васкуляризации в процессе развития беременности [10]. Косвенным подтверждением этому служит описанная в литературе связь между септо-оптической дисплазией и синдромом амниотических тяжей – двумя состояниями, вовлекающими совершенно разные структуры организма [10]. Септо-оптическая дисплазия представляет собой гетерогенный синдром, характеризующийся наличием как минимум двух из следующих признаков: отсутствие прозрачной перегородки, гипоплазия оптического нерва и дисфункция эпифиза. Данный синдром часто ассоциирован с мутациями единичных генов в составе множественных аномалий развития плода вследствие воздействия различных тератогенов. В литературе описаны случаи септо-оптической дисплазии в сочетании с дефектами конечностей в результате действия амниотических тяжей. Существует гипотеза, в соответствии с которой синдром амниотических тяжей и септо-оптическая дисплазия развиваются вследствие мутации генов *p63* или *IRF16*, аналоги которых выявлены у мышей, у которых мутация этих генов вызывает сходные заболевания [10, 11]. В современных исследованиях выявлен ряд факторов риска развития синдрома амниотических тяжей. К ним относится внутриматочная и внутриамниотическая инфекция, аномалии половых органов, истмико-цервикальная недостаточность, амнионит, эндометрит, нарушение целостности (например, высокое вскрытие) плодного пузыря, маловодие. Как указывает Torpin [16], маловодие может развиваться вторично после хронической утечки амниотической жидкости или в случае повышенной реабсорбирующей поверхности гладкого хориона.

Наиболее часто, согласно литературным данным, синдром амниотических перетяжек связан с разрывом плодных оболочек в I триместре, что вызывает «охват» частей плода или пуповины «липкими» мезенхимальными тяжами [13]. Амниотические перетяжки, отделившиеся от плодного пузыря, могут свободно плавать в околоплодных водах. Часто амниотические перетяжки не повреждают плод и не нарушают течение нормальных родов, реже они опутывают и сдавливают плод или пуповину, вызывая образование борозд на конечностях. Чаще всего кольцевые перетяжки обнаруживаются на руках, ногах, причем они могут располагаться на разных уровнях конечности. Ниже амниотической перетяжки выявляется увеличение конечности в объеме из-за возникновения лимфостаза и отека клетчатки. Позднее это сдавление вызывает паралич конечностей по периферическому типу, атрофию мышц, а при сдавливании сосудов ведет к возникновению ишемии и некрозам [9].

Степень сдавления перетяжками может быть различной. В легких случаях нарушается лишь косметический вид конечности, в тяжелых случаях возникает отек, застой лимфы, припухлость из-за нарушения кровотока, вплоть до некроза и внутриутробной ампутации части конечности ниже места странгуляции [9]. Глубокие перетяжки ведут к трофическим, неврологическим и сосудистым нарушениям.

В.С. Прокоповичем (1970) предложено разделение врожденных перетяжек по следующим принципам [9]:

- по форме – циркулярные, полуциркулярные, косые и спиралеобразные;
- по степени вовлечения тканей – поверхностные и глубокие;
- по тяжести поражения – простые и осложненные.

Ромеро и соавт. была предложена следующая классификация ПР у плода, сочетающихся с АП:

I. Множественные асимметричные дефекты конечностей:

- а) круговые перетяжки конечностей и пальцев,
- б) ампутация конечностей и пальцев,
- в) псевдодактилии,
- г) аномальные формы кожных выростов,
- д) обезьяньи складки,
- е) двусторонняя косолапость;

II. Черепно-лицевые дефекты:

- а) множественное асимметричное энцефалоцеле,
- б) анэнцефалия,
- в) лицевые расщелины – губы и неба (эмбриологически обусловленные и необусловленные),
- г) выраженные деформации носа,
- д) асимметричная микрофтальмия,
- е) отсутствие или несовершенный тип кальцификации черепа;

III. Висцеральные дефекты:

- а) гастрошизис,
- б) омфалоцеле.

По мнению Wehbeh и соавт. [17], наличие АП, помимо пороков развития у плода, является фактором риска преждевременных родов, рождения детей с малой массой тела. Амниотические перетяжки, приводящие к сдавлению петель пуповины, способствуют образованию на ней ложных и истинных узлов. Поэтому у плодов возрастает риск развития ante- и интранатальной гипоксии и гибели плода [13]. При разрыве амниона долгое подтекание околоплодных вод приводит к развитию маловодия и другим осложнениям (гипоплазия легких, дыхательная недостаточность).

При ультразвуковой диагностике на ранних стадиях беременности амниотические перетяжки обнаружить сложно, так как они очень тонкие [4].

Чаше эта патология устанавливается косвенно по набухшим, увеличенным из-за вдавлений конечностям в сочетании с наличием маловодия или уменьшения подвижности плода. Если появляется подозрение, что имеются амниотические тяжи, то необходимы дальнейшие более сложные обследования (3D УЗИ, МРТ, эхокардиограмма эмбриона) для определения серьезности ситуации. При выявлении после ультразвукового обследования синдрома амниотических перетяжек у плода необходим консилиум врачей (акушер-гинеколог, врач-генетик, специалист ультразвуковой пренатальной диагностики, хирург-неонатолог), включая детского ортопеда, для решения вопроса о тактике ведения беременности.

Окончательный диагноз ставится после осмотра последа, в котором обнаруживают беспорядочные амниотические нити или обрывки амниона, свернутые у места прикрепления пуповины [14]. Если амниотические тяжи не связаны с поверхностью кожи плода, то возможно хирургическое высвобождение конечностей плода от них. Впервые такая успешная попытка освобождения конечностей плода от амниотических тяжей при фетоскопии была описана R. Quintero и соавт. в 1997 г. [15]. Выделяется группа пороков плода, плаценты и пуповины, которые вызывают значительные, необратимые нарушения развития, что затрудняет хирургическое лечение ребёнка после рождения. В таких случаях требуется проведение вмешательства уже во внутриутробном периоде. В последние годы хирургическое вмешательство во время беременности выполняется при выявлении фатальных аномалий, когда имеется очень высокий риск антенатальной и ранней неонатальной гибели плода. В этих случаях амниотический тяж пересекается с помощью ножниц под контролем эндоскопии [8]. Лечение последствий внутриутробной гипоксии и пороков развития, обусловленных данной патологией, занимаются также многие узкие специалисты (неврологи, ортопеды, хирурги, офтальмологи).

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ ИЗ НАШЕЙ ПРАКТИКИ

Пациентка Ж., 35 лет наблюдалась по беременности в женской консультации. Семейное положение: состоит в зарегистрированном браке, образование: среднее, продавец. Профессиональные вредности: нет, вредных привычек нет. Общий анамнез: перенесенные заболевания: ОРВИ, хронический гастрит, ЖКБ. Гинекологические заболевания: эрозия шейки матки. Менструации с 14 лет, установились сразу, регулярные, по 4-5 дней. Половая жизнь с 18 лет. Акушерский анамнез: данная беременность пятая. 2001 г. – мед. аборт, 2003 г. – роды 1 срочные

(без особенностей), 2006, 2007 гг. – вакуум-аспирация. Взята на учет по беременности в сроке 11-12 недель. Проведено клиничко-лабораторное обследование согласно клиническим протоколам МЗРБ №17 от 19.02.2018 г. Осмотрена специалистами: ЛОР-врач – диагноз: здорова. Окулист – диагноз: здорова. Эндокринолог – диагноз: здорова. Стоматолог – полость рта санирована. Терапевт – диагноз: хронический гастрит, ремиссия. Гемангиома печени. ЖКБ, хронический калькулезный холецистит. Диагноз: Беременность 11-12 недель. ОАГА. Возраст 35 лет. Уреаплазмоз. Дрожжевой кольпит. Хронический гастрит, ремиссия. Гемангиома печени. ЖКБ, хронический калькулезный холецистит. УЗИ плода в 11-12 недель, заключение: Беременность 11-12 недель. УЗИ плода в 19-20 недель, заключение: Беременность 19-20 недель. Плацентарная перетяжка полости матки. Низкое прикрепление плаценты. Консультирована генетиком ВОДЦ. Диагноз: Беременность 20 недель. Плацентарная перетяжка полости матки. Низкое прикрепление плаценты. Рекомендовано УЗИ плода в динамике, по месту жительства в сроке 28 недель. За время беременности посетила женскую консультацию 7 раз. Проведено лечение уреаплазмоза, профилактика невынашивания, ФПН. УЗИ плода в ВОДЦ. Д-з: Беременность 28-29 недель. Амниотическая перетяжка полости матки. 06.05. явка в женскую консультацию. Д-з: Беременность 28-29 недель. Амниотическая перетяжка полости матки. Уреаплазмоз (пролечен). Хронический гастрит, ремиссия. Гемангиома печени. ЖКБ, хронический калькулезный холецистит. 12.05. обратилась в родильное отделение УЗ «ЦРБ» с жалобами на отсутствие шевеления плода в течении суток. Осмотрена акушером-гинекологом, выставлен д-з: Беременность 28-29 недель. Антенатальная гибель плода. Амниотическая перетяжка полости матки. Уреаплазмоз (пролечен). Хронический гастрит, ремиссия. Гемангиома печени. ЖКБ, хронический калькулезный холецистит. 15.05. родила мертвого недоношенного мацерированного плода мужского пола. Патология последа: Незрелая гипоплазирования плацента с ускоренным созреванием отдельных котиледонов, с компенсаторными изменениями. Париетальный хориодецидуит, плацентарный субхориальный интервиллезит. Пуповина с двумя перетяжками (диаметром 0,8 и 1,0 см), со сдавлением сосудов, с патологическим отеком вартонова студня (удельная масса утолщенного дистального отрезка пуповины 2.804 г/см).

В приведенном клиническом случае серьезным осложнением синдрома амниотических перетяжек является компрессия пуповины, в результате которой произошло нарушение кровотока плода, и, как следствие, антенатальная гибель.

Таким образом, несмотря на открытие синдрома амниотических перетяжек 2 века назад, до сих пор не известна этиология синдрома, нет 100 % метода диагностики, и не разработаны методы антенатального лечения. Что приводит к перинатальным потерям, порокам развития у плодов и длительной реабилитации после сложнейших реконструктивных операций у новорожденных.

ЛИТЕРАТУРА

1. Гулькевич Ю.В., Маккавеева М.Ю., Никифоров Б.И. Патология последа человека и ее влияние на плод. Минск Беларусь 1968; 232.
2. Гулькевич Ю.В., Маккавеева М.Ю., Никифоров Б.И. Патология последа и ее влияние на плод. Минск Беларусь 1968; 232.
3. Комарова И.В., Иванова Е.Н. Случай ранней пренатальной диагностики синдрома амниотических перетяжек // Пренатальная диагностика. – 2011. – Т. 10, № 3. – С. 252–254.
4. Лазюк Г.И. Этиология и патогенез врожденных пороков развития. Тератология человека. М 1991; 18–46.
5. Лазюк Г.И., Лурье И.В., Черствой Е.Д. Наследственные синдромы множественных врожденных пороков развития. М 1983.
6. Лебеденко А.А., Тараканова Т.Д., Козырева Т.Б. и др. Особенности постгипоксического синдрома дезадаптации сердечно-сосудистой системы у доношенных и недоношенных детей. // Сборник XXXI Международной заочной научно-практической конференции «Научная дискуссия: вопросы медицины». – М. 2014. – №11. – С. 30–36.
7. А.В. Михайлов А.В., Романовский Т.А., Каштанова А.Н., Кянксеп А.А., Кузнецов А.В., Шлыкова И.В., Кянксеп В.Е., Мовчан И.Р. Акушерство и гинекология Санкт-Петербурга № 3–4 / 2018.
8. Стрижаков А.Н., Игнатко И.В. Внутритрубная хирургия // Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. – 2003. – Т. 2 – № 3. – С. 30–36.
9. Худоян А.К., Баушев М.А., Вавилов М.А., Громов И.В. Тактика лечения врожденных деформаций стоп, ассоциированных с синдромом амниотических перетяжек // Вестник Уральского государственного медицинского университета. – 2018. – № 1. – С. 47–51.
10. Cignini P, Giorlandino C., Padula F, Dugo N., Cafà E. V., Spata A. Epidemiology and risk factors of amniotic band syndrome, or ADAM sequence. Journal of Prenatal Medicine. 2012; 6 (4): 59–63.
11. Halder A. Amniotic band syndrome and/or limb body wall complex: split or lump. The Application of Clinical Genetics. 2010; 3: 7–15.
12. Ho-Hsiung Lin, Chih-Cheng Wu, Fon-Jou Hsieh et al. Amniotic rupture Sequence: Report of five cases. Asia-Oceania J Obstet Gynaecol 1989; 15: 343–350.
13. Patra S., Biswas B., Patra R. Constriction of the Umbilical Cord by an Amniotic Band Leading to Fetal Demise//J.

Obstet Gynaecol India. – 2015. - Vol. 65, N 3. – P. 196–198.

14. Padmanabhan L.D., Hamza Z.V., Thampi M.V., Nampoothiri S. Prenatal diagnosis of amniotic band syndrome // Indian J Radiol Imaging. – 2016. – Jan-Mar; 26 (1). – P. 63–66
15. Javadian P, Shamshirsaz A.A., Haeri S., Ruano R., Ramin S.M., Cass D. et al. Belfort Perinatal outcome after fetoscopic release of amniotic bands: a single-center experience and review of the literature // Ultrasound Obstet Gynecol. – 2013 – Oct. – Vol. 42, N 4–P. 449–455.
16. Torpin A. Amniochorionic mesoblastic fibrous strings and amniotic bands. Am J Obstet Gynecol 1965; 91: 65–75.
17. Wehbeh M., Fleisher J., Karimi A. et al. The relationship between the ultrasonographic diagnosis of innocent amniotic band development and pregnancy out comes. Obst Gynecol 1993; 81: 565–568.

АКТУАЛЬНЫЕ ВОПРОСЫ

СОВРЕМЕННЫЕ РЕКОМЕНДАЦИИ ПО КЛАССИФИКАЦИИ И ДИАГНОСТИКЕ ВРОЖДЕННЫХ ПОРОКОВ РАЗВИТИЯ МАТКИ И ВЛАГАЛИЩА

О.В. Дядичкина

УО «Белорусский государственный медицинский университет»

Реферат: Врожденные пороки развития матки и влагалища (Мюллеровы аномалии развития) представляют собой неоднородную группу пороков развития тела и шейки матки, влагалища, возникших в результате неправильного формирования, неполного слияния или остановки развития Мюллеровых протоков. В статье представлен обзор и анализ современных классификационных систем, описаны диагностические ультразвуковые критерии в соответствии с классификацией Американского общества репродуктивной медицины 2021 года.

Ключевые слова: врожденные пороки развития матки и влагалища, классификация, диагностика.

CURRENT RECOMMENDATIONS FOR THE CLASSIFICATION AND DIAGNOSIS OF CONGENITAL MALFORMATIONS OF THE UTERUS AND VAGINA

O. V. Dyadichkina

Educational Institution "Belarusian State Medical University"

Abstract: Congenital malformations of the uterus and vagina (Mullerian malformations) are a heterogeneous group of malformations of the uterus and cervix, vagina, resulting from improper formation, incomplete fusion or arrest of development of the Mullerian ducts. The article provides an overview and analysis of current classification systems, describes diagnostic ultrasound criteria in accordance with the classification of the American Society for Reproductive Medicine 2021.

Key words: congenital malformations of the uterus and vagina, classification, diagnosis.

ВВЕДЕНИЕ

Врожденные пороки развития матки и влагалища (врожденные аномалии развития матки и влагалища, Мюллеровы аномалии развития) представляют собой неоднородную группу пороков развития тела и шейки матки, влагалища и фаллопиевых труб, возникших в результате неправильного формирования, неполного слияния или остановки развития Мюллеровых протоков. Частота встречаемости врожденных пороков развития матки варьирует от 1 до 10% в общей популяции женщин, в группе женщин, страдающих бесплодием, от 2 до 8% и у женщин с невынашиванием беременности от 5 до 30% [1, 2]. Однако истинная распространенность пороков развития матки точно неизвестна, так как у ряда женщин врожденные аномалии клинически могут не проявляться.

Этиология пороков развития матки до настоящего времени точно не установлена. Считается, что формирование аномалий развития половых органов происходит в результате нарушения процессов размножения, миграции и дифференцировки клеток, гибели отдельных клеточных масс, замедления их рассасывания, нарушения адгезии тканей вследствие воздействия как наследственных (эндогенных), так и средовых (экзогенных) факторов. Формирование пороков развития женских половых органов зависит также от того, на каком этапе эмбриогенеза оказал действие тератогенный фактор, или реализовались наследственные признаки, а тяжесть формы порока определяется продолжительностью и интенсивностью воздействия повреждающего фактора. Самые грубые пороки развиваются на ранних этапах развития эмбриона. При воздействии неблагоприятных факторов на ранних этапах развития женских половых органов формируются клоакальные пороки.

Аплазию матки и влагалища вызывают факторы, действующие до 6-ой недели гестации. Удвоение матки и влагалища формируются при сроке от 7 до 9 недель беременности. При нарушении формирования внутренних половых органов при сроке от 16 до 18 недель гестации матка приобретает седловидную форму [3, 4].

Многообразие анатомических форм пороков развития, особенности этиопатогенеза формирования данной патологии представляют определенные трудности для систематизации и классификации пороков развития женских половых органов. Первые попытки систематизировать врожденные аномалии развития женских половых органов датируются серединой девятнадцатого века. Классификации были основаны на данных эмбриологии и представлениях о развитии Мюллеровых протоков [2]. В настоящее время для облегчения в клинической практике интерпретации результатов обследования и выбора соответствующей тактики ведения пациентов предложены различные классификационные системы врожденных пороков развития матки и влагалища, каждая из которых имеет свои преимущества и недостатки.

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Целью данного обзора является описание и анализ современных классификационных систем и подходов к диагностике врожденных пороков развития матки и влагалища.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

С целью обзора литературы по изучаемой проблеме проведен поиск результатов исследований в электронных базах данных PubMed MEDLINE (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed>) и eLIBRARY (<https://www.elibrary.ru>).

КЛАССИФИКАЦИЯ ВРОЖДЕННЫХ ПОРОКОВ РАЗВИТИЯ МАТКИ И ВЛАГАЛИЩА

В настоящее время предложены клинические классификации врожденных пороков развития женских половых органов, основанные на выделении отдельных клинко-анатомических форм, особенностях эмбриогенеза внутренних половых органов, результатах различных методов визуальной диагностики.

Наиболее часто используемыми и практически значимыми являются: классификация, разработанная Л.В. Адамян, А.З. Хашукоевой [5, 6], клиническая классификация VCUAM (Vagina–

Cervix–Uterus–Adnex–associated Malformation) [7], классификация Европейского общества репродукции человека и эмбриологии (The European Society of Human Reproduction and Embryology, ESHRE) и Европейского общества гинекологической эндоскопии (The European Society for Gynaecological Endoscopy, ESGE) [8], классификация V. Buttram и W. Gibbons, пересмотренная в 1988 и 2021 году Американским обществом репродуктивной медицины (The American Society for Reproductive Medicine, ASRM) [9].

В русскоговорящих странах наибольшее распространение и внедрение в практическую деятельность получила классификация пороков развития женских половых органов, предложенная Л.В. Адамян, А.З. Хашукоевой в 1998 году, пересмотренная в 2014 и 2016 годах [5, 6]. Данная классификация представлена 7 основными классами, каждый из которых имеет свои подклассы [5]:

I класс. Аплазия влагалища.

1. Полная аплазия влагалища и матки:
 - а) рудимент матки в виде двух мышечных валиков;
 - б) рудимент матки в виде одного мышечного валика (справа, слева, в центре);
 - в) мышечные валики отсутствуют.
2. Полная аплазия влагалища и функционирующая рудиментарная матка:
 - а) функционирующая рудиментарная матка в виде одного или двух мышечных валиков;
 - б) функционирующая рудиментарная матка с аплазией шейки матки;
 - в) функционирующая рудиментарная матка с аплазией цервикального канала.
3. Аплазия части влагалища при функционирующей матке:
 - а) аплазия верхней трети;
 - б) аплазия средней трети;
 - в) аплазия нижней трети.

II класс. Однорогая матка.

1. Однорогая матка с рудиментарным рогом, сообщаемым с полостью основного рога.
2. Рудиментарный рог замкнутый.
3. Рудиментарный рог без полости.
4. Отсутствие рудиментарного рога.

III класс. Удвоение матки и влагалища.

1. Удвоение матки и влагалища без нарушения оттока менструальной крови.
2. Удвоение матки и влагалища с частично аплазированным влагалищем.
3. Удвоение матки и влагалища при нефункционирующей одной матке.

IV класс. Двурогая матка.

1. Седловидная форма.
2. Полная форма.

