

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

№ 2 (40)

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

№2 (40)

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

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

Приглашаем к сотрудничеству спонсоров и рекламодателей.

Девиз нашего журнала «Здоровая мать – здоровый ребенок».

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

Наш расчетный счет:

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

УО «Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет»

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

Адрес редакции:

210602, г. Витебск, пр-т Фрунзе, 27

УО «Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет»

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

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

Рецензируемое издание.

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

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

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

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

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

© Издательство Витебского государственного медицинского университета, 2017

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

Maternity and child welfare

Peer-reviewed scientific and practical medical journal

№ 2 (40)

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

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

We would like to invite sponsors and advertisers to cooperate.

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

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

Our settlement account:

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

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

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

Editorial office address:

210602, Vitebsk, Frunze ave., 27

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

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

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

Reviewed edition.

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

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

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

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

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

© Publishing house of Vitebsk State Medical University, 2017

ГЛАВНЫЕ РЕДАКТОРЫ:

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

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

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

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ:

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

ЭКСПЕРТНАЯ ГРУППА:

Лысенко О.В.,
профессор, доктор медицинских наук

Занько Ю.В.,
доцент, доктор медицинских наук

Прусакова О.И.,
доцент, доктор медицинских наук

Журавлев А.Ю.,
кандидат медицинских наук

EDITORS-IN-CHIEF:

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

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

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

EDITORIAL BOARD:

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Republic of Belarus (obstetrics and gynecology).

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

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

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

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

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

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

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

EXPERT GROUP:

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

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

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

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

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

Инновационный метод профилактики родового травматизма. Х.М. Лайпанова, Н.А. Жаркин, Ю.А. Шатилова, А.Е. Мирошников, А.А. Молькова 7
(Российская Федерация)

Патогенетическая роль матриксных металлопротеиназ и их тканевых ингибиторов в развитии и прогрессировании наружного генитального эндометриоза. Л.В. Гутикова, М.А. Павловская, Ю.В. Кухарчик, А.В. Шульга 11
(Республика Беларусь)

Маркеры эндотелиальной дисфункции при инфекционном процессе у недоношенных новорожденных. Л.Н. Журавлева, В.И. Новикова 17
(Республика Беларусь)

Тактика ведения беременности со сладжем в околоплодных водах. Т.Н. Захаренкова 23
(Республика Беларусь)

Критерии прогнозирования развития тромботической микроангиопатии у женщин с осложненным течением беременности. И.В. Курлович, Е.Т. Зубовская, Д.В. Бурьяк, Р.Н. Демидова, Т.Ч. Капора, О.А. Панкратова, З.В. Блыга 29
(Республика Беларусь)

Эфферентные методы в комплексном лечении акушерского перитонита. Н.С.-М. Омаров, А.Ш. Дабузов, Д.Р. Меджидова 36
(Республика Дагестан)

Определение вероятности развития респираторных нарушений у новорожденных от матерей с сахарным диабетом 1 типа с использованием математической модели. В.А. Прилуцкая 40
(Республика Беларусь)

Качество жизни и уровень контроля у детей с бронхиальной астмой. Е.С. Минина, В.И. Новикова 48
(Республика Беларусь)

Анализ течения беременности, родов и раннего неонатального периода при варикозном расширении вен нижних конечностей. Л.Ф. Можейко, Е.В. Тихонович 53
(Республика Беларусь)

Триггерные факторы рецидивирования вульвовагинитов у девочек допубертатного возраста. Ю.И. Щитенко 59
(Республика Беларусь)

Особенности вынашивания беременности у женщин, пролеченных по поводу наружного генитального эндометриоза: гормональные, гемостазиологические и плацентарные нарушения. М.А. Павловская, Л.В. Гутикова, Ю.В. Кухарчик 68
(Республика Беларусь)

Особенности обмена железа у недоношенных детей в неонатальном периоде. В.Е. Потапова 74
(Республика Беларусь)

КЛИНИЧЕСКИЕ ЛЕКЦИИ

Влагалищные выделения – нерешенная проблема XXI века. Определение pH как метод выбора эмпирической те-

рапии вагинозов и вагинитов. В.Е. Радзинский, С.Н. Занько, А.Ю. Журавлёв, О.К. Доронина 79
(Российская Федерация, Республика Беларусь)

Нарушения полового развития. Часть II. Задержка полового развития. Н.П. Жукова, Н.И. Киселева, И.М. Арестова, О.И. Прусакова 85
(Республика Беларусь)

АКТУАЛЬНЫЕ ВОПРОСЫ

Роль питания в формировании здоровья и профилактике ожирения у детей. В.А. Прилуцкая, Т.А. Пискун 90
(Республика Беларусь)

Современная классификация и патогенетические аспекты хронической тазовой боли. Л.Ф. Можейко, Е.Д. Маркова 100
(Республика Беларусь)

ТЕЗИСЫ III РЕСПУБЛИКАНСКОЙ НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКОЙ КОНФЕРЕНЦИИ «ВСПОМОГАТЕЛЬНО-РЕПРОДУКТИВНЫЕ ТЕХНОЛОГИИ: ПРОБЛЕМЫ И ПЕРСПЕКТИВЫ» г. Витебск, 24-25.11. 2022 г.

Аспиринорезистентность в группе материнского риска Е.П. Ганчар, М.В. Кажина 108
(Республика Беларусь)

Российский рекомбинантный фоллитропина альфа: от разработки и контроля качества до реальной клинической практики. М.А. Ползиков, М.В. Синегубова, И.И. Воробьев, А.А. Клишин, Д.В. Еремин, Н.А. Орлова, Н.В. Орлова 109
(Российская Федерация)

Тактика лечения бесплодия у женщин с метаболическим синдромом. М.В. Кажина, Е.П. Ганчар, Г.С. Лазута 110
(Республика Беларусь)

Показатели легочного кровотока при оценке степени зрелости легких плода. В.А. Крамарский, Ю.В. Трусов, Н.И. Файзулина 111
(Российская Федерация)

Медико-генетическое консультирование при планировании вспомогательных репродуктивных технологий у пациентов с впервые выявленным раком молочной железы О.В. Прибушена, И.Л. Дусь, Е.П., В.Ю. Демидчик, С.Е. Шелкович 113
(Республика Беларусь)