3. Неполная форма.
V класс. Внутриматочная перегородка.
 1. Полная внутриматочная перегородка – до внутреннего зева.
 2. Неполная внутриматочная перегородка.
VI класс. Пороки развития маточных труб и яичников.
 1. Аплазия придатков матки с одной стороны.
 2. Аплазия труб (одной или обеих).
 3. Наличие добавочных труб.
 4. Аплазия яичника.
 5. Гипоплазия яичников.
 6. Наличие добавочных яичников.
VII класс. Редкие формы пороков половых органов.
 1. Мочеполовые пороки развития: экстрофия мочевого пузыря.
 2. Кишечно-половые пороки развития: врожденный ректovesибулярный свищ, сочетающийся с аплазией влагалища и матки; врожденный ректovesибулярный свищ, сочетающийся с однорогой маткой и функционирующим рудиментарным рогом). Встречаются изолированно или в сочетании с пороками развития матки и влагалища.
- Отличительной особенностью классификации является подробное описание всех анатомо-морфологических вариантов аномалий развития матки и влагалища, а также редких форм – мочеполовых и кишечечно-половых пороков.
- Классификация аномалий развития половых органов Р. Орпелт и соавторов VCUAM, предложенная в 2005 г., построена по аналогии с классификацией TNM в онкологии. В соответствии с данной классификацией V (vagina) – обозначает аномалии развития влагалища, С (cervix) – шейки матки, U (uterus) – матки, А (adnex) – придатков матки, М (associated malformations) – сочетанные аномалии развития мочевого, костно-суставной, сердечно-сосудистой и нервной системы. Данная классификация позволяет детально описать сложные пороки развития половых органов и сопутствующие аномалии других органов и систем. Если какая-то аномалия не может быть учтена с помощью пунктов данной классификации, то она может быть задокументирована символом «+». Если вид порока остается невыясненным, то этой категории аномалий присваивается знак «#» (табл. 1) [7].

В данной классификации каждый орган описывается отдельно, что может вызывать в повседневной клинической практике определенные трудности в интерпретации врожденных пороков развития.

В 2013 г. Европейским обществом репродукции человека и эмбриологии, Европейским обществом гинекологической эндоскопии была предложена но-

вая классификация аномалий развития матки и влагалища CONUTA (Congenital Uterine Anomalies). Данная классификация основана на степени анатомических изменений матки, шейки матки и влагалища. Аномалии развития матки представлены основными пятью классами, неклассифицируемые случаи – 6-м классом, сопутствующие аномалии шейки и влагалища – четырьмя классами соответственно (табл. 2) [8].

Так же, как и в классификации VCUAM введено понятие нормальной матки, шейки матки и влагалища. Термины «двуорогая матка» и «удвоение матки» авторы объединили в понятие «бикорпоральная матка» (bicorporeal uterus). Понятие «седловидная (или аркуатная) матка» из классификации исключено. Недостатками данной классификации является отсутствие в классификации редких форм пороков развития, а также отдельное описание анатомических структур, что может вызывать определенные трудности в интерпретации врожденного порока развития, а в дальнейшем в выборе правильной тактики коррекции порока.

В 2021 г. Американское общество репродуктивной медицины обновило классификацию 1988 г. аномалий Мюллеровых протоков. В новой классификации эксперты выделили 9 основных категорий:

- агенезия Мюллеровых протоков;
- агенезия шейки матки (полная агенезия шейки матки, агенезия дистальной части шейки матки);
- однорогая матка (однорогая матка без рудиментарного рога; однорогая матка с нефункционирующим рудиментарным рогом, не сообщающимся с полостью основного рога; однорогая матка с функционирующим рудиментарным рогом, не сообщающимся с полостью основного рога; однорогая матка с нефункционирующим рудиментарным рогом, сообщающимся с полостью основного рога; однорогая матка с функционирующим рудиментарным рогом, сообщающимся с полостью основного рога);
- удвоение матки (удвоение матки с полной или частичной продольной перегородкой влагалища, удвоение матки с продольной, замкнутой, обструктирующей перегородкой влагалища с формированием одностороннего гемокольпоса);
- двуорогая матка (двуорогая матка с общей полостью, двуорогая матка с удвоением шейки матки, двуорогая матка с внутриматочной перегородкой);
- матка с внутриматочной перегородкой (матка с неполной перегородкой; матка Роберта; матка с полной перегородкой, удвоением шейки матки и продольной перегородкой влагалища; матка с полной внутриматочной перегородкой и полной перегородкой влагалища; матка с полной внутриматочной перегородкой и продольной, замкнутой,

Таблица 1. Классификация Vagina–Cervix–Uterus–Adnex–associated Malformation [7]

Топография	Анатомические особенности	Условное обозначение
Влагалище (V)	Нормальное строение	0
	Частичная атрезия гимена	1a
	Полная атрезия гимена	1b
	Неполная перегородка влагалища (<50%)	2a
	Полная перегородка влагалища	2b
	Стеноз преддверия влагалища	3
	Гипоплазия влагалища	3
	Односторонняя атрезия влагалища	5a
	Полная атрезия влагалища	5b
	Урогенитальный синус (глубокое слияние)	S1
	Урогенитальный синус (среднее слияние)	S2
	Урогенитальный синус (высокое слияние)	S3
	Клоака	C
	Прочие пороки влагалища	+
	Неуточненные пороки влагалища	#
Шейка матки (C)	Нормальное строение	0
	Удвоенная шейка	1
	Односторонняя атрезия/аплазия	2a
	Двусторонняя атрезия/аплазия	2b
	Прочие пороки шейки матки	+
	Неуточненные пороки шейки матки	#
Матка (U)	Нормальное строение	0
	Седловидная (аркуатная) матка	1a
	Перегородка матки (50% полости)	1c
	Двурогая матка	2
	Гипопластичная матка	3
	Односторонний рудимент или аплазия	4a
	Двусторонний рудимент или аплазия	4b
	Прочие пороки матки	+
	Неуточненные пороки шейки матки	#
Придатки матки (A)	Нормальное строение	0
	1-сторонняя аномалия маточной трубы, яичники нормального строения	1a
	2-сторонняя аномалия маточной трубы, яичники нормального строения	1b
	1-сторонняя гипоплазия маточной трубы/штрек гонады	2a
	2-сторонняя гипоплазия маточной трубы/штрек гонады	2b
	Односторонняя аплазия придатков матки	3a
	Двусторонняя аплазия придатков матки	3b
	Прочие пороки придатков матки	+
	Неуточненные пороки придатков	#
Пороки половых органов в ассоциации с пороками других органов	Отсутствие	0
	Порок почек	R
	Скелетные пороки	S
	Пороки сердца	C
	Пороки нервной системы	N
	Прочие пороки других органов	+
	Неуточненные пороки других органов	#

Таблица 2. Классификация аномалий развития матки и влагалища Европейского общества репродукции человека и эмбриологии, Европейского общества гинекологической эндоскопии [8]

	Основные классы аномалий развития матки	Основные подклассы	Дополнительные цервикальные/ вагинальные аномалии развития
			C0 Нормальная шейка
0	Нормальная матка		
I	Дисморфичная матка (матки с нормальным наружным контуром дна, но с аномальной полостью)	a. Т-образная матка b. Инфантильная матка c. Другое	C1 Цервикальный канал с перегородкой C2 Удвоение шейки матки C3 Односторонняя аплазия
II	Внутриматочная перегородка	a. Неполная (перегородка над внутренним зевом) b. Полная (перегородка доходит до внутреннего зева)	C4 Аплазия шейки матки V0 Нормальное влагалище
III	Бикорпоральная матка (частичное или полное разделение тела матки на две части)	a. Неполная (тело матки разделено выше внутреннего зева шейки матки) b. Полная (тело матки разделено до уровня внутреннего зева) c. Бикорпоральная матка с перегородкой	V1 Продольная перегородка (необструктирующая перегородка) V2 Продольная (замкнутая, обструктирующая) перегородка
IV	Однорогая матка	a. Рудиментарный рог с полостью (сообщающийся/ не сообщающийся с маткой) b. Рудиментарный рог без полости	V3 Поперечная перегородка и/или неперфорированная девственная плева V4 Аплазия влагалища
V	Аплазия матки	a. С рудиментарной полостью (односторонний/ двусторонний рог) b. Без рудиментарной полости (односторонний/ двусторонний тяж матки или полная аплазия матки)	
VI	Неклассифицируемые аномалии		

обструктирующей перегородкой влагалища с формированием одностороннего гемокольпоса);

- поперечная перегородка влагалища (перегородка в средней трети, дистальная агенезия влагалища);

- продольная перегородка влагалища (продольная перегородка влагалища различной длины; продольная перегородка влагалища в сочетании с полным удвоением матки; продольная перегородка влагалища в сочетании с полной перегородкой матки и удвоением шейки матки; удвоение матки или матка с полной внутриматочной перегородкой и продольной, замкнутой, обструктирующей перегородкой влагалища с формированием одностороннего гемокольпоса);

- сложные аномалии [9].

В отличие от классификации 1988 г., категории аномалий в обновленной классификации не нумеруются, а обозначаются описательной терминологией, исключены VI (седловидная или аркуатная матки) и VII классы (матка с изменениями формы полости, обусловленными внутриутробным воздействием диэтилstilbэстрола или Т-образная матка). Преимуществом обновленной классификации аномалий Мюллеровых протоков является учет не только клинко-анатомических форм, но и особенностей эмбриогенеза формирования пороков развития, что наиболее приемлемо для восприятия и применения в клинической практике. Авторы классификации кроме описания вариантов пороков собрали спра-

вочный материал по диагностике и методах коррекции каждого порока [9].

Кроме представленных классификаций, необходимо учитывать, что в мировой практике ряд пороков имеет авторские обозначения: аплазия влагалища и матки, в том числе в сочетании с функционирующими рудиментами матки, – синдром Майера–Рокитанского–Кюстера–Хаузера (МРКХ) I типа (Mayer–Rokitansky–Kuster–Hauser syndrome, MRKHS); удвоение влагалища и матки с асимметричной полной перегородкой влагалища вследствие атрезии нижней и средней трети одного из влагалищ с ипсилатеральной агенезией почки – синдром Херлина–Вернера–Вундерлиха (Herlyn–Werner–Wunderlich syndrome) или OHVIRA (Obstructive Hemivagina and Ipsilateral Renal Anomaly); добавочная полость матки – ACUM (Accessory Cavitated Uterine Mass); матка Роберта (Robert’s uteri) – асимметричная полная перегородка матки с ипсилатеральной агенезией почки [10].

МЕТОДЫ ДИАГНОСТИКИ ВРОЖДЕННЫХ ПОРОКОВ РАЗВИТИЯ ЖЕНСКИХ ПОЛОВЫХ ОРГАНОВ

Основными методами диагностики пороков развития матки и влагалища являются гинекологический осмотр, 2D или 3D ультразвуковое исследование (УЗИ) органов малого таза, магнитно-резонансная томография (МРТ) органов малого таза, лапароскопия, гистероскопия. А также обязательным является обследование на сопутствующие пороки, так как до 53% пациентов с врожденными пороками матки и влагалища имеют сопутствующие врожденные аномалии мочевыводящих путей и опорно-двигательного аппарата [11].

В настоящее время наиболее доступным скрининговым и безопасным методом диагностики врожденных пороков развития женских половых органов является УЗИ органов малого таза, которое позволяет визуализировать как наружный, так и внутренний контур матки. Предпочтительно использование УЗИ в 3D режиме, которое обладает высоким уровнем точности, хорошей визуализацией. Методика УЗИ в 3D режиме основана на оценке коронарной плоскости. Современные подходы к диагностике врожденных пороков матки основываются на оценке расположения наружного и внутреннего контура дна матки по отношению к линиям, проведенным через устья маточных труб и на уровне наружного контура дна матки [12].

В классификации Американского общества репродуктивной медицины 2021 г. внесены изменения, касающиеся диагностических подходов к описанию нормальной матки, двурогой матки и матки с перегородкой. Так, нормальная или седловидная матка имеет нормальный внешний контур дна, внутренний контур плоский или расположен не более, чем на 10 мм ниже линии, проведенной через устья маточных труб, а угол, который образует выступающий в полость матки внутренний контур дна, более 90° . Эхографическими критериями двурогой матки являются: наличие углубления в наружном контуре дна матки по средней линии более 10 мм. Матка с внутриматочной перегородкой имеет нормальный внешний контур дна, внутренний контур расположен на 10 мм ниже линии, соединяющей устья маточных труб, а угол, который образует выступающий в полость матки внутренний контур дна, составляет менее 90° (Рис. 1) [9].

Описанные выше изменения к диагностическим подходам позволяют более точно охарактеризовать пороки развития матки, а в дальнейшем выбрать оптимальную тактику коррекции.



Рисунок 1. Диагностические критерии пороков развития матки Американского общества репродуктивной медицины 2021 года [9, с изменениями]

ВЫВОДЫ

В настоящее время имеются различные классификации врожденных пороков развития матки и влагалища, каждая из которых имеет свои преимущества и недостатки. Одной из наиболее приемлемых в клинической практике является классификация Американского общества репродуктивной медицины 2021 г., которая основана на клинико-анатомических и эмбриологических подходах. В классификации представлена обновленная, стандартизированная терминология, которая позволяет улучшить диагностику Мюллеровых аномалий, а, следовательно, в дальнейшем выбрать верную тактику их коррекции.

ЛИТЕРАТУРА

1. Бобкова, М.В. Репродуктивная функция у женщин с пороками развития матки и влагалища / М.В. Бобкова, Т.К. Пучко, Л.В. Адамян // Проблемы репродукции. – 2018. – № 24 (2). – С. 42–53.
2. Рубахова, Н.Н. Современные рекомендации по классификации, диагностике и терапии внутриматочной перегородки / Н.Н. Рубахова, О.В. Дядичкина, Л.Н. Васильева // Охрана материнства и детства. – №1 (35). – С. 119–126.
3. Гуркин, Ю.А. Гинекология детского и подросткового возраста: руководство для врачей / Ю.А. Гуркин, Н.Н. Рухляда. – Москва: ООО «Медицинское информационное агентство», 2019. – 92 с.
4. Etiologies of uterine malformations / A. Jacquinet [et al.] // American Journal of Medical Genetics – 2016. – Vol. 170 (8). – P. 2141–2172.
5. Гинекология: национальное руководство / под ред. Г.М. Савельевой, Г.Т. Сухих – 2-е изд., перераб. и доп. – М.: ГЭ-ОТАР-Медиа, 2020. – 1008 с.
6. Classification and surgery of uterovaginal anomalies / Z. Makiyan [et al.] // Journal of Minimally Invasive Gynecology. – 2016. – Vol. 23, Issue 7. – S240.
7. The VCUAM (Vagina Cervix Uterus Adnex-associated Malformation) classification: a new classification for genital malformations / P. Oppelt [et al.] // Fertil. Steril. – 2005. – Vol. 84. – P. 1493–1497.
8. The ESHRE/ESGE consensus on the classification of female genital tract congenital anomalies / G.F. Grimbizis [et al.] // Human Reproduction. – 2013. – Vol. 28 (8). – P. 2032–2044.
9. ASRM Mullerian Anomalies Classification 2021 / S.M. Pfeifer [et al.] // Fertil. Steril. – 2021. – Vol. 116. – P. 1238–1252.
10. Piccinini, P.S. Herlyn-Werner-Wunderlich syndrome: a case report / P. S. Piccinini, J. Doski // Rev. Bras. Ginecol. Obstet. – 2015. – Vol. 37, Issue 4. – P. 192–196.
11. Цимарис, П. Обследование, тактика ведения и лечение врожденных аномалий влагалища в пубертатном периоде / П. Цимарис, В. Кароунцос, Е. Делегеороглу // Репродуктивное здоровье детей и подростков. – 2019. – Т. 15, № 2. – С. 25–35.
12. Современные классификационные системы и методологические подходы в диагностике аномалий развития матки / О.В. Сафронов [и др.] // Акушерство и гинекология. – 2019. – № 3. – С. 18–24.

АКТУАЛЬНЫЕ ВОПРОСЫ

МОЛЕКУЛЯРНО-ГЕНЕТИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ АКУШЕРСКИХ ОСЛОЖНЕНИЙ

Е.П. Ганчар¹, М.В. Кажина^{1,2}, Л.В. Гутикова¹, И.Н. Мотюк³¹УО «Гродненский государственный медицинский университет»²ООО «Клиника женского здоровья»³УЗ «Гродненский областной клинический перинатальный центр»

Реферат: В статье представлен обзор международных научных исследований, посвященных изучению роли различных генов в развитии акушерской патологии. Рассмотрены гены системы гемостаза, фолатного метаболизма, гены ренин-ангиотензин-альдостероновой системы, системы детоксикации, дисфункции эндотелия, иммунного ответа, гены рецепторов половых гормонов, антиоксидантной защиты. Представлены данные о полногеномных исследованиях при изучении генетической предрасположенности к гестационным осложнениям. Изучение молекулярно-генетических механизмов развития «больших акушерских синдромов» максимально приблизит нас к 4П-медицине, построенной на принципах персонализированного подхода к здоровью человека и интегрирующей понятия персонализации (индивидуальный подход к каждому пациенту), предикции (создание вероятностного прогноза акушерской патологии), превентивности (профилактика акушерских осложнений), партисипативности (мотивированное участие пациента).

Ключевые слова: *большие акушерские синдромы, генетический полиморфизм, преэклампсия, преждевременные роды, синдром задержки развития плода.*

MOLECULAR AND GENETIC ASPECTS OF OBSTETRIC COMPLICATIONS

E.P. Ganchar¹, M.V. Kazhina^{1,2}, L.V. Gutikova¹, I.N. Mociuk³¹Educational institution "Grodno State Medical University"²Woman's Health Clinic³Health care institution "Grodno Clinical Perinatal Center"

Abstract: The article provides an overview of international scientific research devoted to the study of various genes role in the development of obstetric pathology. The genes of hemostasis, folate metabolism, genes of renin-angiotensin-aldosterone system, detoxification system, endothelial dysfunction, immune response, genes of sex hormones' receptors, antioxidant defense are considered. The data concerning genetic predisposition to gestational complications are presented. The study of the molecular genetic mechanisms in the development of "great obstetrical syndromes" will bring us closer to 4P-medicine, built on the principles of a personalized approach to human health and integrating the concepts of personalization (an individual approach to each patient), prediction (creating a probabilistic forecast of obstetric pathology), prevention (prevention of obstetric complications), participation (motivated patient participation).

Key words: *great obstetrical syndromes, genetic polymorphism, preeclampsia, preterm delivery, fetal growth restriction syndrome.*

ВВЕДЕНИЕ

Анализ научной литературы говорит об общности этиологических факторов и патогенеза заболеваний, составляющих основу ведущих осложнений беременности, приводящих к неблагоприятным исходам. Была предложена идея об

общности патогенетических процессов, «больших акушерских синдромов», к которым относят преэклампсию (ПЭ), синдром задержки роста плода (СЗРП), преждевременные роды и невынашивание беременности в целом [1, 2]. Перечисленные осложнения беременности являются основными причинами перинатальных потерь, материнской

и перинатальной заболеваемости и смертности [3].

Впервые термин «большие акушерские синдромы» был предложен в 2009 году G. C. Di Renzo и R. Romero. В журнале "The Journal of Maternal and Fetal Medicine" G. C. Di Renzo заявил, что следует пересмотреть взгляд на основные акушерские состояния, обуславливающие материнскую и перинатальную заболеваемость и смертность, и относиться к ним как к синдромам. Здесь же он привел основные характеристики «больших акушерских синдромов»:

- 1) полиэтиологичность;
- 2) длительный бессимптомный период;
- 3) адаптивность по природе;
- 4) вовлечение плода;
- 5) данные синдромы являются результатом сложных взаимодействий между материнским и фетальным геномом и окружающей средой. Идея заключается в том, что основа этиопатогенеза у этих синдромов общая, но при этом причины, запускающие его, могут быть совершенно различны [1, 2].

Современная наука должна создать способы прогнозирования «больших акушерских синдромов», предупредить и снизить степень тяжести последствий для матери и ребенка [4]. Раскрытие генетических механизмов формирования акушерской патологии позволит разработать методы персонализированной патогенетической профилактики и лечения осложнений беременности, что приведет к снижению материнской, перинатальной заболеваемости и смертности [5].

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Обобщение и актуализация существующих данных о роли молекулярно-генетических механизмов в развитии акушерских осложнений.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В обзор включены данные приоритетных публикаций за последние 10 лет о генетической детерминации акушерских осложнений.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

В настоящее время установлено, что в процессе плацентации происходит уникальная ремоделяция сосудов. В процессе глубокой инвазии клеток цитотрофобласта при формировании плаценты происходит практически полная трансформация децидуальных и миометриальных сегментов спиральных артерий. Дефектная плацентация изначально была описана в связи с преэклампсией и синдромом за-

держки внутриутробного роста плода, но в настоящее время появились данные, что она также ассоциирована и с другими «большими акушерскими синдромами», включающими спонтанные аборт, преждевременные роды [6, 7]. Основные механизмы развития «больших акушерских синдромов»: патология сосудов, нарушение гемостаза, извращение иммунного ответа [8, 9].

ГЕНЫ ТРОМБОФИЛИИ

Высокая распространенность наследственных тромбофилий при наличии патологических изменений в плаценте, выявленная в исследованиях случай-контроль, демонстрирует взаимосвязь между тромбофилией и плацентоассоциированными осложнениями беременности. Есть данные, что при наличии тромбофилии в плаценте чаще определяются морфологические признаки, характерные для плацентарной недостаточности: диссоциированное формирование котиледонов, редукция терминальных ворсин, псевдоинфаркты, обеднение капиллярами терминальных ворсин. Ряд исследователей утверждают, что дефекты гемостаза ответственны за 75–80 % акушерских осложнений [9, 10].

В настоящее время к наиболее значимым относятся генетические тромбофилии – мутация Лейдена, мутация протромбина G20210A, мутация метилентетрагидрофолатредуктазы (MTHFR), дефицит протеина C, дефицит протеина S, дефицит антитромбина III (AT III), дефицит гепарин-кофактора II, дефицит протромбина, плазминогена, полиморфизм гена PAI-1, дисфибриногенемия, синдром липких тромбоцитов и др. [10].