Особенности гормонального гомеостаза во время беременности и в послеродовом периоде у женщин с миомой матки. Ю.В. Кухарчик, Т.А. Колесникова, И.И. Кузьмич 115
(Республика Беларусь)

СЛУЧАЙ ИЗ ПРАКТИКИ

Аntenатальная гибель плода на фоне Covid-19. Клинические случаи. Е.П. Ганчар, Л.В. Гутикова, В.Л. Зверко, Е.В. Лучко, Е.И. Лупачик, Е.Н. Пашенко 116
(Республика Беларусь)

ВНИМАНИЮ АВТОРОВ 124

ИННОВАЦИОННЫЙ МЕТОД ПРОФИЛАКТИКИ РОДОВОГО ТРАВМАТИЗМА

Х.М. Лайпанова, Н.А. Жаркин, Ю.А. Шатилова, А.Е. Мирошников, А.А. Молькова
ФГБОУ ВО «Волгоградский государственный медицинский университет Минздрава России»

Реферат

Акушерские травмы промежности являются ведущими факторами развития серьезных осложнений: несостоятельности мышц тазового дна, нарушения биоценоза влагалища и др. Проведено исследование у 167 беременных в параллельных группах. Пациентки основной группы (99) прошли подготовку к родам по инновационной методике с использованием метода биологической обратной связи, группы сравнения (68) – стандартную подготовку школы материнства. Выявлено, что более высокий тонус мышц промежности во время беременности и более высокий уровень родового травматизма проявляется у женщин с высоким уровнем личностной и реактивной тревожности (разрыв промежности – $\chi^2=7,1$, $p=0,008$; ОР 11,6; 95 % ДИ 1,4; 91,0 и разрывы стенки влагалища – $\chi^2=0,55$, $p>0,05$). Предлагаемый метод профилактики акушерского травматизма снижает частоту и тяжесть травм промежности (15,1 против 39,8%), что позволяет рекомендовать его включение в программу школы матерей.

Ключевые слова: *родовой травматизм, профилактика, подготовка к родам, биологическая обратная связь.*

INNOVATIVE METHOD OF PREVENTING BIRTH INJURIES

H. M. Laipanova, N. A. Zharkin, J. A. Shatilova, A. E. Miroshnikov, A. A. Molkova
Volgograd State Medical University

Abstract

Obstetric injuries of the perineum are the leading factors in the development of serious complications: failure of the pelvic floor muscles, violation of the biocenosis of the vagina, etc. A study was conducted in parallel groups in two stages in 167 pregnant women. The patients of the main group (99) were trained for childbirth according to an innovative method using the biofeedback method, the comparison group (68) received standard training from the school of motherhood. It was revealed that a higher tone of the perineal muscles during pregnancy and a higher level of birth trauma is manifested in women with a high level of personal and reactive anxiety (perineal rupture – $\chi^2 = 7.1$, $p = 0.008$; HR 11.6 95 % CI 1.4; 91.0 and vaginal wall ruptures – $\chi^2 = 0.55$, $p > 0.05$). The proposed method of prevention of obstetric injuries reduces the frequency and severity of perineal injuries (15.1 vs. 39.8%), that may be used in the program of the motherhood school.

Key words: *birth trauma, prevention, preparation for childbirth, biofeedback technique.*

Актуальность

Травмы родовых путей составляют до 40 % при естественном родоразрешении: у первородящих они встречаются до 73 %, а при выполнении родо-

разрешающих операций достигают 90 % [1, 2]. По данным зарубежных авторов частота разрывов промежности третьей и четвертой степени составляет от 0,1 до 10,9 %. Так, по данным группы Euro-Peristat с выборкой почти из 2 миллионов женщин, частота

Адреса для корреспонденции:

Х. М. Лайпанова, тел.: +7(988)004-48-39, e-mail: halimat2011@mail.ru

тяжелых разрывов мягких тканей родового канала в разных странах составила: в Испании – 0,91 %, в Германии – 1,8 %, в Великобритании – 3,2 % и во Франции – 0,8 % [3].

Акушерские травмы промежности являются ведущими факторами развития тяжелых осложнений, приводящих к несостоятельности мышц тазового дна, рубцовой деформации вульвы, зиянию половой щели и нарушению биоценоза влагалища, сексуальной дисфункции [4, 5]. Одним из неблагоприятных последствий травм промежности является развитие гнойно-воспалительных заболеваний в послеродовом периоде. Инфекционные осложнения могут привести к нагноению, расхождению швов, заживлению вторичным натяжением, что значительно ухудшает состояние пациенток, оказывает негативное влияние на психологическое состояние рожениц и является фактором риска развития неинфекционных осложнений в виде посттравматических стрессовых расстройств, послеродовой депрессии, дизурии, боли в промежности, диспареунии и снижения качества жизни [6]. Есть предположение, что способность роженицы управлять тонусом мышц промежности влияет на уменьшение вероятности разрывов и их тяжесть. В связи с этим усовершенствование известных и разработка новых методов профилактики родового травматизма промежности представляет собой актуальную задачу практического акушерства.

Цель исследования

Снижение частоты травм промежности путем разработки и внедрения инновационного метода профилактики родового травматизма.

Материалы и методы исследования

Исследование проведено на базе ГУЗ «Клинический родильный дом №2» г. Волгограда с 01.2020 по 10.2022 г. Дизайн исследования представляет собой простое, сравнительное контролируемое исследование в параллельных группах. В исследовании принимали участие 167 беременных. Основная группа состояла из 99 беременных, которые прошли подготовку к родам по инновационной методике в 34-37 недель беременности. В группу сравнения вошли 68 беременных, прошедших подготовку в женской консультации по общепринятой программе школы матерей. Исследование проводилось в два этапа. На первом этапе оценивался уровень личностной и реактивной тревожности беременных по методу Спилберга-Ханина. По результатам тестов беременным с целью устра-

нения повышенной тревожности предлагалось посещение 8 групповых и при необходимости индивидуальных занятий с психологом. На занятиях обсуждались особенности поведения беременных в 3 триместре и в родах, позволяющие сохранять терпение и умение применять приемы, облегчающие родовую боль. Проводился тренинг приемов корректной дыхательной техники, рекомендуемой в первом периоде родов и во время потуг. Помимо этого, пациентки обучались умению общения с новорожденным в первые минуты и часы после его рождения, правилам успешного грудного вскармливания.

На втором этапе проводились практические занятия по обучению управления тонусом и сокращениями мышц промежности. Тренинг состоял из 3-5 занятий с использованием метода биологической обратной связи (БОС) под контролем миограммы, видимой на экране монитора, что позволяло беременным осуществлять визуальный контроль своей мышечной деятельности. Использовали компьютеризированный комплекс Callibri Befit (Россия), состоящий из беспроводного вагинального датчика, компьютерного преобразователя и монитора. Перед началом тренинга проведением внутреннего акушерского исследования определяли тонус мышц промежности. Сила сокращения оценивалась в баллах: слабые сокращения – 1 балл, умеренные сокращения – 2 балла, сильные сокращения (гипертонус) – 3 балла.

Датчик прибора вводился во влагалище неглубоко за introitus vagina. Сигнал с датчика при помощи системы Bluetooth отображается на экране монитора в виде графика. Наблюдая за изменением графического изображения, с участием инструктора, подающего определенные команды, беременные обучались произвольно сокращать и расслаблять мышцы тазового дна (Рис. 1) Длительность одного сеанса составляла 7-10 минут, количество сеансов – от 1 до 3 в зависимости от успехов тренинга.

Одновременно проводились сеансы аурикуло-магнитопунктуры с использованием магнитофоров по ГОСТ 24063-80 с напряженностью магнитного поля 50+5 мТл в виде клипсы с двумя магнитами, намагниченных согласованно. Клипсы устанавливались в зоне трехсторонней ямки ушной раковины справа у правой и слева у левой (Рис. 2).

Продолжительность сеанса составляла не более 20 минут. Механизм действия постоянного магнитного поля заключается в нормализации физиологических взаимоотношений систем организма путем воздействия на нейромедиаторные процессы [7].



Рисунок 1. Процедура тренировки мышц промежности при помощи БОС. На экране отображается сила и координация сокращений мышц тазового дна.



Рисунок 2. Сеанс аурикуломагнитно-пунктуры.

Материалы исследования были подвергнуты статистической обработке с использованием пакета Statistica 13. Количественные показатели оценивались на предмет соответствия нормальному распределению с использованием критерия Колмогорова-Смирнова, проводился расчет средних арифметических величин (М) и стандартных отклонений (SD), данные представлены в виде М (SD). При сравнении средних величин в совокупностях количественных данных рассчитывался t-критерий Стьюдента. Сравнение номинальных данных проводилось при помощи критерия χ^2 Пирсона, для оценки степени различий использовался показатель относительного риска (ОР) с расчетом границ 95% доверительного интервала (95% ДИ). Различия показателей считались статистически значимыми при уровне значимости $p < 0,05$.

Результаты и их обсуждение

Средний возраст женщин в основной группе составил 27,8 (3,2) лет, средняя масса плода – 3 462 (227) г, число осложненных родов – 4 (4 %), в группе сравнения – 28,1 (2,9), 3 420 (189), 7 (10,4 %) соответ-

ственно ($p > 0,05$). В исследуемых группах не было статистически значимых различий по паритету.

Результаты тестирования по методу Спилберга-Ханина представлены в **таблице 1**.

Выявлено влияние внутреннего напряжения на тонус мышц, в том числе и тазового дна. У женщин с высокими уровнями реактивной и личностной тревожности обнаружен более высокий тонус мышц промежности во время беременности и более высокий уровень родового травматизма. В связи с этим им рекомендованы и проведены индивидуальные консультации психолога.

Травмы промежности тяжелой степени в обеих группах отсутствовали. В основной группе родового травматизма удалось избежать у 84 (84,9 %) пациенток, эпизиотомия выполнена у 2 (2 %), у 1 (1 %) произошел разрыв промежности 1 степени, и у 12 (12,1 %) разрыв стенки влагалища. В группе сравнения отсутствие родового травматизма отмечено у 41 (60,2 %) родильниц ($\chi^2 = 12,9$, $p < 0,001$; ОР 2,6 95% ДИ 1,5; 4,5), эпизиотомия выполнена у 8 (11,7 %) ($\chi^2 = 6,8$, $p = 0,01$; ОР 5,8 95% ДИ 1,2; 26,5), разрывы промежности у 8 (11,7 %) ($\chi^2 = 7,1$, $p = 0,008$; ОР 11,6 95% ДИ 1,4; 91,0) и разрывы стенки вла-

Таблица 1. Результаты тестирования по методу Спилберга-Ханина

Показатели	Основная группа n=99	Группа сравнения n=68	P
Высокая личностная и высокая реактивная тревожность	1 (1 %)	6 (8,9 %)	$\chi^2=4,3$, $p=0,038$
Высокая личностная и умеренная реактивная тревожность	7 (7,1 %)	8 (11,7 %)	$\chi^2=1,04$, $p=0,3$
Умеренная личностная и высокая реактивная тревожность	3 (3,1 %)	2 (2,9 %)	$\chi^2=0,001$, $p=0,9$
Умеренная личностная и низкая реактивная тревожность	22 (22,2 %)	9 (13,3 %)	$\chi^2=2,1$, $p=0,14$
Низкая личностная и умеренная реактивная тревожность	10 (10,1 %)	11 (16,1 %)	$\chi^2=1,3$, $p=0,24$
Умеренная личностная и умеренная реактивная тревожность	43 (43,4 %)	27 (39,7 %)	$\chi^2=,23$, $p=0,63$
Низкая личностная и низкая реактивная тревожность	13 (13,1 %)	5 (7,4 %)	$\chi^2=1,4$, $p=0,23$



Рис. 3. Частота родового травматизма в сравниваемых группах.

галища у 11 (16,3 %) ($\chi^2=0,55$, $p>0,05$) родильниц. У двух родильниц из группы сравнения вместе с разрывом промежности отмечался и разрыв шейки матки 1 степени. Тем самым показано, что статистически значимые показатели были получены только относительно разрывов промежности и отсутствовали в случае разрывов стенок влагалища (Рис. 3).