Результаты ряда исследований показали, что мутация Лейдена повышает предрасположенность к привычному невынашиванию беременности и осложнениям беременности [11]. В мета-анализах показана роль мутаций в гене протромбина (F2) при привычном невынашивании беременности [12]. Неблагоприятно также сочетание мутации в генах F5 и MTHFR. Риск привычного невынашивания беременности и внезапной смерти плода повышает комбинация полиморфных генотипов F5 и MTHFR [13].

Полиморфизм G-455A в гене FGB, кодирующем β -субъединицу фибриногена, встречается в гетерозиготном варианте у 20–30 % населения, в гомозиготном у 4–6 % (у европейского населения). Гетерозиготное носительство данного полиморфизма риск ВТЭО не повышает и является вариантом нормы. При гомозиготном носительстве полиморфизма G-455A уровень фибриногена в плазме повышается [14]. Попытки установить связь между полиморфизмами в этом гене и невынашиванием беременности не увенчались успехом [15]. В ме-

та-анализе, проведенном Giannakou К. в 2018 году, включающем 1 466 первичных исследований, оценивающих генетические и негенетические факторы преэклампсии, гомозиготный полиморфизм PAI1 оказался единственным генетическим полиморфизмом, имеющим достоверные доказательства вклада в развитие преэклампсии [16]. Хотя в настоящее время ряд авторов обращает внимание не столько на наличие полиморфизма в гене PAI1, сколько на собственно уровень ингибитора 22 активатора плазминогена 1 типа (PAI1), и полагает, что при его повышении следует рассматривать вопрос о назначении профилактических доз низкомолекулярных гепаринов с целью профилактики преэклампсии и невынашивания беременности [17].

Полиморфизм в гене PLAT (тканевого активатора плазминогена) также, как и в гене PAI (ингибитора активатора плазминогена), является причиной снижения фибринолитической активности крови. Данный полиморфизм в гетерозиготном состоянии не является существенным фактором в развитии наследственной тромбофилии. В гомозиготном состоянии полиморфный вариант этого гена ассоциирован с различными тромбозами, в частности, этот вариант повышает риск различных вариантов ишемических атак. По данным Цахиловой С. Г. и соавт. отмечена положительная ассоциация между носительством гомозиготного полиморфизма в гене PLAT и преэклампсией [18].

ГЕНЫ ФОЛАТНОГО ЦИКЛА

Гены фолатного цикла часто анализируются вместе с генами тромбофилии, так как полиморфизмы в этой системе могут приводить к повышенному уровню гомоцистеина, что является фактором риска повреждения эндотелия и активации сосудисто-тромбоцитарного звена гемостаза. Однако, вероятно, имеются и другие механизмы, за счет которых дефекты фолатного метаболизма повышают риск осложнений беременности. Например, нарушение метилирования ДНК плода и повышение риска нерасхождения хромосом в мейозе [19]. Наиболее изученный в этой генной сети ген – это ген MTHFR, 24 кодирующий фермент метилентетрагидрофолатредуктазу (МТГРФ). По данным ряда авторов полиморфизмы в гене MTHFR повышают риск невынашивания беременности [20]. Некоторые исследования и даже систематические обзоры показали, что полиморфизм MTHFR C677T ассоциирован с преждевременными родами и низким весом плода, преэклампсией [21]. Помимо повышенного уровня гомоцистеина, полиморфизмы в генах фолатного цикла ассоциированы и с другими неблагоприятными эффектами – повышением риска

пороков развития (прежде всего, дефектов нервной трубки) и хромосомных перестроек у плода, в том числе синдрома Дауна, а также с осложнениями беременности. Показано, что сочетание ряда полиморфизмов в генах фолатного цикла повышает риск преждевременных родов и преэклампсии [22].

ГЕНЫ РЕНИН-АНГИОТЕНЗИН-АЛЬДОСТЕРОНОВОЙ СИСТЕМЫ

Ренин-ангиотензин-альдостероновая система, компоненты которой находятся под генным контролем, играет существенную роль в развитии артериальной гипертензии, поэтому логично предположить, что полиморфизмы в генах РААС могут повышать риск гипертензивных осложнений беременности. В мета-анализе, проведенном в 2015 году Y. Li и соавт. была выявлена ассоциация между наличием полиморфизма A1675G в гене рецептора ангиотензиногена 2 типа AT2R и преэклампсией, при этом другой полиморфизм в этом же гене – C3123A на риск преэклампсии не влиял, также как и полиморфизм A1166C в гене рецептора ангиотензиногена 1 типа AT1R [23]. В 2020 году в исследовании Azimi-Nezhad M. была продемонстрирована ассоциация с преэклампсией полиморфизма гена CYP11B2 G-344A [24]. Риск преэклампсии повышает также наличие полиморфизма в гене ACE (ген ангиотензин-превращающего фермента), особенно в случае носительства гомозиготного генотипа DD. Гены РААС ассоциированы с риском преждевременных родов. Хотя не исключено, что это опосредованная связь – полиморфизмы в генах РААС повышают риск гипертензивных расстройств беременных, которые в свою очередь являются фактором риска преждевременных родов.

ГЕНЫ ИММУННОГО ОТВЕТА

Одной из причин аномальной плацентации являются иммунные нарушения, изменяющие материнский воспалительный ответ. Воспалительный ответ также играет огромную роль в патогенезе преждевременных родов и преждевременного разрыва плодных оболочек [25]. Кроме того, натуральные киллеры и макрофаги, которые активируются интерлейкинами и другими медиаторами участвуют в ремоделировании спиральных артерий посредством индукции апоптоза и деградации внеклеточного матрикса. Поэтому эта система не могла остаться без внимания исследователей, интересующихся глубинными патогенетическими механизмами больших акушерских синдромов. В исследовании, проведенном в Китае, было показано, что полиморфизмы в генах TNF-α и IL10 могут

быть ассоциированы с преэклампсией, однако авторы осторожны в своих выводах, и отмечают, что требуются дальнейшие исследования для раскрытия патогенетических механизмов данной связи, а также для изучения межгенных взаимодействий [26]. Показана взаимосвязь между полиморфизмами в генах иммунного ответа, в том числе TNF- α и IL10, с привычным невынашиванием беременности, однако авторы систематического обзора, проанализировавшие 428 исследований, посвященным генетическим полиморфизмам, которые могут иметь отношение к потере беременности, отмечают, что эта ассоциация достаточно слабая. В исследовании Langmia et al. (2016) было показано, что уровень интерлейкина 1 в плазме крови беременности влияет на риск преждевременных родов, что вызвало предположение, что полиморфизмы в 29 гене IL1 могут быть ассоциированы с преждевременными родами и другими осложнениями беременности [27].

ГЕНЫ ДИСФУНКЦИИ ЭНДОТЕЛИЯ

Изначально, дисфункцию эндотелия связывали только с преэклампсией, но в дальнейшем было показано, что она имеет место при всех больших акушерских синдромах [28]. Следовательно, гены, регулирующие функцию эндотелия, также могут повлиять на риск осложнений беременности. В регуляции эндотелия важную роль играет оксид азота (NO), поэтому гены синтазы азота (NOS3) представляют большой интерес. Оксид азота по современным представлениям играет роль универсального регулятора множества физиологических процессов, включающих в себя поддержание сердечно-сосудистого гомеостаза, иммунного статуса, цитотоксической активности макрофагов и т. д. Синтезировать NO способны многие клетки организма. Известно, что NO синтезируется в трофобласте, плаценте и миометрии. Ген эндотелиальной NO-синтазы NOS3 расположен на 7-й хромосоме в локусе 7q36. В нем известно несколько полиморфных вариантов. Наиболее известны следующие: полиморфизм VNTR в интроне 4 (в 4b аллеле присутствуют 5 повторяющихся фрагментов 27 п.н., а в 4a – 4 таких повтора), структурная замена G894T в 7 экзоне и полиморфизм промоторной области гена NOS3 T786C. Существуют данные, что полиморфизмы этого гена играют роль при привычном невынашивании беременности, особенно в сочетании с другими неблагоприятными полиморфизмами (в генах тромбофилии и генах, отвечающих за ангиогенез и развитие артериальной гипертензии) [29]. Также существует ассоциация между полиморфизмами в гене NOS3

и акушерскими осложнениями, например преэклампсией и другими гипертензивными осложнениями. Снижение биодоступности NO может приводить к СЗРП, ассоциированной с эндотелиальной дисфункцией, с последующим повышенным риском сердечно-сосудистой патологии в течение жизни.

ГЕНЫ РЕЦЕПТОРОВ ПОЛОВЫХ ГОРМОНОВ

Адекватный гормональный фон – один из ключевых факторов в развитии беременности. Причем, важен не только уровень гормонов крови, но и чувствительность рецепторов. Поэтому логично предположить, что гены рецепторов половых гормонов оказывают влияние на физиологическое или патологическое течение беременности. На сегодняшний день данная взаимосвязь изучена недостаточно, чаще полиморфизмы в генах рецепторов половых гормонов изучаются в связи с гинекологической патологией, например эндометриозом и раком половых органов. Поэтому вопрос взаимосвязи этой генной сети с «большими акушерскими синдромами» требует дальнейшего изучения. В исследовании (Su M.T. et al., 2011) было показано, что полиморфизм гена PGR (PROGINS) ассоциирован с предрасположенностью к привычной потере беременности [30].

ГЕНЫ АНТИОКСИДАНТНОЙ СИСТЕМЫ

Одним из патогенетических факторов акушерских осложнений считается оксидативный стресс, развитие которого в значительной мере определяется функциональной активностью определенных генов, среди которых наиболее изучены гены MnSOD (SOD2) и GPX1. Предполагается, что полиморфизмы в этих генах могут повышать риск идиопатического привычного невынашивания беременности, особенно если имеется сочетание нескольких полиморфизмов, снижающих эффективность антиоксидантной защиты [31].

ГЕНЫ ДЕТОКСИКАЦИИ

Система детоксикации существует для защиты организма от экзо- и эндогенных токсических субстанций. Эта система включает в себя ряд ферментов, кодируемых сетью генов, которые называются «гены метаболизма» или «гены детоксикации». При нарушении работы этой системы происходит интоксикация организма разного характера и разной степени выраженности. Генетические полиморфизмы в «генах метаболизма»

приводят к полному отсутствию соответствующего белка или к появлению фермента с измененной активностью. В зависимости от особенностей генома различные индивидуумы могут сохранять устойчивость или обнаруживать повышенную чувствительность к повреждающим агентам внешней среды.

Центральное место среди генов детоксикации занимают гены глутатион-S-трансфераз, среди которых наиболее хорошо изучены гены GSTT1, GSTM1 и GSTP1. Ген GSTM1 расположен в локусе 1q13.3, ген GSTT1 - в локусе 22q11.2, GSTP1 - в локусе 11q13. Мутантные аллели GSTT1 и GSTM1 характеризуются наличием протяженных делеций, следствием чего является полное отсутствие соответствующих ферментов у гомозигот. Отсюда их нередко называют «нулевыми аллелями». Для гена GSTP1 описано 2 вида функционального полиморфизма – Ile105Val и Ala114Val. Наличием в организме функционально неполноценных аллелей генов детоксикации провоцируются многие заболевания. Получены данные, свидетельствующие, что полиморфный вариант 313G гена GSTP1 может быть фактором наследственной предрасположенности к потере беременности [32]. Была показана ассоциация функционально ослабленных аллелей гена GSTM1 с привычной потерей плода на ранних сроках. Было установлено, что гомозиготы по нулевому аллелю двух генов GSTM1 и GSTT1 у женщин, имеющих выкидыши в анамнезе, встречаются в 3 раза чаще. Определенную роль гены метаболизма играют при развитии преэклампсии. Важная роль при преэклампсии принадлежит плацентарной глутатион-S-трансферазе, которая кодируется геном GSTP1. Есть данные, что при преэклампсии содержание этого фермента в плаценте и децидуальной ткани снижено. Частота полиморфного генотипа гена GSTP1 ассоциирована с некоторыми показателями тяжести заболевания, в частности, с повышенной агрегацией тромбоцитов. Большое количество исследований посвящено роли генов детоксикации в этиологии плацентарной недостаточности и задержки роста плода. Предполагается, что наличие функционально ослабленных аллелей генов GST приводит к накоплению вредных метаболитов в плаценте, что и приводит к развитию плацентарной недостаточности [32]. Выявление полиморфизмов генов данной группы становится все более актуальным в условиях ухудшающейся экологической обстановки, появления новых неизвестных ранее токсикантов и роста хронической патологии репродуктивной системы.

Полногеномные методы исследования при изучении генетической предрасположенности к «большим акушерским синдромам». Современные методы

исследования, например, секвенирование нового поколения (next generation sequencing – NGS), позволяют оценить сразу множество генов. При анализе полиморфизмов изучаются конкретные генетические варианты, которые, согласно нашим представлениям о патогенезе «больших акушерских синдромов», могут повлиять на уровень риска развития патологии беременности, данные варианты встречаются в популяции относительно часто, а эффект каждого из них достаточно незначительный. В отличие от этих исследований, при полногеномном и полноэкзомном секвенировании проводится анализ одновременно большого числа генов, и мы не можем заранее знать, какие генетические варианты в итоге покажут себя значимыми в генезе «больших акушерских синдромов».

В зависимости от цели исследования для анализа данных секвенирования могут быть использованы различные подходы. Для поиска причин моногенных заболеваний необходимо использовать «Руководство по интерпретации данных, полученных методами массового параллельного секвенирования (MPS)», которое генетические варианты с частотой встречаемости более 3% интерпретирует как доброкачественные [33]. Однако для поиска вариантов, связанных с осложнениями беременности, такой подход вряд ли будет эффективным, поскольку данные состояния имеют в большинстве случаев мультифакториальную природу. Поэтому в данном случае при использовании NGS целесообразно устанавливать более мягкие фильтры по популяционным частотам.

В 2018 г. проведено исследование, в котором с помощью полногеномного секвенирования изучались гены, ответственные за отслойку плаценты. Было идентифицировано несколько генетических локусов, полиморфизмы в которых ассоциированы с данной патологией. Наиболее значимыми оказались: ген ABCC8 (ранее полиморфизмы в этом гене изучались в связи с сахарным диабетом II типа и наследственной эпилепсией); ген ZNF28, являющийся одним из ДНК-связывающих белков, регулирующих транскрипцию; ген CTNND2, кодирующий дельтакатенин (есть исследования, что некоторые мутации в данном гене ассоциированы с умственной отсталостью); ген ADAM12 (полиморфизмы и мутации в этом гене изучались в связи с различными видами рака). Все гены, выявленные в данном исследовании, являются малоизученными, и ни один из них ранее не связывался исследователями с акушерской патологией. При этом среди значимых генов, ассоциированных с отслойкой плаценты, не оказалось, например, хорошо изученных генов тромбофилии и дисфункции эндотелия [34].

В финской популяции проводилось секвениро-

вание экзема у женщин с преэклампсией. Экзомное секвенирование было проведено у 100 женщин с преэклампсией, по результатам исследования авторы выбрали 28 генетических полиморфизмов и мутаций, которые в исследуемой группе встречались чаще, чем в общей популяции. Далее около 2000 женщин с преэклампсией и без нее проводилось тестирование только на эти генетические варианты, и достоверных различий между группами не было получено [35].

В исследовании, проведенном в Дании, сравнили геном 50 женщин с ПЭ и 50 без нее. Вопреки ожиданиям, оказалось, что полиморфизмы в генах, вовлеченных в биологические процессы и сигнальные пути, чаще встречались в контрольной группе, и авторы предположили, что большее генетическое разнообразие является протективным фактором в отношении ПЭ [36].

Как видно, результаты этих исследований неоднозначны и противоречивы. Секвенирование экзема, а тем более генома, остается крайне дорогостоящим методом исследования. Однако мы убеждены, что полногеномные исследования в будущем будут продолжены, что приведет к накоплению знаний и облегчит интерпретацию полученных результатов.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Концепция «больших акушерских синдромов», предложенная рядом ведущих мировых экспертов в области акушерства и перинатологии, предполагающая существование универсальных патогенетических механизмов, приводящих к формированию различных клинических вариантов осложнений беременности, продолжает развиваться. Генетическая предрасположенность к репродуктивной патологии, несомненно, существует, однако комплексная оценка полученных данных крайне сложна. Одной из приоритетных задач должна стать разработка моделей оценки риска, которые смогут учитывать множество генетических и средовых факторов, увеличивающих риск осложнений, будут достаточно просты для использования в практике клинициста. Изучение молекулярно-генетических механизмов развития «больших акушерских синдромов» максимально приблизит нас к 4П-медицине, построенной на принципах персонализированного подхода к здоровью человека и интегрирующей понятия персонализации (индивидуальный подход к каждому пациенту), предикции (создание вероятностного прогноза акушерской патологии), превентивности (профилактика акушерских осложнений), партисипативности (мотивированное участие пациента).

ЛИТЕРАТУРА

1. Di Renzo, G.C. The great obstetrical syndromes / G.C. Di Renzo // *J Matern Fetal Neonatal Med.* – 2009. – Vol. 22. – P. 633–635.
2. Romero, R. Prenatal medicine: The child is the father of the man / R. Romero // *J Matern Fetal Neonatal Med.* – 2009. – Vol. 22, № 8. – P. 636–639.
3. Баранов, И.И. Непрямые причины материнской смертности / И.И. Баранов, З.З. Токова // *Акушерство и гинекология.* – 2012. – № 4–2. – С. 92–96.
4. Дедов, И.И. Персонализированная медицина: современное состояние и перспективы / И.И. Дедов, А.И. Тюльпакова и др. // *Вестник Российской академии наук.* – 2012. – № 12. – С. 4–13.
5. Brosens, I. The «Great obstetrical syndromes» are associated with disorders of deep placentation / I. Brosens, R. Pijnenborg, L. Vervruysse [et al.] // *Am J Obstet Gynecol.* – 2011. – Vol. 204, № 3. – P. 193–201.
6. Цепилов, Я.А. Разработка и применение новых моделей в полногеномном анализе ассоциаций: дисс. канд. биол. наук / Я.А. Цепилов. – Новосибирск, 2016. – 122 с.
7. Юрченко, Л.Н., Состояние системы гемостаза при осложнениях беременности и родов / Л.Н. Юрченко, И.Д. Медвинский, В.В. Ковалев. – Екатеринбург: УрОРАН. – 2009. – 106 с.
8. Яшук, А.Г., Состояние сосудисто-тромбоцитарного гемостаза при беременности: признаки нормы и патологии / А.Г. Яшук, А.В. Масленников, И.Р. Тимершина // *Российский вестник акушера-гинеколога.* – 2010. № 4. – С. 17.
9. Brosens, I. The «Great obstetrical syndromes» are associated with disorders of deep placentation / I. Brosens, R. Pijnenborg, L. Vervruysse [et al.] // *Am J Obstet Gynecol.* – 2011. – Vol. 204, № 3. – P. 193–201.
10. Mastrolia, S.A. Placental vascular pathology and increased thrombin generation as mechanisms of disease in obstetrical syndromes / S.A. Mastrolia, M. Mazor, G. Loverro [et al.] // *PerrJ.* – 2014. – Vol. 18, № 2. – P. 653.
11. Kamali, M. Association between thrombophilic genes polymorphisms and recurrent pregnancy loss susceptibility in the Iranian population: a systematic review and meta-analysis / M. Kamali, S. Hantoushzadeh, S. Borna [et al.] // *Iran Biomed J.* – 2017. – Vol. 222, № 22. – P. 78–89.
12. Lenz, B. The investigation of hereditary and acquired thrombophilia risk factors in the development of complications in pregnancy in Croatian women / B. Lenz, M. Samardzija, D. Drenjacevic [et al.] // *J Matern Fetal Neonatal Med.* – 2016. – Vol. 29, № 2. – P. 264–269.
13. Shi, X. Maternal genetic polymorphisms and unexplained recurrent miscarriage: a systematic review and meta-analysis / X. Shi, X. Xie, Y. Jia [et al.] // *Clin Genet.* – 2017. – Vol. 91, № 2. – P. 265–284.
14. Генетически детерминированные тромбофилии: теория и практика / под ред. О.П. Ковтун. – Екатеринбург: Издательство УГМУ Минздрава России. – 2013. – 227 с.

15. Li, J. Genetic association between FXIII and β -fibrinogen genes and women with recurrent spontaneous abortion: a meta-analysis / J. Li, H. Wu, Y. Chen [et al.] // *J Assist Reprod Genet.* – 2015. – Vol. 32, № 5. – P. 817–825.
16. Giannkou, K. Genetic and non-genetic risk factors for preeclampsia: umbrella review of systematic reviews and meta-analyses of observational studies / K. Giannkou, E. Evangelou, S. I. Papatheodorou // *Ultrasound Obstet Gynecol.* – 2018. – Vol. 51, № 6. – P. 720–730.
17. Minor, K. Enoxaparin effect on pregnancy outcomes in a patient with elevated plasminogen activator inhibitor-1 [Electronic resource] / K. Minor, H. Leftwich // *Case Rep Obstet Gynecol.* – 2020. – <https://www.hindawi.com/journals/crig/2020/7860324/>
18. Цахилова, С.Г., Генетические предикторы преэклампсии (обзор литературы) / С.Г. Цахилова, Л. В. Акуленко, В.М. Кузнецов [и др.] // *Проблемы репродукции.* – 2017. – № 1. – С. 110–114.
19. Jackson, R.A. Synthetic combinations of missense polymorphic genetic changes underlying Down Syndrome susceptibility / R. A. Jackson, M. L. Nguyen, A. N. Barrett [et al.] // *Cell Mol Life Sci.* – 2016. – Vol. 73, № 21. – P. 4001–4017.
20. Kamali, M. Association between thrombophilic genes polymorphisms and recurrent pregnancy loss susceptibility in the Iranian population: a systematic review and meta-analysis / M. Kamali, S. Hantoushzadeh, S. Borna [et al.] // *Iran Biomed J.* – 2017. – Vol. 222, № 22. – P. 78–89.
21. Fang, Q. Systematic review and meta-analysis of the associations between maternal methylentetrahydrofolate reductase polymorphisms and preterm delivery / Q. Fang, Y. Jiang, Z. Liu [et al.] // *J Obstet Gynaecol Res.* – 2018. – Vol. 44, № 4. – P. 663–672.
22. Serimac-Mrozikiewicz, A. The importance of MTHFR, MTR, MTRR and CSE expression levels in Caucasian women with preeclampsia / A. Serimac - Mrozikiewicz, A. Bogacz, J. Bartkowiak-Wieczorek [et al.] // *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* – 2015. – Vol. 188. – P. 113–7.
23. Li, Y. Association between maternal tumor necrosis factor- α G308A polymorphism and interferon- γ A874T polymorphism and risk of preterm birth: a meta-analysis / Y. Li, C. J. Yao, F. B. Tao [et al.] // *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* – 2015. – Vol. 190. – P. 11–19.
24. Azimi-Nezhad, M. Association of CYP11B2 gene polymorphism with preeclampsia in north east of Iran (Khorasan province) / M. Azimi-Nezhad, A. Teymoori, R. Ebrahimzadeh-Vesal // *Gene.* – 2020. – Vol. 733, № 5. – P. 144358.
25. Супрун, С.В. Генетический полиморфизм IL-10 при преждевременных родах / С.В. Супрун, Е. Б. Наговицына, Е.А. Кондрашова [и др.] // *Медицинская Иммунология.* – 2017. – № 1. – С. 196.
26. Zhao, X. Gene polymorphism associated with endothelial nitric oxide synthase (4VNTR, G894T, C786T) and unexplained recurrent spontaneous abortion risk: A meta-analysis / X. Zhao, Q. Li, F. Yu [et al.] // *Medicine (Baltimore).* – 2019. – Vol. 98, № 4. – P. e14175.
27. Langmia, I. M. Impact of IL1B gene polymorphisms and interleukin 1B levels on susceptibility to spontaneous preterm birth / I. M. Langmia, Y. D. Apalasy, S. Z. Omar [et al.] // *Pharmacogenet Genomics.* – 2016. – Vol. 26, № 11. – P. 505–509.
28. Docheva, N. The profiles of soluble adhesion molecules in the “great obstetrical syndromes” / N. Docheva, R. Romero, P. Chaemsathong [et al.] // *J Matern Fetal Neonatal Med.* – 2018. – № 1. – P. 24.
29. Zhao, X. Gene polymorphism associated with endothelial nitric oxide synthase (4VNTR, G894T, C786T) and unexplained recurrent spontaneous abortion risk: A meta-analysis / X. Zhao, Q. Li, F. Yu [et al.] // *Medicine (Baltimore).* – 2019. – Vol. 98, № 4. – P. e14175.
30. Su, M. T. Association of progesterone receptor polymorphism with idiopathic recurrent pregnancy loss in Taiwanese Han population / M. T. Su, I. W. Lee, Y. C. Chen [et al.] // *J Assist Reprod Genet.* – 2011. – Vol. 28, № 3. – P. 239–243.
31. Kladzhieva, M. B. Association of oxidative stress-related genes with idiopathic recurrent miscarriage / M. B. Kladzhieva, N. N. Lutchenko, I. V. Volodin [et al.] // *Free Radical Research.* – 2014. – Vol. 48, № 5. – P. 534–541.
32. Татарский, П. Ф. Исследования возможной роли полиморфизма генов системы детоксикации и коагуляции крови в патогенезе потери беременности / П.Ф. Татарский, А.М. Кучеренко, К.Г. Хажиленко и др. // *Биополимеры и клетка.* – 2011. Т. 27, № 3. – С. 214–220.
33. Кашеева, Т.К., Биохимический пренатальный скрининг в эпоху эры неинвазивной диагностики. Вместе или врозь? / Т.К. Кашеева, В.С. Баранов // *Медицинская генетика.* – 2015. – Т. 14, № 7. – С. 3–8.
34. Morgan, L. Update of genetics of preeclampsia / L. Morgan // *Pregnancy Hypertension* – 2013. – № 3 (2). – P. 59–60.
35. Workalemahu, T. Genetic variations and risk of placental abruption: A genome-wide association study and meta-analysis of genome-wide association studies / T. Workalemahu, D. Enquobahrie et al. // *Placenta* – 2018 – № 66 (4). – P. 8–16.
36. Jonson, M. Exome sequencing identifies likely functional variants influencing preeclampsia and CVD risk / M. Jonson, M. Lozet et al. // *Pregnancy Hypertension.* – № 2 (3). – P. 203–204.

АКТУАЛЬНЫЕ ВОПРОСЫ

ОРГАНИЗАЦИЯ ПОМОЩИ ПАЦИЕНТАМ С БЕСПЛОДИЕМ
В БРЕСТСКОМ РЕГИОНЕ

Е.В. Макаrchук, И.Н. Гайдучик
УЗ «Брестский областной родильный дом»

Реферат: Проведен анализ работы отделения репродукции и планирования семьи медико-генетической консультации УЗ «Брестский областной родильный дом». Систематизирование нормативных документов по оказанию помощи парам с бесплодием.

Ключевые слова: репродукция и планирование семьи, медико-генетическая консультация, бесплодие.

ORGANIZATION OF CARE FOR PATIENTS WITH INFERTILITY IN BREST REGION

E.V. Makarchuk, I.N. Gaydychik
Health Care Institution "Brest regional maternity hospital"

Abstract: The analysis of work of the department of reproduction and family planning of medical genetic consultation of Health Care Institution "Brest Regional Maternity Hospital" was carried out. The systematization of normative documents on rendering assistance to couples with infertility was carried out.

Key words: reproduction and family planning, medical genetic consultation, infertility.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Проведен анализ работы отделения репродукции и планирования семьи медико-генетической консультации УЗ «Брестский областной родильный дом». Систематизирование нормативных документов по оказанию помощи парам с бесплодием.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЯ

Для оказания помощи пациентам по вопросам репродуктивного здоровья, в частности, с проблемами бесплодия в браке, разработана разноуровневая система оказания специализированной помощи. Работа проводится согласно нормативным документам: приказа Министерства здравоохранения Республики Беларусь от 09.08.2019 № 966 «Об утверждении Инструкции по организации разноуровневой системы акушерско-гинекологической и перинатальной помощи в Республике Беларусь», приказа Министерства здравоохранения Республики

Беларусь от 31.12.2019 №1571 «Об изменении приказа Министерства здравоохранения Республики Беларусь от 09.08.2019 № 966», приказа главного управления по здравоохранению Брестской области от 24.09.2019 №61 «Об утверждении Инструкции по организации разноуровневой системы акушерско-гинекологической и перинатальной помощи в Брестской области», Постановления Министерства здравоохранения Республики Беларусь №17 от 19.02.2018 г. Об утверждении клинического протокола «Медицинское наблюдение и оказание медицинской помощи женщинам в акушерстве и гинекологии».

Учитывая территориальную отдаленность многих районов от областного центра, с целью доступности получения медицинской помощи пациентам с бесплодием, Брестская область условно разделена на три региона:

Брестский регион: город Брест и Брестский район, Жабинковский район, Каменецкий район, Кобринский район, Малоритский район, Пружанский район.

Адреса для корреспонденции:

Е.В. Макаrchук, тел. моб.: 8 (029) 754-27-19, e-mail: makarchuk.ekaterina@mail.ru,

И.Н. Гайдучик, тел. моб.: 8 (029) 790-49-05, e-mail: gajdychiki@mail.ru

Барановичский регион: Барановичский район, Берёзовский район, Ганцевичский район, Ивацевичский район, Ляховичский район.

Пинский регион: Пинский район, Дрогичинский район, Ивановский район, Лунинецкий район, Столинский район (рис. 1).



Рисунок 1. Регионы Брестской области

Первым уровнем оказания помощи парам с бесплодием являются женские консультации центральных поликлиник г. Бреста и женские консультации центральных районных больниц районов Брестской области (табл. 1).

Основная задача женских консультаций – выявление, регистрация и диспансерный учет супружеских пар с бесплодием для максимального охвата помощью. В женской консультации проводится общеклиническое обследование, консультации специалистов согласно Постановления Министерства здравоохранения Республики Беларусь №17 от 19.02.2018 г. Об утверждении клинического протокола «Медицинское наблюдение и оказание медицинской помощи женщинам в акушерстве и гинекологии».

Существует преемственность между учреждениями первого, второго и третьего уровня. Информация о взятых под наблюдение пациентах в медико-генетической консультации (далее МГК) УЗ «Брестский областной родильный дом» ежеквартально передается в женские консультации с целью более полного и качественного охвата диспансеризацией пациентов с репродуктивными проблемами. Также 1 раз в квартал женские консультации со всех районов и г. Бреста передают сведения в МГК о пациентах с наступившими беременностями. Это необходимо для полного и достоверного учета эффективности и результатов лечения бесплодия.

Контроль качества оказания медицинской помощи таким пациентам и эффективности диспан-

серизации проводится заведующими женских консультаций.

На первом уровне оказания помощи не всегда имеются возможности для выяснения причин бесплодия. Эти пациенты дообследуются в региональных отделениях и медико-генетической консультации УЗ «БОРД» (табл. 2).

Вторым уровнем оказания помощи пациентам по вопросам бесплодия в браке являются региональные отделения репродукции в женских консультациях центральных поликлиник г. Пинска и г. Барановичи.

В региональных отделениях концентрируются пациенты близлежащих районов: Барановичи – Барановичский, Ивацевичский, Берёзовский, Ганцевичский, Ляховичский.

Пинский региональный кабинет оказывает специализированную помощь пациентам г. Пинска и Пинского района, Ивановского, Дрогичинского, Лунинецкого, Столинского районов.

На втором уровне оказания помощи пациентам по вопросам бесплодия проводится уточнение диагноза, выработка плана ведения пары, консервативное лечение выявленной патологии. Для более углубленного обследования, проведения оперативного лечения пациенты направляются на третий уровень оказания помощи (табл. 3).

Третий уровень оказания специализированной помощи супружеским парам с бесплодием осуществляется в медико-генетической консультации и гинекологических отделениях УЗ «БОРД» (табл. 4).

Четвертый уровень оказания специализированной помощи – РНПЦ «Мать и дитя» (табл. 5).

В состав медико-генетической консультации УЗ «Брестский областной родильный дом» входят: отделение репродукции и планирования семьи, отделение пренатальной диагностики и клинико-диагностическая лаборатория (цитогенетическая) (рис. 2).

Отделение репродукции и планирования семьи медико-генетической консультации обеспечивает оказание амбулаторной, консультативной и лечебно-диагностической помощи по вопросам, связанным с охраной репродуктивного здоровья, проводит организационно-методическую работу по вопросам специализированной помощи на II и III уровнях. В составе отделения функционируют следующие кабинеты: кабинет по лечению бесплодия, кабинет профилактики невынашивания беременности, кабинет эндокринологической гинекологии, кабинет планирования семьи, кабинет подростковой и детской гинекологии, кабинет уролога. Парам, обратившимся с проблемой бесплодия, проводится диагностика и лечение в соответствии с выявленной патологией. В отделении по штатному расписанию 7 врачебных ставок заняты 7 физическими



Таблица 1. Алгоритм оказания помощи супружеским парам с бесплодием

лицами. Врачей высшей категории – 1, I категории – 4, II категории – 1. Все врачи акушеры-гинекологи владеют методикой УЗИ, необходимой для диагностики структуры эндометрия и фолликулогенеза, контроля при лечении и индукции овуляции. Врачи регулярно повышают свой профессиональный уровень, выписывая медицинские издания и участвуя в проведении семинаров.

Из диагностических мероприятий в учреждении используются: исследования эякулята на автоматическом спермоанализаторе, секрета предстатель-

ной железы, MAR-тест, анализ фрагментации ДНК сперматозоидов, кольпоскопия, биопсия, аспират из полости матки, соскоб из цервикального канала, посткоитальный тест, тест контакта сперматозоидов с цервикальной слизью, цитогенетические исследования, определения методом ИФА гормонов: ДГЭА-С и 17ОН-прогестерона.

В среднем в течение года в отделении репродукции и планирования семьи наблюдается от 750 до 850 пар с бесплодием. У пациенток, обратившихся с бесплодием, в процессе обследования из всей вы-

I уровень (районный, городской) • Центральные районные больницы • Центральные поликлиники	Выявление пациенток с бесплодием, их регистрация, взятие на «Д» учет Первичный осмотр гинеколога, общеклиническое обследование, обследование на ИППП, тесты функциональной диагностики, УЗИ ОМТ Осмотр терапевта Осмотр врачей-специалистов	Врач акушер-гинеколог
	Выявление пациентов с бесплодием, их регистрация, взятие на «Д» учет Первичный осмотр уролога, общеклиническое обследование, обследование на ИППП Осмотр терапевта Осмотр врачей-специалистов (по показаниям)	Врач-уролог

Таблица 2. Оказание помощи на первом уровне

II уровень (межрайонный) • Кабинеты специализированной гинекологической помощи УЗ «Барановичский родильный дом», УЗ «Пинский межрайонный родильный дом». • Медико-генетическая консультация УЗ «Брестский областной родильный дом» (для жителей г. Бреста и Брестского района)	Уточнение диагноза, выработка плана ведения пациента Углубленный инфекционный скрининг, гормональное обследование, гормональные пробы, УЗИ-мониторинг овуляции Гистеросальпингография Консервативное лечение	Врач акушер-гинеколог
	Уточнение диагноза, выработка плана ведения пациента Исследование эякулята Углубленный инфекционный скрининг УЗИ мочеполовых органов Консервативное лечение	Врач-уролог

Таблица 3. Оказание помощи на втором уровне

III уровень (областной) • УЗ «Брестский областной родильный дом» (медико-генетическая консультация и стационар)	Уточнение плана ведения супружеской пары, выбор методов дополнительного обследования и лечения, иммунологический скрининг Гистеросальпингография по показаниям Гистероскопия по показаниям Консервативное лечение Оперативное лечение по показаниям Реабилитация после хирургического лечения	Врач акушер-гинеколог Врач-уролог
	Медико-генетическое консультирование (по показаниям)	Врач-генетик
	Углубленное дообследование Лечение сопутствующей эндокринной патологии (по показаниям)	Врач-эндокринолог
	Исследование эякулята, секрета предстательной железы Иммунологический скрининг Консервативное лечение Оперативное лечение	Врач-уролог

Таблица 4. Оказание помощи на третьем уровне

Таблица 5. Оказание помощи на четвертом уровне



Рисунок 2. Состав УЗ «Брестский областной родильный дом»

явленной патологии некоторые инфекционные и паразитарные заболевания (A50–A64) составили в 2020 году – 19 %, (9 месяцев 2021 – 17 %), новообразования (D25–D35) в 2020 году – 4,5 % (9 месяцев 2021 – 10,4 %), болезни эндокринной системы (E00–E90) в 2020 году – 13 % (9 месяцев 2021 – 11 %), болезни мочеполовой системы (N00–N99) в 2020 году – 62,3% (9 месяцев 2021 – 60,5 %), врожденные пороки развития и хромосомные аномалии (Q00–Q99) в 2020 году – 0,7% (9 месяцев 2021 – 0,1%).

Среди выявленных факторов бесплодия преобладает, как и предыдущие годы, сочетание факторов, в том числе и с мужским, и составляет 42,8 % в 2020 году. Из других факторов:

- эндокринный – 27,2 %;
- трубно-перитонеальный фактор – 19 %;
- мужской – 8,1 %;
- маточный – 1,2 %;
- шеечный – 1,2 %;
- иммунологический – 0,5 % (рис. 3).

В 2020 году проконсультировано генетиком 33 пары с бесплодием, за 9 месяцев 2021 – 31 пара.

У пациенток с бесплодием в 2020 году наступило 218 беременностей. Наступление беременностей от числа активно лечившихся составляет 32,3% (2019 г. – 32,2%).

С 2019 года на базе МГК проводится внутриматочная инсеминация спермой мужа (ВМИ спермой мужа). Процент наступивших беременностей с использованием ВМИ: 2019 г. – 10 % (1 случай из 10), в 2020 г. – 11,8 % (7 случаев из 59), 9 месяцев 2021 – 7 % (6 случаев из 85).

За последний год направлены на консультацию в РНПЦ «Мать и дитя» 70 супружеских пар с репродуктивными проблемами в браке.

С 01.01.2021 года на базе медико-генетической консультации Брестского областного родильного

дома еженедельно проводится заседание комиссии по отбору пациентов для предоставления одной бесплатной попытки экстракорпорального оплодотворения согласно постановления Совета Министров Республики Беларусь от 17.08.2020 «О мерах по реализации указа Президента Республики Беларусь от 18.05.2020 №171» «О социальной поддержке отдельных категорий граждан» и на основании приказа Министерства здравоохранения Республики Беларусь от 05.09.2020 №986 «О республиканской комиссии по вопросам бесплатного предоставления одной попытки экстракорпорального оплодотворения», приказа главного управления по здравоохранению Брестского областного исполнительного комитета от 05.10.2020 №41 «Об организации направления пациентов Брестской области для проведения процедуры экстракорпорального оплодотворения за счет средств бюджета». На 01.10.2021 года 140 парам выдано направление для предоставления одной попытки экстракорпорального оплодотворения.

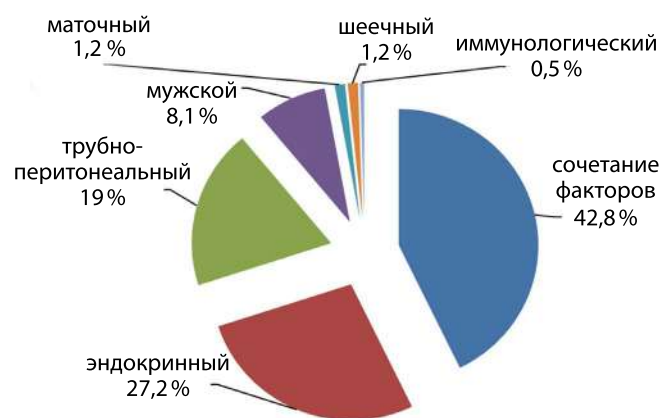


Рисунок 3. Факторы бесплодия

ВЫВОДЫ

1. В Брестской области работа с супружескими парами с бесплодием организована удовлетворительно. С целью доступности специализированной помощи таким парам из отдаленных районов созданы региональные кабинеты по лечению бесплодия (г. Пинск, г. Барановичи). Для дальнейшего дообследования и выработки тактики ведения пациенты направляются в медико-генетическую консультацию и стационар УЗ «Брестский областной родильный дом».

2. С 2019 года на базе медико-генетической консультации УЗ «Брестский областной родильный дом» с целью лечения бесплодия используется метод внутриматочной инсеминации спермой мужа.

3. С 01.01.2021 года на базе медико-генетической консультации Брестского областного родильного дома еженедельно проводится заседание комиссии по отбору пациентов для предоставления одной попытки экстракорпорального оплодотворения. На 01.10.2021 года 140 парам выдано направление для предоставления одной попытки экстракорпорального оплодотворения.

4. С целью улучшения помощи женщинам с проблемами репродукции планируется применение методик лечения хронического эндометрита.

сии по вопросам бесплатного предоставления одной попытки экстракорпорального оплодотворения».

7. Приказ главного управления по здравоохранению Брестского областного исполнительного комитета от 05.10.2020 №41 «Об организации направления пациентов Брестской области для проведения процедуры экстракорпорального оплодотворения за счет средств бюджета».
8. Постановление Министерства здравоохранения Республики Беларусь от 24.12.2019 №124 «О вопросах применения вспомогательных репродуктивных технологий».

ЛИТЕРАТУРА

1. Приказ Министерства здравоохранения Республики Беларусь от 09.08.2019 №966 «Об утверждении Инструкции по организации равноуровневой системы акушерско-гинекологической и перинатальной помощи в Республике Беларусь».
2. Приказ Министерства здравоохранения Республики Беларусь от 31.12.2019 №1571 «Об изменении приказа Министерства здравоохранения Республики Беларусь от 09.08.2019 №966».
3. Приказ главного управления по здравоохранению Брестской области от 24.09.2019 №61 «Об утверждении Инструкции по организации равноуровневой системы акушерско-гинекологической и перинатальной помощи в Брестской области».
4. Постановление Министерства здравоохранения Республики Беларусь №17 от 19.02.2018 г. Об утверждении клинического протокола «Медицинское наблюдение и оказание медицинской помощи женщинам в акушерстве и гинекологии».
5. Постановление Совета Министров Республики Беларусь от 17.08.2020 «О мерах по реализации указа Президента Республики Беларусь от 18.05.2020 №171» «О социальной поддержке отдельных категорий граждан».
6. Приказ Министерства здравоохранения Республики Беларусь от 05.09.2020 №986 «О республиканской комис-

COVID-19, БЕРЕМЕННОСТЬ, ВАКЦИНАЦИЯ

О.И. Прусакова¹, Г.И. Наумова²

¹ УО «Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет»

² УЗ «Витебский областной диагностический центр»

Реферат: В статье приведен обзор литературы возможных рисков развития осложнений после перенесенной инфекции COVID-19 у беременных женщин. Рассмотрено влияние вируса COVID-19 на разных сроках беременности на развитие плода и передачу вируса ребенку. Приведены данные по вакцинации беременных и кормящих матерей.