В результате проведенного исследования обнаружена прямая причинно-следственная связь между психоэмоциональным напряжением беременных, гипертонусом мышц тазового дна и частотой травм промежности в родах, включая частоту эпизиотомий. Учет этих обстоятельств необходим в программе подготовки беременных к родам в школе матерей. Индивидуальная работа с психологом у женщин с высоким риском родового травматизма способствует снижению частоты травм шейки матки и промежности. По нашему мнению, метод БОС может быть перспективным не только в профилактике родового травматизма, но и других акушерских осложнений (преэклампсия, аномалии родовой деятельности).

Заключение

Таким образом, предлагаемый метод профилактики акушерского травматизма с применением метода БОС статистически значимо снижает частоту и тяжесть травм промежности у женщин с высоким уровнем тревожности перед родами.

Список литературы

1. Тузлуков И.И., Коваленко М.С., Наумова Н.В., Ага-ян Р.А., М. Абдель Наби Х., Кошулько П.А. Разрыв промежности и эпизиотомия. Медико-социальные аспек-

ты // Наука молодых (Eruditio Juvenium). 2019. Т. 7, № 2. С. 255-260. doi:10.23888/HMJ 201972255-260

2. Борщева А.А., Перцева Г.М., Алексеева Н.А. Эпизиотомия как одна из проблем современной перинеологии. Медицинский вестник Юга России. 2019;10(4):43-50. DOI 10.21886/2219-8075-2019-10-4-43-50
3. Barca, J.A.; Bravo, C.; Pintado-Recarte, M.P.; Cueto-Hernández, I.; Ruiz-Labarta, J.; Cuñarro, Y.; Buján, J.; Alvarez-Mon, M.; Ortega, M.A.; De León-Luis, J.A. Risk Factors in Third and Fourth Degree Perineal Tears in Women in a Tertiary Centre: An Observational Ambispective Cohort Study. J. Pers. Med. 2021, 11, 685. <https://doi.org/10.3390/jpm11080685>
4. Токтар Л.Р., Оразов М.Р., Ли К.И., Пак В.Е., Геворгян Д.А., Достиева Ш.М., Таджетдинов Е.Х. Травма промежности в родах и её последствия // Акушерство и гинекология: новости, мнения, обучение. 2020. Т.8, №3. Приложение. С.94-99.001: 10.24411/2303-9698-2020-13915
5. Taithongchai A., Veiga S.I., Sultan A.N., Thakar R. The consequences of undiagnosed obstetric anal sphincter injuries (OASIS) following vaginal delivery // Int. Urogynecol. J. 2020/ Vol.31 (3). P.635-641.
6. Тараненко И.В., Любимова А.В. Эпидемиологический анализ исходов малых акушерских операций. Эпидемиология и Вакцинопрофилактика. 2020; 19 (4): 91–96. <https://doi.org/10.31631/2073-3046-2020-19-4-91>
7. Жаркин А.Ф., Жаркин Н.А. Рефлексотерапия в акушерстве и гинекологии. Монография. - Л.: Медицина, 1988, 160 с.

ПАТОГЕНЕТИЧЕСКАЯ РОЛЬ МАТРИКСНЫХ МЕТАЛЛОПРОТЕИНАЗ И ИХ ТКАНЕВЫХ ИНГИБИТОРОВ В РАЗВИТИИ И ПРОГРЕССИРОВАНИИ НАРУЖНОГО ГЕНИТАЛЬНОГО ЭНДОМЕТРИОЗА

Л.В. Гутикова, М.А Павловская, Ю.В. Кухарчик, А.В. Шульга
УО «Гродненский государственный медицинский университет»

Реферат

Введение. В Республике Беларусь эндометриоз встречается приблизительно у трети женщин репродуктивного возраста и является одной из основных причин бесплодия. Патогенез этой патологии до сих пор является предметом дискуссий, что существенным образом затрудняет подходы к лечению. Согласно одному из предположений, молекулами, которые вовлечены в развитие эндометриоза, являются матриксные металлопротеиназы (MMPs) и их тканевые ингибиторы (TIMPs).

Цель исследования: установить роль MMP-2 и MMP-9, их ингибиторов TIMP-1 и TIMP-2 в генезе наружного генитального эндометриоза (НГЭ).

Материалы и методы. Обследовано 80 женщин репродуктивного возраста (средний возраст 29.7 ± 4.0 лет) с НГЭ. У всех женщин были взяты образцы эндометрия и эндометриоидных гетеротопий с использованием пайпель-биопсии. Иммуногистохимическое исследование проводили по общепринятой методике с демаскировкой антигенов в СВЧ-печи на серийных парафиновых срезах эндометрия, помещенных на стекла, покрытые поли-L-лизинном. В качестве первичных специфических антител использовали моноклональные антитела к MMP-9 и MMP-2, их ингибиторам TIMP-1 и TIMP-2 ("LabVision", США).

Заключение. В железах и строме эндометрия женщин с НГЭ выявлено достоверное увеличение экспрессии MMP-2 и MMP-9 и достоверное снижение экспрессии TIMP-1 и TIMP-2 по сравнению с нормальным эндометрием. В эндометриоидных гетеротопиях женщин с НГЭ экспрессия MMPs возрастала в 3 раза, а TIMPs в три раза снижалась по сравнению с контролем. При прогрессировании НГЭ экспрессия MMPs в железистом компоненте эндометрия достоверно повышалась, а TIMPs достоверно снижалась в соответствии со стадией НГЭ. Таким образом, расщепление межклеточного матрикса и базальных мембран эндотелиоцитов с участием MMP-2 и MMP-9 лежит в основе имплантации эндометриальных гетеротопий и неоангиогенеза, которые являются ключевыми звеньями НГЭ, что происходит в условиях дефицита TIMP-1 и TIMP-2.

Ключевые слова: наружный генитальный эндометриоз, эндометрий, эндометриальные гетеротопии, матриксные металлопротеиназы, тканевые ингибиторы матриксных металлопротеиназ.

PATHOGENETIC ROLE OF MATRIX METALLOPROTEINASES AND THEIR TISSUE INHIBITORS IN THE DEVELOPMENT AND PROGRESSION OF EXTERNAL GENITAL ENDOMETRIOSIS

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

Educational Institution "Grodno State Medical University"

Abstract

Introduction: In the Republic of Belarus endometriosis occurs in about a third of women of reproductive age and is one of the main causes of infertility. The pathogenesis of this pathology is still the subject of discussion, which significantly complicates the approaches to treatment. According to one of the assumptions, the molecules that are involved in the development of endometriosis are matrix metalloproteinases (MMPs) and their tissue inhibitors (TIMPs).

Objective: to establish the role of MMP-2 and MMP-9, their TIMP-1 and TIMP-2 inhibitors in the genesis of external genital endometriosis (EGE).

Materials and methods: 80 women of reproductive age (mean age 29.7 ± 4.0 years) with EGE were examined. The samples of endometrium and endometrioid heterotopias were taken from all women using a Pipelle biopsy. Immunohistochemical study was carried out according to the generally accepted method with unmasking of antigens in a microwave oven on serial paraffin sections of the endometrium placed on glasses coated with poly-L-lysine. Monoclonal antibodies to MMP-9 and MMP-2, their inhibitors TIMP-1 and TIMP-2 (LabVision, USA) were used as primary specific antibodies.

Conclusion: In the glands and stroma of the endometrium of women with EGE there was a significant increase in the expression of MMP-2 and MMP-9 and a significant decrease in the expression of TIMP-1 and TIMP-2 compared with normal endometrium. In endometrioid heterotopias of women with EGE the expression of MMPs increased by 3 times, and TIMPs decreased by 3 times compared with the control. With the progression of EGE, the expression of MMPs in the glandular component of the endometrium significantly increased, and TIMPs significantly decreased in accordance with the stage of EGE. Thus, cleavage of the extracellular matrix and basal membranes of endotheliocytes with the participation of MMP-2 and MMP-9 underlies the implantation of endometrial heterotopias and neoangiogenesis which are the key links in EGE, which occurs under conditions of TIMP-1 and TIMP-2 deficiency.

Key words: *external genital endometriosis, endometrium, endometrial heterotopias, matrix metalloproteinases, tissue inhibitors of matrix metalloproteinases.*

Введение

Эндометриоз по частоте встречаемости среди гинекологической патологии находится на третьем месте после воспалительных процессов и миомы матки, причем наружный генитальный эндометриоз (НГЭ) из всех форм патологии занимает лидирующую позицию. НГЭ нередко приводит к нарушению репродуктивной функции. Даже после адекватного двухэтапного хирургического и гормонального лечения часто наблюдаются рецидивы заболевания. Поэтому в настоящее время проблема НГЭ является актуальной [1, 2].

Несмотря на большое количество исследований, посвященных различным аспектам патогенеза и терапии эндометриоза, до сих пор до конца не выяснены многие механизмы, лежащие в основе его возникновения и прогрессирования [3-5].

Известно, что ведущими звеньями патогенеза наружного генитального эндометриоза (НГЭ) является ретроградный заброс эндометрия через

маточные трубы в брюшную полость, имплантация эндометриальных очагов и их прогрессивный пролиферативный рост под действием как гормональных, так и иммунных факторов, а также запуск неоангиогенеза, который способствует в дальнейшем автономному персистированию эндометриальных гетеротопий [1, 3].

Рядом авторов показана важная роль цитокинов в перечисленных выше процессах, а именно: интерлейкинов (IL) и факторов роста, которые регулируют ремоделирование межклеточного матрикса [1, 3, 6]. Кроме того, доказано, что IL-1 в эндотелиоцитах стимулирует выработку MMP-9, а индуктором синтеза MMP-9 в этих клетках является сосудисто-эндотелиальный фактор роста VEGF [6], экспрессия которого запускается с помощью IL-6 [3]. Вместе с этим, IL-4 и IL-10 через подавление синтеза IL-1 в макрофагах индуцируют биосинтез MMP-9. Помимо этого, рядом исследователей обнаружена способность MMP-9 активировать IL-8 и трансформирующий фактор роста типа бета

(TGF- β), который обладает способностью угнетать пролиферацию эндотелиальных клеток [6, 7].

Сведения литературы относительно MMP-2 в меньшей степени подтверждают регуляцию со стороны факторов роста и цитокинов, объясняя это малым количеством регуляторных элементов в промоторной зоне гена MMP-2 [8]. Тем не менее, доказано, что в кератиоцитах, глиальных клетках, меланоме, аденокарциноме, фибросаркоме активатором синтеза MMP-2 является TGF- β , а в фибробластах и лейомиоцитах – IL-1, TNF- α [2].

Активность MMPs строго контролируется и ингибируется так называемыми ингибиторами тканевых металлопротеиназ (TIMPs), которые могут блокировать разрушение экстрацеллюлярного матрикса. TIMPs ингибируют развитие опухоли, метастазирование и ангиогенез. Известно также, что основные места экспрессии TIMP-1 находятся в яичниках и костной ткани, а концентрация TIMP-2 в сыворотке коррелирует с длительностью ремиссии опухоли [3, 4].

Принимая во внимание данные о регуляторных взаимосвязях синтеза MMPs, TIMPs, цитокинов и факторов роста в норме и при патологии можно сделать предположение, что MMP-2 и MMP-9 играют важную роль в развитии НГЭ [4, 7, 8]. Вместе с тем, по причине неоднозначности имеющихся сведений, представляется целесообразным провести углубленное исследование роли MMP-2 и MMP-9, а также их ингибиторов TIMP-1 и TIMP-2 в патогенезе различных стадий НГЭ.

Цель исследования – установить роль MMP-2 и MMP-9, их ингибиторов TIMP-1 и TIMP-2 в генезе наружного генитального эндометриоза.

Материалы и методы исследования

Обследовано 80 женщин репродуктивного возраста (средний возраст 29.7 ± 4.0 лет) с НГЭ. У всех женщин были взяты образцы эндометрия и эндометриоидных гетеротопий с использованием пайпель-биопсии. Весь материал был разделен на 4 группы по стадиям заболевания согласно клинической классификации НГЭ: I группа (I степень) – мелкие точечные очаги эндометриоза на поверхности яичников и на брюшине прямокишечно-маточного углубления (n=20), II группа (II степень) – односторонняя эндометриоидная киста диаметром не более 5–6 см, мелкие очаги эндометриоза на брюшине малого таза, спаечный процесс в области придатков (n=20), III группа (III степень) – эндометриоидные кисты обоих яичников диаметром более 5–6 см, очаги эндометриоза на серозном покрове матки, маточных труб, брюшине

малого таза, выраженный спаечный процесс (n=20), IV группа (IV степень) – двусторонние кисты больших размеров с переходом на соседние органы (n=20). В каждой группе выделяли по 2 подгруппы, одна из которых содержала материал эндометрия (n=10), другая – материал эндометриоидных гетеротопий (n=10).