Ключевые слова: обзор, COVID-19, беременность, вакцинация.

COVID-19, PREGNANCY, VACCINATION

O.I. Prusakova¹, H.I. Navumava²

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

²Health Care Institution "Vitebsk Regional Diagnostic Center"

Abstract: The article presents literature review on possible risks of complications development after COVID-19 infection in pregnant women. The impact of COVID-19 virus on fetal development and virus transmission to infant in different duration of gestation is considered. Data on pregnant women and breastfeeding mothers' vaccination me provided.

Key words: review, COVID-19, pregnancy, vaccination.

Коронавирусная болезнь 2019 г. (COVID-19) – это недавно возникшая инфекция, вызванная вирусом рибонуклеиновой кислоты, которая приводит к инфекциям дыхательных путей от легкой до тяжелой степени. Этот вирус появился в декабре 2019 г. в Китае и был назван коронавирусом-2, связанным с тяжелым острым респираторным синдромом (SARS-CoV-2) [3]. В марте 2020 г. Всемирная организация здравоохранения объявила пандемию коронавирусной инфекции (SARS-CoV-2). К середине марта 2021 г. во всем мире этой инфекцией заболели 119 млн человек, выздоровели 94,7 млн, у 2,6 млн наступил летальный исход. В России этой инфекцией заболели 4,37 млн человек, выздоровели 3,97 млн, у 912 000 заболевание привело к летальному исходу [1].

ВОЗ выделила четыре клинических стадии инфекции COVID-19: легкая форма у пациентов без специфических симптомов (усталость, кашель, мышечные боли, заложенность носа, головная боль, лихорадка, боль в горле, иногда тошнота, диарея, рвота и anosmia); умеренная форма с пневмонией, но без потребности в дополнительном кислороде; тяжелая форма пневмонии с потребностью в кислороде и очень тяжелая форма, требующая ИВЛ, иногда сопровождающаяся шоком и органной недостаточностью [4].

Основным источником инфекции являются люди, уже инфицированные COVID-19. Бессимптомные носители также могут быть источником инфекции. Имеются данные о двух путях передачи инфекции человеку: прямом (контакт с инфицированным человеком в пределах 2 м), и непрямым (при прикосновении к предмету, к которому уже прикасался инфицированный человек) [1, 2, 4, 5].

Установлено, что коронавирус COVID-19 внедряется в организм хозяина через ангиотензин I-превращающий фермент 2 (ACE-2), являющийся для него рецептором, и затем проникает в клетки человека. ACE-2 экспрессируется в альвеолоцитах 2-го типа (AT2) легких, холангиоцитах печени, клетках ободочной кишки, кератиноцитах пищевода, эпителиальных клетках подвздошной и прямой кишки, эпителиальных клетках желудка и проксимальных канальцах почек [1, 4, 16].

Кроме того, входными воротами для COVID-19 является молекула CD147, экспрессируемая на эпителиальных клетках, эндотелиальных клетках, фибробластах, эритроцитах, тромбоцитах, гиппокампе, миндалине, сердце, коже, в синовиальной суставной ткани, в моноцитах и Т-лимфоцитах [5, 7].

Риск заболеть COVID-19 выше среди лиц, в том числе и беременных, которые в большей сте-

пени подвержены влиянию факторов риска, например, работа в области здравоохранения или другие профессии, связанные с работой с людьми [7]. Сопутствующие заболевания, которые обычно появляются во втором триместре беременности (гипертония, холестаз, диабет), а также ожирение и пожилой возраст матери часто делают беременных женщин более восприимчивыми к тяжелым формам COVID-19, что подвергает их более высокому риску госпитализации в отделение интенсивной терапии с искусственной вентиляцией легких по сравнению с общей популяцией [6].

На XV Международном конгрессе по репродуктивной медицине были представлены общие данные и по Москве за период пандемии. Всего в Москве за период новой коронавирусной инфекции заболели 2 362 беременные, из них лечение на дому получали 203 (8,6 %) женщины, госпитализированы 2 159 (91,4 %) беременных. Из госпитализированных легкое течение заболевания было установлено у 902 (38,2 %) женщин, средней степени тяжести – у 1 401 (59,3 %) женщины, тяжелая степень была выявлена у 43 (1,8 %) пациенток, крайне тяжелая – у 16 (0,7 %) женщин. Из числа госпитализированных были выписаны домой беременными 1 410 (65,3 %) женщин, выписаны после родов 695 (32,2 %) женщин, на стационарном лечении на 19.01.21 находились 54 (2,5 %) пациентки. Завершили беременность 744 женщины, из них до 22 нед – 46 (6,18 %) беременных, после 22 нед – 698 (93,82 %) женщин. Естественные роды произошли в 389 (55,8 %) случаях (преждевременных родов – 15, своевременных родов – 374), оперативные роды – в 297 (42,5 %) случаях (преждевременных родов – 65, своевременных родов – 232), вакуум-экстракция – в 12 (1,7 %) случаях. До пандемии доля операций кесарева сечения в стационарах города Москвы составляла 25%. Показаниями к оперативному родоразрешению со стороны матери были: рубец на матке после кесарева сечения (26,2 %), нарастание дыхательной недостаточности (11 %), аномалии родовой деятельности (9 %), предлежание плаценты и неправильное положение плода (7,8 %), преэклампсия (4,86 %); со стороны плода – дистресс плода (13,5 %), преждевременное излитие околоплодных вод (5,2 %). Всего родились 707 детей (9 двоен): 621 (3 двойни) – доношенные, 86 – недоношенные. Перинатальная смертность составила 5,6 %, что статистически значимо не отличается от общепопуляционной смертности [1].

По опубликованным данным в Кокрановской библиотеке на 12.01.21, которые были представлены на XV Международном конгрессе по репродуктивной медицине (19.01.21–21.01.21), во всем мире отмечены следующие перинатальные исходы:

всего случаев 4 3107 (среди них в третьем триместре – 8 414 случаев), пневмония развилась в 3 758 случаях, перевод в отделение реанимации – 1 673 пациентки, материнская смертность – 733 случая, родоразрешено – 16 749 женщин (путем операции кесарева сечения – 6 331). Рождено 16 394 ребенка. Пневмония новорожденных отмечена в 47 случаях, дистресс плода – в 102 случаях; госпитализация в отделение реанимации новорожденных – 1 621 случай, мертворождение – 124 случая, неонатальная смертность – 97 случаев [1].

Согласно данным Мариан Найт и др. из Оксфордского университета в период с 03.01.2020 по 28.02.2021 в Великобритании было госпитализировано 5 479 беременных женщин с подтвержденной инфекцией SARS-CoV-2, 48 % из которых имели симптомы, а 52 % – бессимптомные. Количество беременных женщин и доля госпитализированных с симптомами менялись с течением времени. Пиковое число беременных, госпитализированных с положительным тестом на COVID-19, было более, чем в два раза выше во второй волне. Среди беременных женщин с симптомами, госпитализированных с COVID-19, 10 % получили реанимацию, 1 % умерли, у 18 % были преждевременные роды.

Многие исследования продолжаются, и уже опубликован метаанализ, предполагающий, что у пациенток с тяжелыми формами COVID-19 во время беременности могут возникнуть спонтанные преждевременные роды, и, как следствие, их новорожденным требуется отделение реанимации для новорожденных [13, 15].

Нет четких доказательств того, что коронавирус оказывает влияние на плод ни в первом, ни во втором, ни в третьем триместре, ни как причина выкидыша и преждевременных родов [6, 17, 19, 20]. Нам также неясно, передается ли вирус от матерей к детям. Исследования показывают, что грудное молоко вряд ли передаст вирус COVID-19 детям. Большую озабоченность вызывает то, что инфицированная мать может передать вирус ребенку воздушно-капельным путем во время грудного вскармливания [18].

Влияние COVID-19 на состояние плацентарной ткани изучалось также в ряде исследований у женщин с COVID-19: отмечены случаи обнаружения экспрессии COVID-19 в образцах, взятых из плацент второго и третьего триместров; макрофагальные инфильтраты, отложения фибрина (интервиллит), васкулиты и инфаркты при гистологическом исследовании плацент, мальперфузия сосудов плаценты, тромбоз сосудов пуповины, возможно, как следствие вирусной инфекции [1].

В редких случаях плацента может играть ключевую роль в развитии осложнений для плода, по данным Дэвида Бода, акушера из Лозаннского уни-

верситета в Швейцарии, который изучает группу из 1700 беременных женщин со всего мира.

В небольшом числе случаев COVID-19 у беременных женщин вызывает воспалительную реакцию, повреждая плацентарную ткань так же, как может быть разрушена легочная ткань. Он наблюдал, что в трех случаях дети, у матерей которых были обнаружены эти плацентарные изменения, родились с повреждением головного мозга. Группа врачей Исландии исследовали 68 плацент от 64 мертворожденных плодов и четырех новорожденных, умерших вскоре после рождения в 12 странах. В каждом из этих случаев матери не были вакцинированы и заразились COVID-19 во время беременности. В среднем 77,7% плаценты было разрушено, что сделало ее неспособной удовлетворить основные потребности плода в выживании.

В настоящее время нет данных, предлагающих четкие стратегии лечения инфекции COVID-19 у беременных женщин, поэтому основной стратегией остается профилактика. По этим причинам беременным женщинам следует рекомендовать избегать тесных контактов, соблюдая надлежащее расстояние, часто мыть руки с мылом и водой, ежедневно дезинфицировать поверхности, к которым прикасаются, использовать маску для лица.

В послеродовом периоде женщины с инфекцией COVID-19, желающие кормить грудью, должны соблюдать меры предосторожности для защиты новорожденного: правильная гигиена рук до и после контакта, обработка кожи груди и использование маски для лица. Согласно современным данным, международные научные организации разрешают грудное вскармливание при благоприятных условиях как матери, так и новорожденного [6, 7].

Исторически сложилось так, что беременные женщины исключались из большинства испытаний лекарств и вакцин, и эта практика подвергалась широкой критике со стороны научного сообщества [19, 20]. В результате беременным женщинам обычно отказывают в полезных, а иногда и потенциально жизненно важных лечебно-профилактических мерах, или они получают их намного позже, чем их небеременные сверстницы.

Данные о безопасности и эффективности при беременности впоследствии накапливаются случайным образом, поскольку женщины получают лекарство или вакцину до того, как узнают, что они беременны, или беременеют вскоре после получения терапии. Эта практика была повторена с вакцинами против коронавирусной болезни 2019 (COVID-19), при этом беременные женщины были исключены из первоначальных испытаний.

Общество акушеров и гинекологов Канады и Международная федерация гинекологов и акуше-

ров являются заметными исключениями, поскольку они первыми поддержали неограниченную вакцинацию против COVID-19 во время беременности [10]. В Великобритании Королевский колледж акушеров и гинекологов (RCOG) рекомендует, чтобы беременные женщины с высоким риском заражения COVID-19 и/или развития тяжелых заболеваний считались подходящими для вакцинации [8, 9, 11].

Существует множество вакцин для предотвращения заражения COVID-19, доступных во всем мире, двумя основными принципами которых являются мРНК-вакцина и рекомбинантная векторная вакцина с некомпетентным к репликации аденовирусом. Они не содержат размножающихся вирусов и не вызывают заболеваний, но могут иметь некоторые неспецифические побочные эффекты из-за активации иммунной системы [12, 14].

В Российской Федерации на данный момент для борьбы с COVID-19 разрабатываются и используются следующие вакцины: «Гам-КОВИД-Вак» (торговая марка «Спутник-V» и его разновидность «Спутник Лайт»), «ЭпиВакКорона», «КовиВак», вакцина ФГУП «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт вакцин и сывороток и предприятие по производству бактериальных препаратов» ФМБА России, Ad5-nCoV. Нашими зарубежными коллегами разработаны и зарегистрированы векторная вакцина AstraZeneca, мРНК-вакцины команды Pfizer совместно с BionTech (вакцина BNT126b2) и Moderna. В некоторых отчетах о вакцинации беременных женщин не содержится никаких доказательств вредных последствий, таких как неонатальная смертность, мертворождение, врожденные аномалии, преждевременные роды или выкидыш [12].

Основываясь на этих данных, эксперты настоятельно рекомендуют вакцинировать группу резерва родов и беременных пациентов от COVID-19, особенно тех, кто представляет значительный риск заражения COVID-19 (например, медицинские работники) или с сопутствующими заболеваниями (например, ожирением, диабетом, сердечными заболеваниями), что повысит риск развития у них тяжелого течения инфекции.

Врачи акушеры-гинекологи сегодня во всем мире призывают на этапе планирования беременности или до проведения вспомогательных репродуктивных технологий (за 3 предшествующих месяца) задуматься о вакцинации, особенно женщинам групп высокого риска. Другого способа противостоять этой сложной, тяжелой инфекции на данный момент не существует, отсутствует специфическое эффективное лечение, происходит мутация вируса, крайне важно формирование коллективного иммунитета [1].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В настоящий момент выявлены «значительные пробелы в знаниях» о влиянии COVID-19 на здоровье матерей и младенцев на всех этапах беременности. Ключевые вопросы о беременности во время пандемии заключаются в том, связан ли вирус COVID-19 с выкидышем, мертворождением и преждевременными родами. Как влияет вирус COVID-19 на ранние сроки беременности, на развитие плода и передачу вируса ребенку. Также остается открытым вопрос вакцинации беременных женщин.

ЛИТЕРАТУРА

1. Адамян Л.В., Вечорко В.И., Конышева О.В., Харченко Э.И. Беременность и COVID-19: актуальные вопросы (обзор литературы). Проблемы репродукции. 2021;27(3):70-77.
2. ВОЗ. Клиническое ведение тяжелой острой респираторной инфекции при подозрении на COVID-19. (2020). Доступно в Интернете по адресу: <http://www.who.int/publications-detail/clinical-management-of-severe-acute-respiratory-infection-in-patients-with-suspected-or-probable-covid-19-who-develop-severe-complications>.
3. Ди Масцио Д., Халил А., Сакконе Г., Риццо Г., Бука Д., Либерасти М. и др. Исход инфекций коронавирусного спектра (SARS, MERS, COVID-19) во время беременности: систематический обзор и метаанализ. Am J Obstet Gynecol. (2020) 220:100107. doi:10.1016/j.ajogmf.2020.100107.
4. Дун Л., Тянь Дж., Хе С., Чжу С., Ван Дж., Лю С. и другие. Возможна вертикальная передача SARS-CoV-2 от инфицированной матери ее новорожденному. JAMA. (2020) 323:1846–8. doi: 10.1001/jama.2020.4621.
5. Клиническое руководство RCOG, 14.10.2020. Версия 12. RCOG (2020) Coronavirus (COVID-19) Infection in Pregnancy, Information for healthcare professionals, Vers. 12: Publ. Oct.
6. Мазур-Бялы А.И., Коломанска-Богущка Д., Тим С., Оплавски М. Беременность и роды в эпоху COVID-19 – течение болезни и передача от матери к плоду. J Clin Med. (2020) 9:3749. doi: 10.3390/jcm9113749.
7. Морелло М. Китайские рекомендации по лечению COVID-19, версия 7. Опубликовано 03.03.2020 Национальной комиссией здравоохранения Китайской Народной Республики (КНР) и Национальным управлением народной медицины КНР.
8. Королевский колледж акушеров и гинекологов. Обновленные рекомендации по вакцинации против COVID-19 беременным и кормящим грудью женщинам. 2021. <https://www.rcog.org.uk/en/news/updated-advice-on-covid-19-vaccination-in-pregnancy-and-women-who-are-breastfeeding/>.
9. Королевский колледж акушеров и гинекологов. Объединенный информационный лист и помощь в принятии решений. 2021. <https://www.rcog.org.uk/globalassets/documents/guidelines/2021-02-24-combined-info-sheet-and-decision-aid.pdf>.
10. Общество акушеров-гинекологов Канады. Заявление SOGC о вакцинации против COVID-19 во время беременности. 2021.
11. Расмуссен С.А., Келли С.Ф., Хортон Дж.П., Джеймисон Д.Дж. Вакцины против коронавирусной болезни 2019 (COVID-19) и беременность. Am. Сб. Акушер. Гинекол. (2021) 137:4290. doi:10.1097/AOG.0000000000004290.
12. Симабукуро Т.Т., Ким Си, Майерс Т.Р., Моро П.Л., Оудебо Т., Панайотакопулос Л. и соавт. Предварительные данные о безопасности мРНК-вакцины Covid-19 у беременных. N Engl J Med. (2021) doi: 10.1056 / NEJMoa2104983).
13. Тяжелые исходы среди пациентов с коронавирусной болезнью 2019 (COVID-19): США, 12 февраля - 16 марта 2020 г. MMWR Morb Mortal Wkly Rep. (2020) 69: 343–30).
14. Хит П.Т., Ле Доар К., Халил А. Включение беременных женщин в разработку вакцины против COVID-19. Lancet Infect Dis 2020;20: 1007–1008.
15. Allotey J, Stallings E, Bonet M, Yap M, Chatterjee S, Kew T, et al. Клинические проявления, факторы риска, материнские и перинатальные исходы коронавирусной болезни 2019 г. при беременности: живой систематический обзор и метаанализ. BMJ. (2020) 370: m3320. doi: 10.1136/bmj.m3320
16. Ortega J.T., Serrano M.L., Pujol F.H., Rangel H.R. Role of changes in SARS-CoV-2 spike protein in the interaction with the human ACE2 receptor: An in silico analysis. EXCLI J. 2020;19:410–7. DOI: 10.17179/excli2020-1167.
17. Qi F, Qian S, Zhang S, Zhang Z. Single cell RNA sequencing of 13 human tissues identify cell types and receptors of human coronaviruses. Biochem. Biophys. Res. Commun. 2020;526(1):135–40. DOI: 10.1016/j.bbrc.2020.03.044.
18. Wang K, Chen W, Zhou Y-S, Lian J-Q, Zhang Z, Du P. et al. SARS-CoV-2 invades host cells via a novel route: CD147-spike protein. Bio. Rxiv. The preprint server for biology. 2020; 03.14.988345. <https://doi.org/10.1101/2020.03.14.988345>.
19. Zhang J, Wang Y, Chen L, Rui Z, Xie Y. Клинический анализ беременности во втором и третьем триместрах, осложненной тяжелым острым респираторным синдромом. Чжунхуа Фу Чан Кэ За Чжи. 38:516–20.
20. Zeng H, Xu C, Fan J, Tang Y, Deng Q, Zhang W и др. Антитела у младенцев, рожденных от матерей с пневмонией COVID-19. JAMA. (2020) 323:1848–9. doi: 10.1001/jama.2020.4861.

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ ЭКТОПИЧЕСКОЙ БЕРЕМЕННОСТИ В РУДИМЕНТАРНОМ РОГЕ МАТКИ

Н.И. Киселева¹, И.М. Арестова¹, Н.С. Дейкало¹, Д.Ю. Сержантов², Т.Н. Лебедева², Т.Г. Ликсина²

¹УО «Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет»

²УЗ «Витебский городской клинический родильный дом №2»

Реферат: В статье представлено описание клинического случая прогрессирующей эктопической беременности в рудиментарном роге матки. Своевременная диагностика и экстренное оперативное вмешательство позволили предотвратить развитие серьезных осложнений у пациентки.

Ключевые слова: *эктопическая беременность, аномалии развития матки, беременность в рудиментарном роге матки.*

CLINICAL CASE OF ECTOPIC PREGNANCY IN RUDIMENTARY UTERINE HORN

N.I. Kiseleva¹, I.M. Arestova¹, N.S. Deikalo¹, D.Y. Serzhantov², T.N. Lebedeva², T.G. Liksina²

¹Educational institution "Vitebsk State Order of Friendship of Peoples Medical University"

²Health care institution "Vitebsk City Clinical Maternity Hospital No. 2"

Abstract: The article describes the clinical case of progressive ectopic pregnancy in the rudimentary uterine horn. Early diagnosis and emergency surgery prevented the development of serious complications in the patient.

Key words: *ectopic pregnancy, uterine developmental abnormalities, pregnancy in the rudimentary uterine horn.*

ВВЕДЕНИЕ

Проблема внематочной (эктопической) беременности не утратила своей актуальности до настоящего времени в связи с увеличением частоты встречаемости и неблагоприятными последствиями для репродуктивного здоровья, а порой и для жизни женщины.

Особый интерес в клинической практике представляет одна из наиболее редких форм эктопической беременности – беременность в рудиментарном роге матки, частота которой составляет 1 случай на 76–40 000 беременностей [5] или 0,1–0,9 % всех видов внематочных беременностей [2].

По литературным данным среди аномалий развития женских половых органов матка с рудиментарным рогом встречается редко – 1 случай на 100 000 женщин репродуктивного возраста [8]. Данная патология по классификации Европейской ассоциации репродуктологов и эмбриологов (ESHRE) и Европейской ассоциации гинекологов

эндоскопистов (ESGE) относится к U4a типу аномалий строения матки и возникает вследствие неполного слияния парамезонефральных протоков (Рис. 1) [10].

В рудиментарном роге матки по сравнению с другими эктопическими локализациями плодного яйца отмечаются наиболее благоприятные условия для его имплантации. Это обусловлено тем, что слизистая оболочка рудиментарного рога, как правило, состоит из базального слоя и функционального, который, подвергаясь секреторной трансформации, становится пригодным для полноценной инвазии трофобласта [4].