Контрольная группа А (для сравнения эндометриоидных биоптатов) – женщины без НГЭ, обследовавшиеся при планировании беременности, у которых забирали биоптаты нормального эндометрия (n=5), контрольная группа Б – женщины без НГЭ (n=5), у которых забирали аутопсийный материал брюшины (для сравнения эндометриоидных биоптатов).

Иммуногистохимическое исследование проводили по общепринятой методике с демаскировкой антигенов в СВЧ-печи на серийных парафиновых срезах эндометрия, помещенных на стекла, покрытые поли-L-лизин. В качестве первичных специфических антител использовали моноклональные антитела к MMP-9 и MMP-2, их ингибиторам TIMP-1 и TIMP-2 ("LabVision", США).

Визуализацию результатов экспрессии MMP-2 и MMP-9, их ингибиторов TIMP-1 и TIMP-2 в материале эндометрия, эндометриальных гетеротопий и брюшины, полученных методом стрептавидин-биотиновой гистохимии, осуществляли с использованием светового микроскопа. Результаты иммуногистохимических реакций оценивали в баллах (от 1 до 6) полуколичественным методом по проценту окрашенных клеток: 0 баллов – отсутствие окрашенных клеток, 1 балл – 5–10 %, 2 балла – 10–20 %, 4 балла – 20–40 %, 6 баллов – более 40 % положительных клеток.

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

Результаты исследования и их обсуждение

Согласно полученным нами результатам, экспрессия MMP-2 в железистом компоненте эндометрия у женщин с НГЭ была достоверно выше, чем в контрольной группе женщин (табл. 1). Причем следует отметить, что с увеличением степени распространения эндометриоза соответственно от I к IV группе достоверно увеличивалась экспрессия MMP-2 в вышеуказанном компоненте эндометрия ($p < 0,05$).

Мы выявили, что в стромальном компоненте эндометрия женщин с НГЭ всех обследованных групп экспрессия MMP-2 была достоверно выше,

Таблица 1. Уровень экспрессии ММР-2 в исследованных образцах у пациенток с НГЭ и у женщин контрольных групп А и Б (баллы)

Компонент эндометрия	Эндометрий				
	Контроль А	I группа	II группа	III группа	IV группа
железистый	1.6 ± 0,2	2.3 ± 0.3*	3.2 ± 0.4*	4.3 ± 0.5*	5,4 ± 0,2*
стромальный	1.2 ± 0.2	0.1 ± 0.02**	0.1 ± 0.01**	0.1 ± 0.01**	0.1 ± 0.01**
Эндометриоидные гетеротопии					
	Контроль Б	I группа	II группа	III группа	IV группа
	2.1 ± 0,1	2.9 ± 0.3***	3.6 ± 0.2***	4.9 ± 0.6***	5,8 ± 0,3***

*p < 0.05 по сравнению с соответствующим показателем в железистом компоненте эндометрия женщин без НГЭ,

** p < 0.05 по сравнению с соответствующим показателем в стромальном компоненте эндометрия женщин без НГЭ,

*** p < 0.05 по сравнению с соответствующим показателем в брюшине женщин без НГЭ.

чем в контроле А (p < 0,05), однако между группами достоверных различий не было обнаружено (p > 0,05). По нашим данным, в эндометриоидных гетеротопиях при 1 – 4 стадиях заболевания экспрессия ММР-2 была соответственно также достоверно выше, чем в материале контрольной группы Б (p < 0,05). Однако мы не выявили достоверных различий между группами, указывающих на прогрессирование экспрессии ММР-2 в соответствии со стадией распространения НГЭ (p > 0,05).

По нашим данным, экспрессия ММР-9 (табл. 2) в железистом компоненте эндометрия у женщин с НГЭ была достоверно выше, чем в контроле А (p < 0,05).

При этом следует отметить достоверные изменения между группами по мере прогрессирования стадии эндометриоза (p < 0,05). В стромальном компоненте эндометрия у пациенток с НГЭ 1 – 4 стадии экспрессия ММР-9 была также достоверно выше, чем в контроле А (p < 0,05). В эндометриоидных гете-

ротопиях при 1 – 4 стадиях НГЭ экспрессия ММР-9 была соответственно в среднем в три раза выше, чем в материале брюшины контрольной группы Б (p < 0,05). Вместе с этим, мы не выявили достоверных различий между группами, указывающих на прогрессирование экспрессии ММР-9 в соответствии со стадией распространения НГЭ (p > 0,05).

Уровень экспрессии TIMP-1 и TIMP-2 представлен в **таблицах 3 и 4**.

Согласно полученным нами результатам, экспрессия TIMP-1 и TIMP-2 в железистом компоненте эндометрия у женщин с НГЭ, начиная с первой и заканчивая четвертой стадией, была достоверно ниже, чем в контрольной группе женщин без НГЭ (табл. 3 и 4). Причем следует отметить, что с увеличением степени распространения эндометриоза соответственно от I к IV группе достоверно снижалась экспрессия обоих тканевых ингибиторов в вышеуказанном компоненте эндометрия (p > 0,05).

Таблица 2. Уровень экспрессии ММР-9 в исследованных образцах у пациенток с НГЭ и у женщин контрольных групп А и Б (баллы)

Компонент эндометрия	Эндометрий				
	Контроль А	I группа	II группа	III группа	IV группа
ЖК	1.7 ± 0.01	3.2 ± 0.2**	4.6 ± 0.4**	5.7 ± 0.3**	6.3 ± 0.8**
СК	0.53 ± 0.03	0.1 ± 0.02**	0.1 ± 0.01**	0.1 ± 0.01**	0.1 ± 0.01**
Эндометриоидные гетеротопии					
Контроль Б		I группа	II группа	III группа	IV группа
1.9 ± 0,2		3.2 ± 0.3***	3.8 ± 0.2***	5.6 ± 0.9***	6,8 ± 0,3***

*p < 0.05 по сравнению с соответствующим показателем в железистом компоненте эндометрия женщин без НГЭ,

** p < 0.05 по сравнению с соответствующим показателем в стромальном компоненте эндометрия женщин без НГЭ,

*** p < 0.05 по сравнению с соответствующим показателем в брюшине женщин без НГЭ.

Таблица 3. Уровень экспрессии TIMP-1 в исследованных образцах у пациенток с НГЭ и у женщин контрольных групп А и Б (баллы)

Компонент эндометрия		Эндометрий			
	Контроль А	I группа	II группа	III группа	IV группа
ЖК					
СК	4.3 ± 0.3	3.5 ± 0.2**	2.1 ± 0.4**	1.7 ± 0.3**	0.9 ± 0.6**
	0.1 ± 0.01	2.1 ± 0.2**	2.6 ± 0.4**		3.1 ± 0.02**
Эндометриоидные гетеротопии					
Контроль Б		I группа	II группа	III группа	IV группа
	3.1 ± 0.1	2.3 ± 0.3***	2.1 ± 0.2***	1.5 ± 0.9***	1,2 ± 0,6***

*p < 0.05 по сравнению с соответствующим показателем в железистом компоненте эндометрия женщин без НГЭ,

** p < 0.05 по сравнению с соответствующим показателем в стромальном компоненте эндометрия женщин без НГЭ,

*** p < 0.05 по сравнению с соответствующим показателем в брешине женщин без НГЭ.

Таблица 4. Уровень экспрессии TIMP-2 в исследованных образцах у пациенток с НГЭ и у женщин контрольных групп А и Б (баллы)

Компонент эндометрия		Эндометрий			
	Контроль А	I группа	II группа	III группа	IV группа
ЖК					
СК	3.6 ± 0.4	2.5 ± 0.2**	1.9 ± 0.3**	1.2 ± 0.06**	0.3 ± 0.02**
	0.1 ± 0.01	2.2 ± 0.2**	2.7 ± 0.1**	3.3 ± 0.4**	3.9 ± 0.3**
Эндометриоидные гетеротопии					
Контроль Б		I группа	II группа	III группа	IV группа
	3.4 ± 0.2	2.5 ± 0.2***	2.2 ± 0.3***	1.6 ± 0.07***	1,0 ± 0,02***

*p < 0.05 по сравнению с соответствующим показателем в железистом компоненте эндометрия женщин без НГЭ,

** p < 0.05 по сравнению с соответствующим показателем в стромальном компоненте эндометрия женщин без НГЭ,

*** p < 0.05 по сравнению с соответствующим показателем в брешине женщин без НГЭ.

В стромальном компоненте эндометрия у пациенток с НГЭ 1 – 4 стадии экспрессия TIMP-1 и TIMP-2 была также достоверно ниже, чем в контроле А (p < 0,05). В эндометриоидных гетеротопиях при 1 – 4 стадиях НГЭ их экспрессия была соответственно в среднем в три раза ниже, чем в материале брешины контрольной группы Б (p < 0,05). Вместе с этим, мы не выявили достоверных различий между группами, указывающих на прогрессирование экспрессии TIMPs в соответствии со стадией распространения НГЭ (p > 0,05).

Наши данные согласуются с результатами исследования авторов, свидетельствующих, что увеличение экспрессии MMPs в эндометрии при НГЭ по сравнению с контролем и прогрессия в соответствии со стадией эндометриоза может свидетельствовать о повышении протеолитической активности MMPs при развитии заболевания, что может указывать на увеличение вероятности ретроградного заброса материала эндометрия в брюшную полость [5].

Полученные данные об увеличении экспрессии MMPs могут указывать на инициацию молекулярных каскадов позитивной индукции, которые развиваются при прогрессировании эндометриоза. При этом следует отметить, что достоверное увеличение экспрессии MMPs в эндометриальных гетеротопиях при НГЭ по сравнению с контролем может быть предположительно проявлением подавляющей активности MMPs в отношении ангиогенеза – одного из звеньев патогенеза НГЭ. Данная гипотеза основана на результатах исследований, свидетельствующих об активности MMPs в подавлении адгезии эндотелиальных клеток [5].

По данным литературы, ведущей функцией MMP является расщепление компонентов межклеточного матрикса [7-9]. Доказано, что в первичной структуре MMP-2 в составе каталитического центра имеется фибронектиновый домен, который ответственен за связывание с ламинином

и фибронектином [8]. Известно, что ламинин является компонентом мембран эндотелиоцитов, а фибронектин входит в состав межклеточного вещества. Кроме того, авторами обнаружено, что в структуре ММР-9 имеется домен, обеспечивающий высокое сродство ММР-9 к коллагену IV типа, являющийся, как и ламинин, компонентом клеточных мембран [9].

Наши исследования также согласуются с данными литературы, свидетельствующими, что снижение экспрессии TIMPs усиливает активность MMPs. Все TIMPs состоят из двух доменов, фиксируемых шестью дисульфидными связями. Один домен в основном ответственен за ингибирование MMPs, в то время как другой домен может связываться с прожелатиназами, а также стимулировать клеточную пролиферацию [7, 9-11]. Мы полагаем, деактивация первого домена и активация второго способствует разрушению межклеточного матрикса и базальных мембран эндотелиоцитов, лежит в основе имплантации эндометриальных гетеротопий и неоангиогенеза, которые являются основными звеньями возникновения и развития НГЭ.

Заключение

Таким образом, можно заключить, что расщепление межклеточного матрикса и базальных мембран эндотелиоцитов с участием матриксных металлопротеиназ при дефицитности их тканевых ингибиторов лежит в основе имплантации эндометриальных гетеротопий и неоангиогенеза, которые являются ключевыми звеньями наружного генитального эндометриоза. Результаты проведенного нами исследования показали, что повышение экспрессии MMPs и снижение экспрессии TIMPs не только играет ключевую роль в патогенезе НГЭ, но и указывает на инициацию молекулярных каскадов индукции патологического процесса, развивающегося при прогрессировании эндометриоза.