Вместе с тем, согласно данным литературы, беременность в рудиментарном роге в 80–90 % случаев заканчивается разрывом плодместилища в 8–16 недель гестации и лишь в 10 % случаев достигает доношенного срока [5, 6, 11]. Авторами описаны редкие случаи вынашивания беременности до срока жизнеспособности плода и рождения живого ребенка [1, 3, 11].

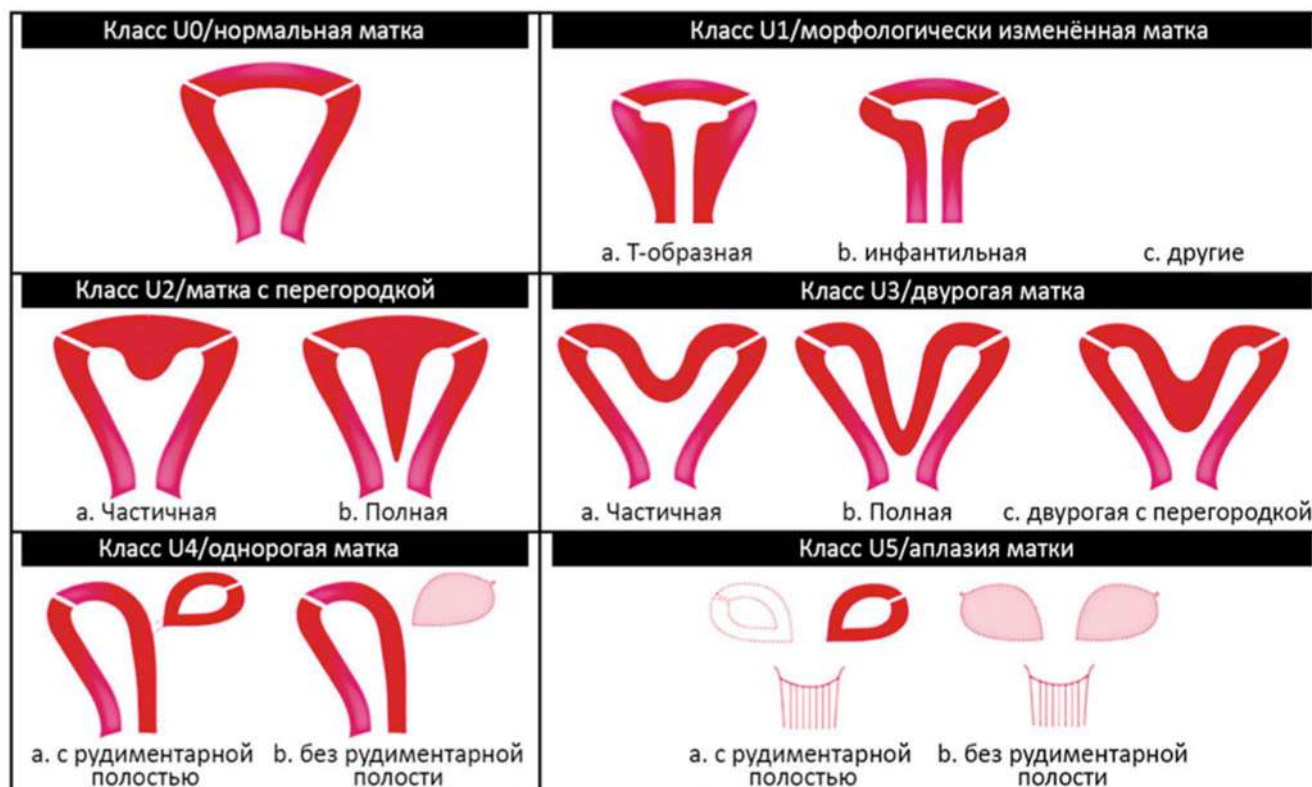


Рисунок 1. Классификация аномалий генитального тракта у женщин ESHRE/ESGE (2013)

Вне беременности сообщающийся с полостью матки рудиментарный рог клинически себя никак не проявляет, но в 38% случаев сочетается с аномалиями строения органов мочевыделительной системы [4].

При прогрессировании беременности в рудиментарном роге матки может отмечаться абдоминальный болевой синдром, чаще с одной стороны, который нередко расценивается как угроза прерывания беременности, приводит к госпитализации в стационар и проведению терапии, как при невынашивании. Прерывание беременности с разрывом стенок рудиментарного рога матки сопровождается массивным внутрибрюшным кровотечением, геморрагическим шоком и угрожает жизни женщины [7].

Основным методом диагностики беременности в рудиментарном роге матки является ультразвуковое исследование органов малого таза с использованием трансвагинального доступа, дополненного, при необходимости, трансабдоминальной визуализацией. Королевским колледжем акушерства и гинекологии Великобритании (RCOG, 2016) были предложены следующие ультразвуковые критерии беременности в рудиментарном роге матки:

- визуализируется только один интерстициальный участок маточной трубы в основном роге матки;
- плодное яйцо полностью окружено миометрием, подвижно и определяется отдельно от матки;

– к плодному яйцу рудиментарного рога прижимается сосудистая ножка [5].

Для уменьшения диагностических ошибок были предложены дополнительные критерии ультразвуковой картины беременности в рудиментарном роге матки: расстояние от центра плодного яйца до боковой стенки полости матки более 1 см, а толщина миометрия, окружающего гестационный мешок, менее 5 мм [9].

В отдельных случаях для верификации диагноза и исключения патологии смежных органов при гемодинамической стабильности пациента, доступности оборудования и наличии персонала может быть использована магнитно-резонансная томография [4].

При наличии беременности в рудиментарном роге показано экстренное хирургическое лечение – удаление рудиментарного рога матки с ипсилатеральной тубэктомией в стационарах 3-4-го уровня оказания акушерско-гинекологической помощи в связи с высоким риском интра- и послеоперационных осложнений [1, 4, 5].

Нами представлен клинический случай прогрессирующей беременности в рудиментарном роге матки.

Пациентка С., 26 лет, поступила в гинекологическое отделение по направлению врача женской консультации с диагнозом: Прогрессирующая эктопическая беременность слева.

При поступлении предъявляла жалобы на тянущие боли в левой подвздошной области, задерж-

ку менструации на 3 недели. Тест на беременность положительный. Считает себя больной в течение 3-х дней, когда на фоне задержки менструации появились тянущие боли внизу живота, больше слева. Обратилась на прием к врачу женской консультации, произведено ультразвуковое исследование органов малого таза, по результатам которого диагностирована прогрессирующая внематочная беременность слева. Направлена на госпитализацию в гинекологический стационар.

Из анамнеза: наследственность, аллергологический анамнез не отягощены. Соматически здорова. Из перенесенных гинекологических заболеваний отмечает эрозию шейки матки. Оперативные вмешательства на органах брюшной полости и малого таза не проводились.

Менструации с 14 лет, установились сразу, регулярные, через 28 дней, по 5 дней, умеренные, безболезненные. Отмечается задержка менструации в течение 3-х недель. Половая жизнь с 18 лет, замужем, брак первый. От беременности не предохранялась. Настоящая беременность первая, желанная, наступила самостоятельно. Прегравидарная подготовка не проводилась.

При осмотре на момент поступления общее состояние удовлетворительное. Температура тела 36,4°С. Кожа и видимые слизистые розовые, чистые, влажные. Дыхание везикулярное, частота 16 ударов в минуту. Артериальное давление 120/80 мм рт. ст. Тоны сердца ясные ритмичные, частота сердечных сокращений 76 ударов в минуту. Живот не вздут, равномерно участвует в акте дыхания, мягкий, чувствительный при пальпации в левой подвздошной области. Перитонеальные симптомы отрицательные. Перистальтика кишечника обычной звучности. Симптом поколачивания поясницы в области проекции почек отрицательный с обеих сторон. Физиологические отправления не нарушены.

При проведении осмотра в зеркалах: слизистая влагалища цианотична, шейка матки конической формы, цианотичного оттенка, наружный зев точечный, на передней губе эрозия. При бимануальном влагалищном исследовании: влагалище узкое, шейка матки отклонена кзади, коническая, плотная, цервикальный канал закрыт. Тело матки пальпируется справа, увеличено до 5 недель беременности, мягковатой консистенции, подвижное, безболезненное. Придатки справа не определяются, область их безболезненна. Слева рядом с маткой пальпируется образование 4×3 см, чувствительное при пальпации. Задний свод безболезненный. Выделения из половых путей слизистые, светлые.

Проведено клинико-лабораторное обследование (общий и биохимический анализы крови, ге-

мостазиограмма, общий анализ мочи), результаты в пределах нормы.

Произведено ультразвуковое исследование органов малого таза: тело матки размерами 58×47×60 мм однородной эхоструктуры, эндометрий толщиной 11 мм, однородный; слева от матки расположен рудиментарный рог размерами 39×35×37 мм, в полости которого визуализируется плодное яйцо (средний внутренний диаметр 18,6 мм, 6 недель 2 дня) с эмбрионом (копчик-теменной размер 6,36 мм, 6 недель 3 дня), сердцебиение эмбриона определяется, хорион расположен по боковой стенке. Шейка матки одна, длиной 4,0 см, внутренний зев сомкнут. Правый яичник визуализируется в типичном месте, размерами 32×13×21 мм, нормальной эхоструктуры; левый яичник определяется в виде анэхогенного образования размерами 46×39×42 мм. Свободная жидкость в малом тазу не визуализируется (Рис. 2 а, б).

Заключение: «Прогрессирующая беременность 6-7 недель гестации в рудиментарном роге матки. Киста левого яичника».

После проведения клинико-лабораторного и инструментального обследования установлен клинический диагноз: Прогрессирующая беременность 6-7 недель в рудиментарном роге матки.

Консилиумом принято решение о проведении экстренного оперативного вмешательства: удаление рудиментарного рога матки с беременностью и ипсилатеральной маточной трубой лапароскопическим доступом. Получено письменное информированное согласие пациентки на проведение вмешательства.

В условиях эндотрахеального наркоза произведена лапароскопия по стандартной закрытой методике. При ревизии органов брюшной полости и малого таза обнаружено: тело матки розового цвета, соответствует 5 неделям беременности, мягковатой консистенции, расположено по центру малого таза. Слева от матки расположен рудиментарный рог размерами 4×3 см, серозный покров его бледно-розовой окраски с синюшным оттенком (Рис. 3 а). От рудиментарного рога матки отходят левая маточная труба, левая собственная связка яичника (Рис. 3 б). Левый яичник размерами 3,5×3 см с кистой желтого тела 2×2 см. Правые придатки отходили от тела матки, без видимых патологических изменений.

Проксимальный отдел левой маточной трубы, мезосальпинкс левой маточной трубы, собственная связка левого яичника прокоагулированы, левая маточная труба отсечена, удалена; собственная связка левого яичника пересечена. Ножка рудиментарного рога матки прокоагулирована, рудиментарный рог отсечен, ножка дополнительно ушита одним восьмиобразным швом ПГА. Конеч собственная связка яичника фиксирован к левому

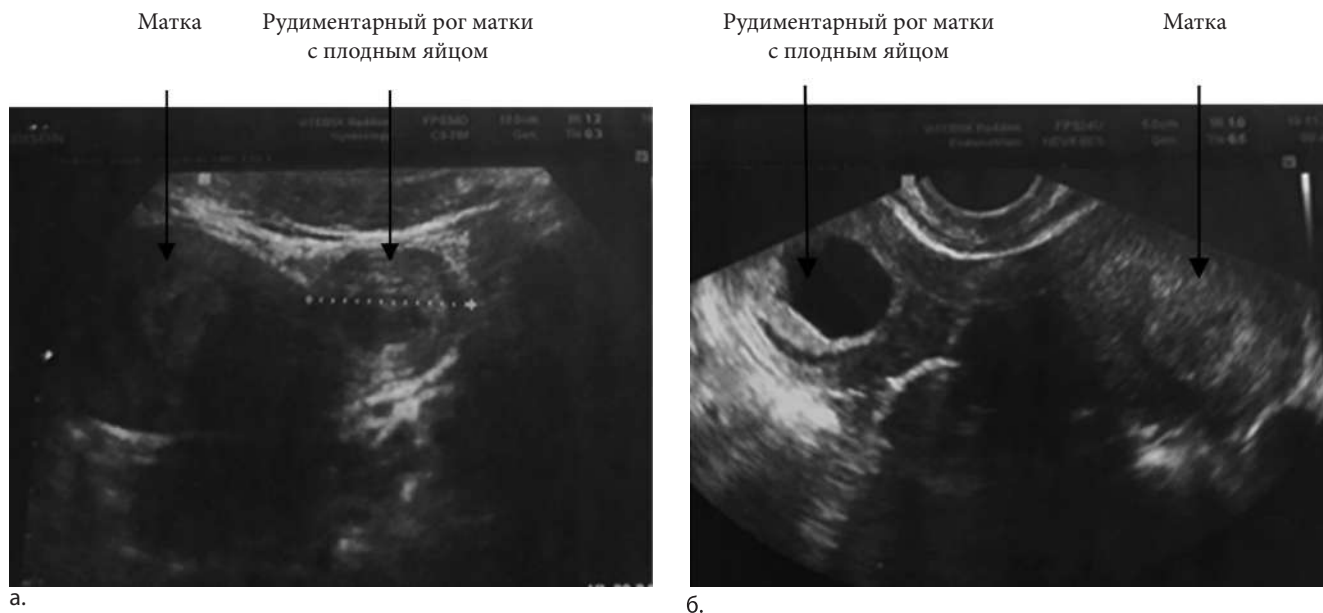


Рисунок 2. Прогрессирующая беременность в рудиментарном роге матки: а) трансабдоминальное сканирование; б) трансвагинальное сканирование

углу оставшейся матки. При помощи биполярного коагулятора выполнен дополнительный точечный гемостаз. Рудиментарный рог удален в пластиковом контейнере через троакарное отверстие, направлен на гистологическое исследование. Кровопотеря – 40,0 мл.

Описание макропрепарата: рудиментарный рог матки размерами 3,5×2×2 см, при вскрытии его полости обнаружены эмбрион, хорион; маточная труба длиной 6 см с наличием гидатиды до 0,2 см.

Гистологический ответ: миометрий с полнокровием сосудов, в полости матки децидуальная ткань и дистрофически измененные ворсины хориона; маточная труба с полнокровием сосудов.

Послеоперационный период протекал без осложнений. Проводилась антибактериальная, обезболивающая терапия. Выписана домой на 5-ые сутки в удовлетворительном состоянии под наблюдение

гинеколога с рекомендациями: ультразвуковое исследование органов малого таза через 3 месяца после оперативного лечения, гормональная контрацепция в течение 6–9 месяцев, прегравидарная подготовка на этапе планирования последующей беременности и наблюдение врача акушера-гинеколога с ранних сроков ввиду высокого риска акушерских осложнений.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Данный клинический случай демонстрирует эффективную медицинскую помощь пациентке, включающую диагностику прогрессирующей беременности в рудиментарном роге матки на ранних сроках гестации и своевременное выполнение оперативного вмешательства до разрыва плодных оболочек, что позволило избежать развития серьезных осложнений.

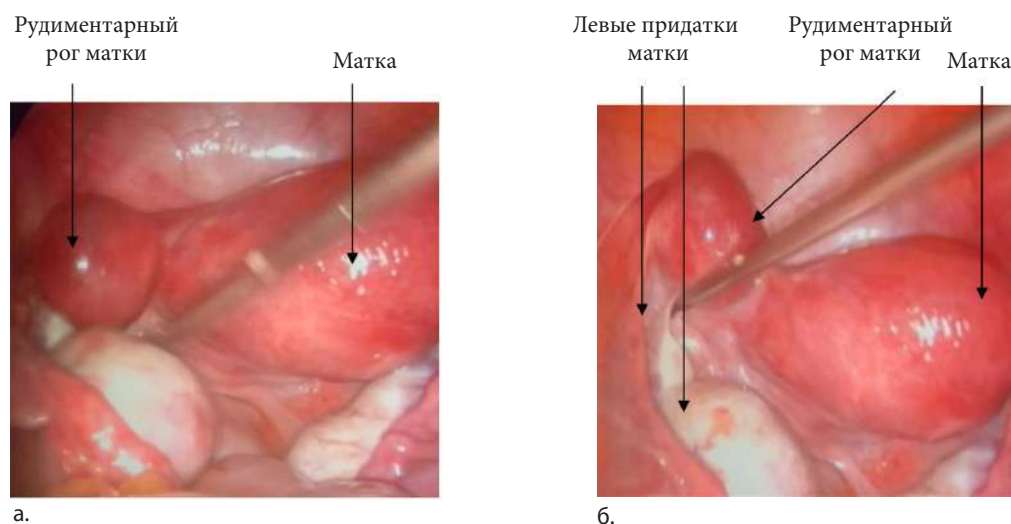


Рисунок 3. Лапароскопия. Рудиментарный рог матки с плодместилищем

Проведение ультразвукового исследования органов малого таза на этапе планирования беременности может способствовать раннему выявлению и своевременной хирургической коррекции аномалий развития половых органов, предотвращению тяжелых последствий, угрожающих здоровью и жизни данных пациентов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Врстание плаценты в рудиментарный рог матки / Н. Б. Колесникова [и др.] // *Фундаментальная и клиническая медицина*. – 2020. – № 5 (1). – С. 94–98.
2. Гинекология: национальное руководство / под ред. Г. М. Савельевой, Г. Т. Сухих, В. Н. Серова, В. Е. Радзинского, И. Б. Манухина. – 2-е изд., перераб. и доп. – М.: ГЭ-ОТАР-Медиа, 2020. – 1008 с.
3. Доношенная беременность в рудиментарном роге матки: случай клинического наблюдения / В. А. Лискович [и др.] // *Журнал Гродненского государственного университета*. – 2005. – № 1 (9). – С. 71–74.
4. Эктопическая беременность в рудиментарном роге матки / А. Н. Стрижаков [и др.] // *Акушерство и гинекология*. – 2021. – № 5. – С. 212–218.
5. Diagnosis and Management of Ectopic Pregnancy: Green-top Guideline No. 21 / BJOG. – 2016. – Vol. 123 (13). – P. 15–55.
6. Ectopic Pregnancy in Uncommon Implantation Sites: Intramural Pregnancy and Rudimentary Horn Pregnancy / Y. Wang [et al.] // *Case Rep Obstet Gynecol*. – 2015; 2015: 536498. <https://doi.org/10.1155/2015/536498>.
7. Interstitial and Cornual Ectopic Pregnancy: Conservative Surgical and Medical Management / M. Dagar [et al.] // *J Obstet Gynaecol India*. – 2018. – Vol. 68, № 6. – P. 471–476.
8. Obstetric morbidity and the diagnostic dilemma in pregnancy in rudimentary horn: Retrospective analysis / S. Chopra [et al.] // *Arch. Gynecol. Obstet*. – 2009. – Vol. 280, № 6. – P. 907–910.
9. Regarding Laparoscopic Management 4 Cases of Recurrent Cornual Ectopic Pregnancy and Review of Literature / I. A. Abdelazim [et al.] // *J Minim Invasive Gynecol*. – 2019. – Vol. 26, № 4. – P. 774.
10. The ESHRE/ESGE consensus on the classification of female genital tract congenital anomalies / G. F. Grimbizis [et al.] // *Hum. Reprod*. – 2013. – Vol. 28, № 8. – P. 2032–2044.
11. Unruptured pregnancy in a noncommunicating rudimentary horn at 37 weeks with a live fetus: a case report / C. Cheng // *J Biomed Res*. – 2015. – Vol. 29, № 1. – P. 83–86.

СЛУЧАЙ ИЗ ПРАКТИКИ

БЕРЕМЕННОСТЬ ПРИ ГЕНИТАЛЬНОМ ПРОЛАПСЕ

Е.П. Ганчар¹, Л.В. Гутикова¹, А.Л. Гурин¹, В.Л. Зверко², Т.А. Колесникова²¹ УО «Гродненский государственный медицинский университет»² УЗ «Гродненский клинический перинатальный центр»**Реферат:**

Введение. Проплапс тазовых органов – заболевание, объединяющее патологические изменения связочного аппарата и фасций, окружающих матку, влагалище, мочевого пузыря и прямую кишку. Это одно из самых распространенных женских урологических заболеваний, крайне негативно сказывающееся на качестве жизни пациенток, снижает трудоспособность, становится причиной функциональных расстройств со стороны половой, мочевыделительной систем и желудочно-кишечного тракта. Сочетание генитального пролапса и беременности – редкая клиническая ситуация.

Цель исследования. Представить результат успешного вынашивания беременности у пациентки с пролапсом гениталий.

Материалы и методы. Описан клинический случай беременности и родов у пациентки с пролапсом гениталий.

Выводы. Проплапс гениталий и беременность – сочетание редкое. Планированию беременности должны предшествовать комплексное обследование, лечение хронических заболеваний, использование мер профилактики для предотвращения акушерского травматизма. Во время беременности необходимо правильно оценить степень пролапса гениталий, выбрать оптимальный для данной конкретной пациентки метод родоразрешения.

Ключевые слова: пролапс гениталий, беременность, роды.

PREGNANCY WITH GENITAL PROLAPSE

E.P. Ganchar¹, L.V. Gutikova¹, A.L. Gurin¹, V.L. Zverko², T.A. Kolesnikova²¹ Educational institution "Grodno State Medical University"² Health care institution "Grodno Clinical Perinatal Center"**Abstract:**

Introduction. Pelvic organ prolapse is a disease that combines pathological changes in the ligamentous apparatus and fascia surrounding the uterus, vagina, bladder and rectum. This is one of the most common female urological diseases which has an extremely negative impact on the quality of life of patients, reduces the ability to work, causes functional disorders in the reproductive, urinary systems and gastrointestinal tract. The combination of genital prolapse and pregnancy is a rare clinical situation.

Purpose of the study. To present the result of successful pregnancy in a patient with genital prolapse.

Materials and methods. A clinical case of pregnancy and childbirth in a 31-year-old patient with genital prolapse is described.

Findings. Genital prolapse and pregnancy is a rare combination. Pregnancy planning should be preceded by a comprehensive examination, treatment of chronic diseases, the use of preventive measures to prevent obstetric injuries. During pregnancy it is necessary to correctly assess the degree of genital prolapse, to choose the optimal method of delivery for this particular patient.

Key words: genital prolapse, pregnancy, childbirth.

Адреса для корреспонденции:

Е.П. Ганчар, тел. моб.: +375 (29) 160-00-41, e-mail: lena-ganchar@rambler.ru

ВВЕДЕНИЕ

Пролапс тазовых органов – заболевание, объединяющее патологические изменения связочного аппарата и фасций, окружающих матку, влагалище, мочевого пузыря и прямую кишку. Клинически проявляется нарушением нормального анатомического взаимоотношения матки, влагалища, мочевого пузыря, прямой кишки, в некоторых случаях кишечника и смещением этих органов вниз и за пределы входа во влагалище. Во многих случаях происходит нарушение функции мочевого пузыря и прямой кишки. Распространенность заболевания увеличивается с возрастом [1, 2]. До 47 % пациенток с пролапсом тазовых органов – это женщины трудоспособного возраста [3]. По данным исследования Womens Health Initiative Study, среди женщин, находящихся в климактерическом периоде, гистероптоз выявлен у 14,2 %, цистоцеле у 34,3 %, ректоцеле у 18,6 % [4].

Пролапс тазовых органов – одно из самых распространенных женских урологических заболеваний, крайне негативно сказывающееся на качестве жизни пациенток, снижает трудоспособность, становится причиной функциональных расстройств со стороны половой, мочевыделительной систем и желудочно - кишечного тракта [5, 6].

Физиологические роды даже в молодом возрасте могут спровоцировать пролапс. Большое значение имеют качество ведения родов, масса плода, разрывы и/или разрезы промежности. Риск возрастает при рождении крупных детей и с каждым последующими родами. Риск развития пролапса после родов связан с повышением внутрибрюшного давления,

изменениями в структуре соединительной ткани, самой беременностью и собственно процессом родов [7]. С количеством родов увеличивается вероятность возникновения пролапса; у нерожавших женщин – 12,8 %, увеличиваясь до 18,4, 24,6 и 32,4 %, при одних, двух и трех родах соответственно [7]. Handa VL и др. (2012) продемонстрировали взаимосвязь между способом родоразрешения (оперативные или самостоятельные роды) и пролапсом органов малого таза и недержанием мочи. В ходе исследования установлено, что в 2,9 раза увеличивается риск возникновения стрессового недержания мочи и пролапса тазовых органов при естественных родах [8]. Разрывы промежности и пособия, выполняемые при влагалищных родах, также повышают риск развития пролапса. Еще в 1992 г. DeLancey описал дефекты в мышце, поднимающей задний проход у женщин после вагинальных родов (рис. 1) [9]. Исследование продемонстрировано, что пациентки с дефектами мышцы, поднимающей задний проход, подвержены наиболее высокому риску развития пролапса, особенно цистоцеле и гистероптоза. Во время родов наиболее подвержены повреждению медиальные пучки леватора [9].

Однако, не только роды, но и сама беременность вызывает повреждение тазового дна. O'Boyle и др. (2002) обнаружили дефекты тазового дна у 13 беременных женщин, до этого не рожавших, по сравнению с тазовым дном женщин с нулевым паритетом [10]. Соединительная ткань органов малого таза чувствительна к воздействию гормонов [11]. При беременности из-за воздействия плацентарных гормонов коллаген деполимеризуется; кроме того, изменяется соотношение гликозамингликанов. Стенки влагалища становятся более растяжимыми, что позволяет достаточно сильно расширить родовые пути в фазе изгнания плода. Одновременно происходит уменьшение прочности подвешивающих связок. Это

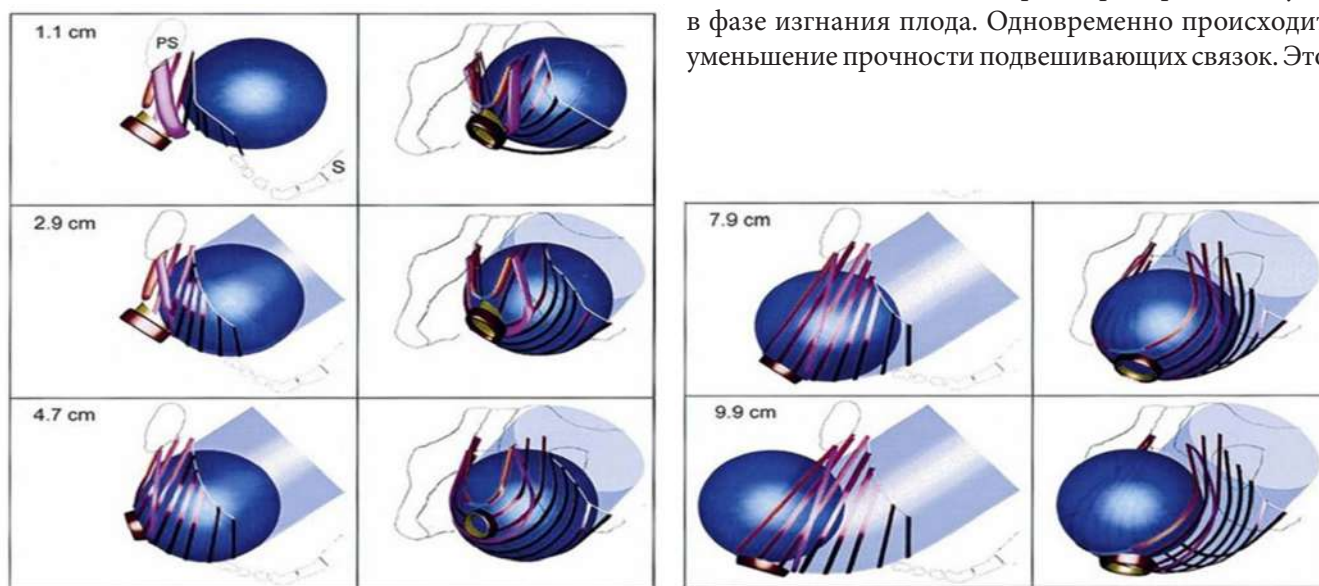


Рисунок 1. Модель опускания головки плода на мышцу, поднимающую задний проход во время второй стадии родов. Модель демонстрирует медиальные пучки мышцы леватора, имеющие наибольший риск повреждения во время изгнания плода [9]

объясняет часто развивающийся во время беременности пролапс матки. После устранения воздействия плацентарных факторов функции соединительной ткани восстанавливаются, и у большей части женщин симптомы быстро исчезают [12].

В процессе развития беременности, приблизительно с 11-12-й недели, нагрузка на эти мышцы постепенно увеличивается, что приводит к их постоянному напряжению. Ткани, которые были подвержены серьезным нагрузкам еще до беременности, могут не выдержать и потерять свою эластичность. С увеличением срока беременности и повышением давления на органы малого таза может возникнуть опущение влагалища. Несвоевременная диагностика такой патологии может привести к самопроизвольному выкидышу или преждевременным родам. Иногда беременные страдают от пролапса мочевого пузыря. Такой вариант патологии при постоянном наблюдении обычно не вызывает сильных опасений, однако может вызывать у женщины проблемы с мочеиспусканием [11].

Для практических целей применяется классификация недержания мочи по МКБ-10, рубрика N81. Наиболее стандартизированной следует признать классификацию пролапса гениталий POP-Q (Pelvic Organ Prolapse Quantification). Ее приняли во многих урогинекологических обществах всего мира (International Continence Society, American Urogynecologic Society, Society of Gynecologic Surgeons и др.) и используют при описании большинства исследований, посвященных этой теме [13].

При опущении женщина сталкивается со следующими клиническими симптомами:

- чувство инородного тела («шарика») во влагалище,
- затрудненное мочеиспускание,
- ощущение неполного опорожнения мочевого пузыря,
- учащенное мочеиспускание,
- повелительные позывы к мочеиспусканию,
- жалобы на затрудненный акт дефекации.

Полный пролапс характеризуется выпадением из половой щели стенок влагалища (они выпячиваются наружу) и шейки матки. Диагностировать патологическое состояние удастся самостоятельно: в промежности появляется «мешок» розового цвета. Оттенок шейки матки со временем меняется. Ее размеры увеличиваются вследствие развития отека местных тканей. На стенках влагалища и шейки матки образуются пролежни и трещины, вызывающие интенсивную болезненность при контакте с одеждой. Полное опущение создает благоприятные условия для присоединения вторичной инфекции, что вызывает цистит, пиелонефрит, мочекаменную болезнь и другие патологии [13].

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Представить результат успешного вынашивания беременности у пациентки с пролапсом гениталий.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Пациентка Л., 31 год. На учет по беременности в женской консультации взята в сроке 9-10 недель. Перенесенные заболевания – хронический тонзиллит, нефроптоз 1 ст. справа. Рост 165 см, вес 67 кг, ИМТ 24,6 кг/м².

В анамнезе: 1 срочные самопроизвольные роды массой плода 3850 г (в родах – глубокий разрыв влагалища, эпизиотомия, эпизиоррафия); 1 замершая беременность в сроке 8-9 недель. Данная беременность – третья.

Беременность протекала на фоне хронического тонзиллита.

В сроке беременности 9 недель – угроза прерывания (амбулаторное лечение).

Заключение УЗИ органов малого таза в сроке 11 недель 3 дня – без особенностей.

В сроке беременности 26 недель у пациентки появились жалобы на чувство инородного тела во влагалище, частое мочеиспускание, ощущение неполного опорожнения мочевого пузыря, недержание мочи при напряжении. В сроке 30 недель беременности присоединились жалобы на тянущие боли внизу живота, в области поясницы. Пациентка госпитализирована в УЗ «Гродненский областной клинический перинатальный центр» по поводу угрозы преждевременных родов.

При поступлении созван консилиум. Состояние пациентки удовлетворительное. Жалобы на тянущие боли внизу живота, чувство инородного тела во влагалище, частое мочеиспускание, ощущение неполного опорожнения мочевого пузыря, недержание мочи при напряжении. Матка возбудима при пальпации. Сердцебиение плода ясное, ритмичное, 146 ударов в минуту.

При осмотре выявлено: опущение передней и задней стенок влагалища, шейка матки выступает за пределы гименального кольца, что соответствует II стадии пролапса по классификации POP-Q.

Per sp: слизистая влагалища, шейки матки – чистая. Выделения слизистые.

Per vag.: влагалище рожавшей, свободное. Шейка матки длиной до 3,5 см, плотная. Цервикальный канал проходим до внутреннего зева на 1 см, внутренний зев закрыт. Предлежит головка плода, расположена низко, в переднем своде. Мыс крестца не достигается. Экзостозов и опухолей в малом тазу нет (рис. 2).



Рисунок 2. Данные визуального осмотра пациентки при поступлении в отделение патологии беременности

По данным УЗИ: 1 плод в головном предлежании (низко), масса плода 1776 ± 260 г, индекс амниотической жидкости (ИАЖ) – 273 мм. Цервикометрия – шейка матки 36 мм, внутренний зев закрыт. Допплерометрия – нарушение кровотока 1 а степени.

Заключение: беременность 31 неделя. Многоводие. Нарушение маточно-плодово-плацентарного кровотока (МППК) 1 а степени.

УЗИ органов брюшной полости: почки равновеликие, контуры ровные. Паренхима справа – 15 мм, слева – 15 мм. ЧЛС не расширены. Уростаза нет. Печень – 123×40 мм. Структура – однородная. Протоки не расширены. Воротная вена – 9 мм, холедох – 2 мм. Желчный пузырь: размеры 60×20 мм. Стенка 2 мм. Просвет – свободен.

Лабораторные анализы – в пределах нормы.

Выставлен диагноз: беременность 217 дней (31 неделя). Угрожающие преждевременные роды. Плацентарные нарушения, компенсированная форма. Нарушение МППК 1 а ст. Многоводие. Опушение стенок влагалища и шейки матки II стадии (POP-Q). Недержание мочи при напряжении. Хронический тонзиллит, ремиссия. Нефроптоз 1 степени справа.

Решение консилиума: беременность пролонгировать, проводить беременность сохраняющую терапию, профилактику СДР плода, терапию, направленную на улучшение МППК, антибактериальную терапию, установить акушерский разгружающий пессарий №3. (Пессарий – специальное маточное кольцо, которое позволяет предотвратить прогрессирование пролапса и восстановить положение органов. Конструкция поддерживает матку на нужном уровне, уменьшает давление плодного пузыря на шейку матки, предотвращая ее раскрытие.)

Составлен план родоразрешения: роды вести через естественные родовые пути. При возникновении осложнений, не поддающихся медикаментозной коррекции, родоразрешить путем операции кесарева сечения.

Назначена терапия: сустен 200 мг по 1 капсуле 2 раза в сутки, р-р папаверина гидрохлорид 2% – 4 мл в/мыш через 12 часов, р-р пентоксифилина 100 мл в/венно 1 раз в сутки №5, р-р пираретама 10% – 10 мл в/венно 1 раз в сутки №5, цефатоксим 1,0 в/венно через 12 часов №14.

Пессарий самостоятельно экспульсировался из влагалища через 2 часа после вертикализации пациентки.

Контроль УЗИ, доплерометрии через 14 дней. УЗИ – 1 плод, в головном предлежании, расположен низко. Масса плода 2230 ± 320 г. ИАЖ – 147 мм (норма). Допплерометрия: кровоток не нарушен. Заключение: беременность 33 недели.

Учитывая сохраняющиеся жалобы пациентки на тянущие боли внизу живота, на усиливающееся чувство тяжести в области промежности, ощущение инородного тела во влагалище, госпитализация пациентки в стационаре продолжена.

Продолжается терапия, направленная на сохранение беременности, рекомендовано ограничение физической активности.

Выполнен контроль УЗИ в сроке 36 недель: 1 плод в головном предлежании (низко). Масса плода – 3080 ± 450 г. ИАЖ – 146 мм. Беременность 36 недель 5 дней. Допплерометрия – нарушение МППК 1 а ст.

Назначен повторный курс метаболической терапии.

В сроке 263 дня развилась регулярная родовая деятельность. Родился здоровый, доношенный ребенок мужского пола – 3400 г, длиной 51 см, 8/9 по шкале Апгар.

Продолжительность родов: 6 часов 5 минут 1 период – 5 часов 35 минут, 2 период – 20 минут, 3 период – 10 минут. Роды протекали без особенностей. Шейка матки сглаживалась типично.

Кровопотеря в родах – 280 мл.

Плацента $22 \times 21 \times 3$ см. Масса плаценты 670 г. Гистология плаценты – ткани зрелой плаценты.

Осмотрена на 5 сутки послеродового периода (рис. 3).

Выписана домой на 7 сутки в удовлетворительном состоянии.

Через 10 месяцев пациентка обратилась в УЗ «Гродненский клинический перинатальный центр» для коррекции пролапса гениталий. Выполнена операция – ампутация шейки матки, реконструктивно-хирургическое вмешательство на органах малого таза при их выпадении, осложненном уретральной инконтиненцией с использованием аллопротезирования по методике фиксации культи шейки матки полипропиленовой лентой через крестцово-остистые связки, кольпоперинеолева-торопластика.



Рисунок 3. Данные визуального осмотра пациентки на 5 сутки послеродового периода.

Послеоперационный период протекал без особенностей, на 7-е сутки в удовлетворительном состоянии выписана домой.

Для динамического наблюдения в послеродовом периоде пациентка приглашена на осмотр через 2 месяца. Состояние удовлетворительное, жалоб нет, отмечает нормализацию мочеиспускания, при осмотре симптомов пролапса не выявлено.

ОБСУЖДЕНИЕ

Пролапс гениталий в возрасте 31 года – ситуация редкая. Предполагаем, что основной причиной опущения половых органов у данной пациентки явилась акушерская травма в предыдущих родах (глубокий разрыв влагалища, эпизиотомия). Данная беременность осложнялась угрозой прерывания, многоводием, плацентарными нарушениями, однако в результате правильно подобранной терапии удалось получить хороший исход беременности – рождение доношенного здорового ребенка.

Считаем правильным выбор метода родоразрешения – роды *per vias naturalis*. Роды протекали без особенностей (сглаживание шейки матки проходило типично), осложнений не было. Однако в литературе есть мнение о необходимости родоразрешения таких пациенток путем операции кесарева сечения для избежания полной эверсии влагалища и внутренних половых органов [14].

На сегодняшний день существует более 100 методов хирургического вмешательства по поводу смещения органов малого таза. Целью хирургического лечения является восстановление нормального анатомического расположения органов малого таза, устранение симптомов нарушенной функции мочевого пузыря и прямой кишки [15]. При имеющихся старых разрывах промежности производится операция по восстановлению тазового дна. Пластика

передней и задней стенок влагалища с укреплением леваторов проводится при опущении стенок влагалища. При необходимости проводят укрепление сфинктера мочевого пузыря, фиксацию матки к передней брюшной стенке или приподнятия ее путем укорочения круглых связок, апоневротической фиксации [16-18].

Через 10 месяцев после родов пациентке была выполнена операция – ампутация шейки матки, реконструктивно-хирургическое вмешательство на органах малого таза при их выпадении, осложненном уретральной инконтиненцией с использованием аллопротезирования по методике фиксации культи шейки матки полипропиленовой лентой через крестцово-остистые связки, кольпоперинеолеваторопластика.

ВЫВОДЫ

Пролапс гениталий и беременность – сочетание редкое. Планированию беременности должны предшествовать комплексное обследование, лечение хронических заболеваний, использование мер профилактики для предотвращения акушерского травматизма. Во время беременности необходимо правильно оценить степень пролапса гениталий, выбрать оптимальный для данной конкретной пациентки метод родоразрешения. Преимуществом между всеми этапами наблюдения за беременной женщиной позволит обеспечить успешное течение беременности и исход родов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Cheryl, B. Pelvic Organ Prolapse / B. Iglesia Cheryl, Katelyn R. Smithling // *Am Fam Physician*. – 2017, 96 (3). – С. 179–185.
2. Пушкарь, Д.Ю. Пролапс гениталий / Д.Ю. Пушкарь, П.И. Раснер, М.Ю. Гвоздев // *РМЖ*. – 2013, №34. – С.11.
3. Луценко Н.С., Мазур О.Д., Евтерева И.А. Пролапс гениталий как проявление несостоятельности тазового дна: современный взгляд на проблему и возможности консервативной коррекции / Н.С. Луценко, О.Д. Мазур, И.А. Евтерева // *Охрана материнства и детства*. – 2016, №1 (27). – С.100–104.
4. Pelvic organ prolapse in the Women's Health Initiative: gravity and gravidity / S.L. Hendrix, A. Clark, I. Nygaard et al. // *American Journal of Obstetrics and Gynecology*. – 2002, 186 (6) – P. 1160–1166.
5. Изменение качества жизни и сексуальной функции у женщин с тазовым пролапсом после экстраперитонеальной кольпопексии полипропиленовой сеткой / А.Д. Каприн, А.А. Костин, В.Б. Филимонов и др. // *Исследования и практика в медицине*. – 2015, №2 (1). – С. 21–26.
6. Кулаков, В.И. Хирургическое лечение опущения и выпадения влагалища и матки / В.И. Кулаков, Л.В. Адамян,

- О. А. Мынбаев // Оперативная гинекология – хирургические энергии. – 2000. – С. 741–760.
7. Pelvic floor disorders 5-10 years after vaginal or cesarean childbirth / V.L. Handa, J.L. Blomquist, L.R. Knoepp et al. / *Obstet Gynecol.* – 2011, 118(4). – P. 777–784.
8. Pelvic floor disorders after vaginal birth: effect of episiotomy, perineal laceration, and operative birth / V.L. Handa, J.L. Blomquist, K.C. McDermott et al. // *Obstet Gynecol.* – 2012. – P. 119.
9. DeLancey, J. O. Anatomic aspects of vaginal eversion after hysterectomy / J. O. DeLancey // *Am J Obstet Gynecol.* – 1992, 166. – P. 1717–1724.
10. Pelvic organ support in nulliparous pregnant and non-pregnant women: A case control study / A.L. O’Boyle, P.J. Woodman, J.D. O’Boyle et al: // *Am J Obstet Gynecol.* – 2002, 187. – P. 99–102.
11. Оценка состояния тазового дна после родов через естественные родовые пути / В.И. Кулаков, Е.А. Чернуха, А.И. Гус А.И. и др. // *Акушерство и гинекология.* – 2004. – С. 26–30.
12. Petros, P. Pelvic Floor Rehabilitation according to the Integral Theory Towards a more time efficient method for pelvic floor rehabilitation and with a wider symptom scope / P. Petros // *Springer.* – 2017. – P. 219–225.
13. Урогинекологический семинар: учебно-методическое пособие / М.В. Кажина, Л.В. Гутикова, Е.П. Ганчар и др. // М-во здравоохранения Респ. Беларусь, УО «Гродн. гос. мед. ун-т», Каф. акушерства и гинекологии. – Гродно : ГрГМУ, 2021. – 212 с.
14. Чечулина, О.В., Юпатов Е.Ю., Давлятшина Л.Р. Беременность и роды при генитальном пролапсе / О.В. Чечулина, Е.Ю. Юпатов, Л.Р. Давлятшина // *Гинекология.*– 2021. – №23 (1). – С.88–91. DOI: 10.26442/20795696.2021.1.200576.
15. Дифференцированный подход к хирургической коррекции пролапса гениталий у женщин старше 60 лет / В.Е. Радзинский, И.Ю. Майскова, В.И. Димитрова и др. // *Акушерство и гинекология.* – 2012, № 4(2). – С: 73–77.
16. Хирургическое лечение пролапса тазовых органов / А.С. Гаспаров, И.А. Бабичева, Е.Д. Дубинская и др. // *Казанский медицинский журнал.* – 2014, № 95(3). – С: 341– 347.
17. Смольнова, Т.Ю., Чупрынин В.Д. Пролапс гениталий: взгляд на проблему / Т.Ю. Смольнова, В.Д. Чупрынин // *Акушерство и гинекология.* – 2018, №10: – С.33–40.
18. Краснопольская, И.В. Дисфункция тазового дна у женщин: клиника, диагностика, принципы лечения / И.В. Краснопольская // *Акушерство и гинекология.* – 2018, №2. – С. 82–86.

СЛУЧАЙ ИЗ ПРАКТИКИ

ГЕТЕРОТОПИЧЕСКАЯ БЕРЕМЕННОСТЬ И РАК МАТОЧНОЙ ТРУБЫ

С.Д. Шилова¹, В.М. Савицкая¹, И.А. Гузей²¹УО «Белорусский государственный медицинский университет»²УЗ «Городской клинический родильный дом № 2»

Реферат: Представлен клинический случай гетеротопической беременности и рака маточной трубы при естественном зачатии с благоприятным исходом для плода и женщины.

Ключевые слова: гетеротопическая беременность, рак маточной трубы, истмиоцервикальная недостаточность.

HETEROTOPIC PREGNANCY AND TUBE CANCER. CLINICAL CASE

S.D. Shilova¹, V.M. Savitskaya¹, I.A. Guzey²¹Educational Institution "Belarusian State Medical University"²Health Care Institution "City Clinical Maternity Hospital No. 2"

Abstract: A clinical case of heterotopic pregnancy and fallopian tube cancer with natural conception with a favorable outcome for the fetus and woman is presented.

Key words: heterotopic pregnancy, fallopian tube cancer, isthmico-cervical insufficiency.

ВВЕДЕНИЕ

Гетеротопическая беременность (ГБ) – одно-временное сосуществование маточной и внематочной беременности, встречается редко. Изначально теоретически заболеваемость была оценена как 1 случай на 30 000 беременностей. Однако другие литературные данные показывают, что этот показатель выше из-за использования вспомогательных репродуктивных технологий, включая индукцию овуляции, внутриматочную инсеминацию, экстракорпоральное оплодотворение, интрацитоплазматическую инъекцию сперматозоидов и составляет примерно 1 из 7 000 в целом и до 1 из 900 при индукции овуляции [1, 5].

Также повышают шанс на гетеротопическую беременность воспалительные заболевания органов малого таза в анамнезе, хирургические вмешательства на органах малого таза (в частности, маточных трубах), аномальное строение матки [2].

Цель исследования: представление клинического случая гетеротопической беременности и рака маточной трубы при естественном зачатии.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

В данной статье представлен редкий случай гетеротопической беременности и рака маточной трубы, произошедший в УЗ «ГКРД № 2 г. Минска».

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Пациентка: Г., 32 лет, направлена на госпитализацию в экстренном порядке в приемное отделение гинекологии УЗ «ГКРД № 2» по поводу жалоб на кровянистые выделения из половых путей, считала себя беременной, и беременность была подтверждена проведенным ультразвуковым исследованием (далее УЗИ).

Диагноз направившей организации: Беременность 5-6 недель. Угрожающий выкидыш. Эрозия шейки матки. ОАГА.

При поступлении врач приемного отделения оценил состояние пациентки как удовлетворительное, гемодинамика стабильная, при гинекологическом исследовании: матка увеличена до 6 недель беременности, область придатков без особенностей.

Назначено клинико-лабораторное обследование, произведено УЗИ органов малого таза.

Заключение: беременность маточная малого срока. Рекомендован УЗИ контроль в динамике.

Назначена терапия, направленная на сохранение беременности.

Из перенесенных заболеваний отмечала: ОРИ, простудные заболевания.

Сопутствующие заболевания: хронический гастрит, ремиссия.

Аллергологический анамнез: не отягощен. Наследственный анамнез: не отягощен.

Акушерский и гинекологический анамнез: беременностей – 4, роды – 1 в 2008 г., 2 выкидыша в 20 недель беременности в 2018 г.

Менструации с 12 лет, по 6 дней, через 30 дней, умеренные, безболезненные, регулярные. Из гинекологических заболеваний отмечала: эрозия шейки матки, хронический сальпингоофорит, 2007 г. – функциональная киста правого яичника.

Перенесенные операции: 2016 г. произведено раздельное диагностическое выскабливание-гиперплазия эндометрия, 2017 г. лапароскопия – удаление кист яичников с обеих сторон. 2019 г. – гистероскопия с раздельным диагностическим выскабливанием (полип эндометрия).

УЗИ-контроль в динамике проведен: беременность маточная в сроке 6 недель, область придатков без особенностей.

Пациентка Г. была выписана из гинекологического отделения на 7 суток от момента поступления (10.25) в удовлетворительном состоянии, жалоб при выписке не предъявляла, выделения не беспокоили.

В тот же день выписки в 15.18 повторно госпитализирована в гинекологическое отделение по поводу внезапно начавшихся болей внизу живота, больше справа.

Проведен консилиум в составе ответственного дежурного врача и двух дежурных врачей.

Выставлен диагноз: Беременность 6-7 недель. Угрожающий выкидыш. Кишечная колика? Острый аппендицит? Эрозия шейки матки. ОАГА.

В ОАК в 15.15 лейкоциты $18 \times 10^6/\text{л}$, в 17.50 – $22 \times 10^6/\text{л}$. Проведено УЗИ ОБП: ОБП и почки без видимой экстроструктурной патологии.

Консультирована хирургом УЗ «БСМП» и для дальнейшего наблюдения и лечения в 20.00 пациентка переведена в УЗ «БСМП».

После дообследования выставлен диагноз: Нарушенная трубная беременность слева, по поводу которой пациентка прооперирована в экстренном порядке.

На следующий день (первые сутки послеоперационного периода) в 13.00 пациентка переведена во 2 ГКРД для дальнейшего наблюдения и пролонгирования беременности.

При переводе общее состояние: удовлетворительное, сознание: ясное, телосложение правильное. Кожные покровы и видимые слизистые обычной окраски, лимфоузлы не увеличены, костно-мышечная и суставная система без отклонений от нормы.

Параметры пациентки: температура тела $36,2^\circ\text{C}$, вес 80 кг, рост 176 см, гемодинамика стабильная, пульс 78 уд./мин, ритмичный, АД 120/70 мм рт.ст., число дыханий 18 в мин, дыхание везикулярное, с обеих сторон. Органы пищеварения и мочевыделительная система: язык: влажный, не обложен; зев не гиперемирован; живот мягкий, болезненный по ходу операционных ран. Печень: не увеличена. Симптом поколачивания отрицательный. Мочеиспускание свободное, безболезненное.

При осмотре в зеркалах: слизистая влагалища чистая, шейка матки эрозирована, цилиндрическая, зев щелевидный. Выделения светлые умеренные.

Влагалищный статус: влагалище свободное, шейка матки сформирована, длиной 2,5 см, плотная, кзади. Цервикальный канал закрыт. Тело матки кпереди, увеличено до 6 недель беременности, мягкое, безболезненное. Осмотр придатков с обеих сторон затруднен из-за дефанса мышц после проведенной накануне ЛС. Своды глубокие, инфильтрации в параметрии нет.

Диагноз при переводе: Беременность 6 недель. Состояние после ЛС по поводу нарушенной трубной беременности слева. Дренирование брюшной полости. Эрозия шейки матки. ОАГА.

Пациентке было проведено полное клинико-лабораторное обследование согласно клиническим протоколам. Назначена антибактериальная терапия. Продолжалась терапия, направленная на пролонгирование беременности, антианемическая терапия.

Послеоперационный период протекал без особенностей, без осложнений.

Выписана из стационара на 4 сутки послеоперационного периода в удовлетворительном состоянии, даны рекомендации.

Накануне выписки дополнительно проведено УЗИ органов малого таза: Беременность 6 недель. Состояние после левосторонней тубэктомии.

В дальнейшем получен результат гистологического исследования после оперативного лечения по поводу нарушенной трубной беременности слева, беременность подтверждена. Дополнительно обнаружена папиллярная серозная карцинома (неуточненная) в удаленной маточной трубе.

После окончательного гистологического исследования получен ответ: Серозная пограничная опухоль фаллопиевой трубы.

Были заказаны в прозектуре стекла и выданы на руки, пациентка направлена на консультацию

в МГОД для пересмотра стекол и решения вопроса о методе лечения и дальнейшей тактике в отношении пролонгирования беременности.

После пересмотра стекол и консультации онколога пациентка госпитализирована в МГОД, где было проведено оперативное лечение в объеме: ЛС: Овариоэктомия слева. Биопсия правого яичника. Оментэктомия. Беременность сохранена.

Получен предварительный гистологический отчет: Пограничная серозная карцинома.

После выписки из онкологического стационара Г. была госпитализирована в гинекологическое отделение УЗ «2 ГКРД» с жалобами на ноющие боли внизу живота и появившиеся слизистые выделения из половых путей.

Осмотрена консилиумом.

Выставлен диагноз: Беременность 20-21 неделя. Угрожающий поздний выкидыш. ИЦН смешанного генеза. ОАГА (ЛС, сальпингэктомия слева по поводу нарушенной трубной беременности слева, дренирование брюшной полости. Серозная пограничная опухоль фаллопиевой трубы (ЛС, овариоэктомия слева, биопсия правого яичника, оментэктомия). РДШМ. Эрозированный эктропион.

План лечения: учитывая данные локального статуса, данные проведенного УЗИ (ш/матки 17 мм), показана коррекция ИЦН путем наложения кругового подслизистого шва на ш/матки после дообследования, согласно клиническим протоколам МЗ РБ.

Продолжалась гормональная поддержка, спазмолитическая терапия.

Проведена хирургическая коррекция ИЦН.

Выписана домой в удовлетворительном состоянии с рекомендациями.

Пациентка родоразрешена в срок, родила здорового желанного ребенка, несмотря на проведенный объем оперативного вмешательства во время беременности.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Гетеротопическая беременность с зачатием в естественном цикле часто становится диагностической находкой. Из всех описанных в мировой литературе данных гетеротопической беременности наиболее типично сосуществование трубной и внутриматочной беременности, а в представленном нами случае еще дополнительно диагностирована и серозная пограничная опухоль фаллопиевой трубы, что, возможно, и явилось причиной имплантации плодного мешка в маточной трубе.

Своевременная диагностика ГБ является залогом благоприятного исхода. Лечебная тактика направлена на удаление эктопированного плодного мешка и сохранение внутриматочной беременности [1, 3, 4].

Главная опасность заключается в том, что диагностировать гетеротопическую беременность становится возможным во многих случаях только в момент разрыва маточной трубы. Так как при одноплодной беременности заподозрить внематочную можно в том случае, если ХГЧ нарастает, а плодное яйцо в полости матки при проведении УЗИ мы не видим (хотя по срокам и по уровню ХГЧ должны).

При гетеротопической беременности мы видим плодное яйцо в полости матки при проведении ультразвукового исследования, а также нарастание ХГЧ (что говорит о нормальной маточной беременности), а плодное яйцо в трубе увидеть на ранних сроках беременности практически невозможно [2, 4].

Таким образом, во время беременности, пациентке было проведено 3 операции:

1. ЛС по поводу нарушенной трубной беременности слева. Дренирование брюшной полости.
2. ЛС: овариоэктомия слева, биопсия правого яичника, оментэктомия (Серозная пограничная опухоль фаллопиевой трубы).
3. Проведена хирургическая коррекция ИЦН.

Учитывая возраст пациентки (32 года), отягощенный акушерский анамнез, заинтересованность в сохранении беременности, пациентке были проведены органосохраняющие операции.

Проведенный объем оперативного вмешательства в данном случае являлся обоснованным.

Возможная причина развития осложнения во время беременности в виде ИЦН является следствием проведенного оперативного вмешательства по поводу серозной пограничной опухоли фаллопиевой трубы, которая привела к удалению яичника слева и резекции правого яичника, что привело к изменению гормонального фона.

ЛИТЕРАТУРА

1. Chadee A, Rezai S, Kirby C. Spontaneous heterotopic pregnancy: Dual case report and review of literature. Case Reports in Obstetrics and Gynecology. 2016;2145937.
2. Esterle J, Schieda J. Hemorrhagic heterotopic pregnancy in a setting of prior tubal ligation and re-anastomosis. Journal of Radiology Case Reports. 2015; 9:7:38-46.
3. Kumar R, Dey M. Spontaneous heterotopic pregnancy with tubal rupture and pregnancy progressing to term. Medical Journal, Armed Forces India. 2015; 71:Suppl 1:S73-S75.
4. Bataille P, Reynard A., Ducarme G. Spontaneous heterotopic triplets – A review of literature // J Gynecol Obstet Hum Reprod. 2017; 46: 8, 657–659.
5. Фетищева Л. Е., Ушакова Г. А. Редкие формы внематочной беременности. Проблемы диагностики, лечения и восстановления фертильности // Российский вестник акушера-гинеколога [Russian Bulletin of Obstetrician-Gynecologist]. 2017; 17: 4: 11-19.

ВНИМАНИЮ АВТОРОВ

Журнал «Охрана материнства и детства» включен в Перечень научных изданий РБ и России для опубликования результатов диссертационных исследований по медицинской отрасли науки.

Журнал публикует:

- Оригинальные исследования;
- Лекции;
- Обзоры;
- Опыт применения;
- Случаи из практики.

Требования к оформлению статьи:

- Объем научной статьи должен составлять не менее 0,35 авторского листа (14 000 печатных знаков, включая пробелы между словами, знаки препинания, цифры и др.), что соответствует 8-и страницам текста, напечатанного через 2 интервала между строками.
- Краткие сообщения – 3 страницы.
- Обзор литературы – 15 страниц.
- В редакцию направляются два экземпляра рукописи.
- Размеры полей: сверху – 2,5 см, слева, справа – 2 см.
- Текст статьи и графических файлов иллюстраций необходимо выслать на e-mail редакции.
- При подготовке текста статьи на компьютере необходимо использовать программы Microsoft Word.
- Рукопись статей представляются на русском языке (для иностранных авторов возможно изложение материала на английском языке).

Каждая статья должна включать следующие элементы:

- реферат, ключевые слова (не более 6) для составления указателя;
- сведения об авторах;
- введение;
- основную часть, включающую разделы: «Материал и методы», «Результаты и обсуждение», «Выводы», «Список использованной литературы».

Сведения об авторах:

- фамилии и инициалы авторов;
- их место работы и должности;
- электронный адрес и телефон того автора, с кем следует вести редакционную переписку и кому следует отсылать корректуру;
- переписка с авторами осуществляется только по электронной почте.

Структура статьи:

- Название статьи должно отражать основную идею выполненного исследования, быть, по возможности, кратким, содержать ключевые слова,

позволяющие индексировать данную статью.

- Структурированная аннотация, включающая разделы «Цель», «Материалы и методы», «Результаты», «Заключение», на русском и английском языках (100–150 слов) должна ясно излагать содержание статьи и быть пригодной для опубликования в аннотациях к журналам отдельно от статьи.

- В аннотации на английском языке обязательно указываются фамилии и инициалы авторов на английском языке.

- В разделе «Введение» должен быть дан краткий обзор литературы по данной проблеме, указаны нерешенные ранее вопросы, сформулирована и обоснована цель работы и, если необходимо, указана ее связь с важными научными и практическими направлениями. Во введении следует избегать специфических понятий и терминов. Анализ источников, использованных при подготовке научной статьи, должен свидетельствовать о знании автором (авторами) статьи научных достижений в соответствующей области.

- Обязательными являются ссылки на работы других авторов. При этом должны присутствовать ссылки на публикации последних лет, включая зарубежные публикации в данной области.

- Основная часть статьи должна содержать описание методики, аппаратуры, объектов исследования и подробно освещать содержание исследований, проведенных автором (авторами). Полученные результаты должны быть обсуждены с точки зрения их научной новизны и сопоставлены с соответствующими известными данными.

- Основная часть статьи может делиться на подразделы (с разъяснительными заголовками) и содержать анализ последних публикаций, посвященных решению вопросов, относящихся к данным подразделам.

Оформление графических материалов:

- Иллюстрации, формулы, уравнения и сноски, встречающиеся в статье, должны быть пронумерованы в соответствии с порядком цитирования в тексте.

- На обороте каждой иллюстрации следует указать «верх», номер рисунка, а также фамилию первого автора.

- Толщина линий на рисунках должна быть такой, чтобы после уменьшения она составила 0,2 мм.

- Размеры рисунков не должны превышать 20×25 см.

- К каждому экземпляру статьи следует приложить по одному экземпляру иллюстраций.

- Копии рисунков и фотографий для второго и третьего экземпляров статьи должны содержать все необходимые буквенные и цифровые надписи.

- Подписи к рисункам печатаются через два ин-

тервала на отдельном листе бумаги. Листы с подписями не скрепляются с самими рисунками.

- Формат рисунка может быть TIFF, JPEG, CDR; разрешение не менее 300 dpi.

Оформление таблиц:

- Каждая таблица должна быть отпечатана на отдельном листе бумаги через два интервала, иметь название и подстрочные примечания (если необходимо).
- Место, где в тексте должна быть помещена таблица, отмечается квадратом на левом поле, в котором ставится номер таблицы.
- В названиях таблиц и рисунков не должно быть сокращений.

Другие требования к оформлению:

- В разделе «Выводы» должны быть в сжатом виде сформулированы основные полученные результаты с указанием их новизны, преимуществ и возможностей применения и четко сформулированы выводы. При необходимости должны быть также указаны границы применимости полученных результатов.
- Все страницы, начиная с титульной, должны быть последовательно пронумерованы.
- Размерность величин должна быть выражена в единицах Международной Системы (СИ), однако при необходимости в скобках после единиц измерения СИ может быть указана размерность в других системах.

Оформление списка литературы:

- При оформлении списка литературы обратите внимание на правила оформления литературных источников (приказ Высшей аттестационной комиссии Республики Беларусь от 25. 06. 2014 № 159, <https://vak.gov.by/bibliographicDescription>).
- Список включает работы отечественных и зарубежных авторов. В оригинальных статьях желательно цитировать не более 15-и источников, в обзорах литературы – не более 50. В статье не допускаются ссылки на авторефераты диссертационных работ или сами диссертации, т. к. они являются рукописями.

Общие требования к статье:

- Статья должна быть тщательно отредактирована и выверена автором.

- Нежелательно использовать необщепринятые сокращения.

- Направление в редакцию ранее опубликованных или принятых к печати в других изданиях работ не допускается.

- Статьи принимаются редакцией при наличии направления учреждения, визы руководителя и обязательно при наличии экспертного заключения (выписки из протокола заседания коллектива, где проводилось исследование) о возможности опубликования материалов в печати и других средствах массовой информации. При направлении статей, в которых содержатся результаты диссертационных исследований, редакция обязательно должна быть информирована об этом.

- К статье обязательно прикладывают ксерокопии авторских свидетельств, патентов, удостоверений на изобретение. На новые методы лечения, новые лечебные препараты и аппаратуру (диагностическую и лечебную) должны быть представлены ксерокопии разрешения МЗ РБ (МЗ стран СНГ).

- Научные статьи аспирантов последнего года обучения (включая статьи, подготовленные ими в соавторстве), при условии их полного соответствия требованиям, предъявляемым редакцией, публикуются вне очереди.

- Рукописи статей рецензируются независимыми экспертами. Специалисты, осуществляющие рецензирование, назначаются редакционной коллегией журнала. В случае отказа в публикации статьи редакция направляет автору мотивированный отказ. По запросам экспертных советов редакция предоставляет копии рецензий в ВАК.

- Редакция оставляет за собой право сокращения публикуемых материалов и адаптации их к рубрикам журнала.

- Авторские материалы не обязательно отражают точку зрения редколлегии.

- Ответственность за качество публикации и ее содержание несет автор.

- Редакция не взимает плату за опубликование научных статей, в том числе и при внеочередной публикации рукописей аспирантов, докторантов, соискателей.

Рецензируемый научно-практический медицинский журнал

«ОХРАНА МАТЕРИНСТВА И ДЕТСТВА» №1 (39)

Зарегистрирован в Госкомпечати 25. 03. 2009 г., №120

Подписано в печать _____ Формат 62×84^{1/8}

Бумага типографская №2, компьютерный набор

Усл. печатных листов _____

Тираж _____ экз.

Заказ № _____

Издательство Витебского государственного медицинского университета

210602, г. Витебск, пр-т Фрунзе, 27

ЛП № 02330/453 от 30.12.13.