Список литературы

1. Lee H., Chang K.W., Yang H.Y. et al. (2013) MT1-MMP regulates MMP-2 expression and angiogenesis-related functions in human umbilical vein endothelial cells. *Biochem Biophys Res Commun*, vol. 437, no. 2, p. 232-238. doi: 10.1016/j.bbrc.2013.06.046
2. Markelova E.V., Zdor V.V., Romanchuk A.L. et al. (2016) Matrix metalloproteinases: on their relationship with cytokine system, diagnostic and prognostic potential. *Immunopathology, Allergology, Infectology*, no. 2, pp. 11-

22. doi: 10.14427/jipai.2016.2.23. (In Russian).
3. Yarmolinskaya M.I., Rusina E.I., Khachatryan A.R. et al. (2016) Clinical picture and diagnosis of genital endometriosis. *Journal of Obstetrics and Womans Diseases*, vol. 65, no. 5, pp. 4-21. doi: 10.17816/JOWD6554-21. (In Russian).
4. Ahn S.H., Monsanto S.P., Miller C. et al. (2015) Pathophysiology and Immune Dysfunction in Endometriosis. *BioMed. Res. Int.*, vol. 2015, p. 1-12. doi: 10.1155/2015/795976.
5. Kianpour M., Nematbakhsh M., Ahmadi S.M. et al. (2013) Serum and Peritoneal Fluid Levels of Vascular Endothelial Growth Factor in Women with Endometriosis. *Int J Fertil Steril*, vol. 7, no. 2, p. 96-99.
6. Tsitskarava D.Z., Yarmolinskaya M.I., Selyutin A.V. et al. (2017) Evaluation of the content and the pathogenetic role of cytokines in the peritoneal fluid in patients with deep infiltrative endometriosis. *Journal of Obstetrics and Womans Diseases*, vol. 66, no. 1, pp. 38-45. doi: 10.17816/JOWD66138-45. (In Russian).
7. Yarmolinskaya M.I., Molotkov A.S., Denisova V.M. (2012) The role of matrix metalloproteinases in pathogenesis of genital endometriosis. *Journal of Obstetrics and Womans Diseases*, vol. 61, no. 2, pp. 92-100. (In Russian).
8. Van den Steen P.E., Dubois B., Nelissen I, et al. (2002) Biochemistry and Molecular Biology of Gelatinase B or Matrix Metalloproteinase-9 (MMP-9). *Crit Rev Biochem Mol Biol*, vol. 37, no. 6, p. 375-536. doi: 10.1080/10409230290771546.
9. Szymanowski K., Dera-Szymanowska A., Mikotajczyk M., Wirstlein P. (2016) Matrix metalloproteinase-2 (MMP-2), MMP-9, tissue inhibitor of matrix metalloproteinases (TIMP-1) and transforming growth factor-P2 (TGF-P2) expression in eutopic endometrium of women with peritoneal endometriosis. *Ann Agric Environ Med*, vol. 23, no. 4, p. 649-653. doi: 10.5604/12321966.1226861.
10. Collette T., Maheux R., Mailloux J., Akoum A. (2006) Increased expression of matrix metalloproteinase-9 in the eutopic endometrial tissue of women with endometriosis. *Human Reproduction*, vol. 21, no. 12, p. 3059-3067. doi: 10.1093/humrep/del297.
11. Ilina A.R., Mironova E.S., Linkova N.S. et al. (2019) Matrix Metalloproteinases is One of the Chain of External Genital Endometriosis Pathogenesis. *Progress in Physiological Science*, vol. 50, no. 4, pp. 81-86. doi: 10.1134/S0301179819040040. (In Russian)

МАРКЕРЫ ЭНДОТЕЛИАЛЬНОЙ ДИСФУНКЦИИ ПРИ ИНФЕКЦИОННОМ ПРОЦЕССЕ У НЕДОНОШЕННЫХ НОВОРОЖДЕННЫХ

Л.Н. Журавлева, В.И. Новикова

УО «Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет»

Реферат

В настоящее время инфекционная патология является одной из основных причин высокой заболеваемости у недоношенных новорожденных детей. Факторы, участвующие в инфекционном процессе, многочисленны, в том числе важная роль отводится характеру воспалительного ответа у недоношенного новорожденного, сложной системе иммунной защиты. Целью работы явилось определение значения уровня эндотелиальных маркеров у новорожденных при наличии инфекционно-воспалительного заболевания. Мы наблюдали 12 новорожденных детей с генерализованной инфекцией специфичной для перинатального периода (ИСПП), 27 новорожденных с врожденной пневмонией, группу сравнения составили 15 новорожденных без инфекционно-воспалительной патологии. Анализ уровня sICAM-1, sVCAM-1 в сыворотке крови, полученной в первые сутки жизни, позволил установить, что данные показатели были значительно повышены у детей с инфекционной патологией. Мы выявили значительную ($p < 0,05$) положительную корреляцию между концентрацией sICAM-1 в сыворотке крови на 1-2-й день и сроком нахождения ребенка на ИВЛ ($R=0,34$; $p=0,01$), а также между уровнем sICAM-1 в 1-2-е сутки жизни и длительностью антибактериальной терапии ($R=0,35$, $p=0,002$), отрицательную корреляционную связь со шкалой Апгар ($R=-0,67$, $p=0,05$ и $R=-0,83$, $p=0,002$ на 1-й и 5-й мин. соответственно). Мы установили, что уровень sICAM-1 в сыворотке крови на 1-2 сут. жизни более 280 мг/л у недоношенных новорожденных может служить диагностическим критерием генерализованной формы ИСПП.

Ключевые слова: новорожденные, пневмония, sICAM-1, sVCAM-1, E-селектин, инфекция, недоношенные дети.

MARKERS OF ENDOTHELIAL DYSFUNCTION DURING INFECTIOUS PROCESS IN PREMATURE INFANTS

L. N. Zhuravleva, V. I. Novikova

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

Abstract

Currently, infectious pathology is one of the main causes of high morbidity in premature newborns. The factors involved in the infectious process are numerous including the nature of the inflammatory response in a premature newborn, the complex immune defense system. The aim of the research was to determine the value of the level of endothelial markers in newborns in the presence of an infectious disease. We observed 12 newborns with a generalized infection specific for the perinatal period, 27 newborns with congenital pneumonia, the comparison group consisted of 15 newborns without infectious and inflammatory pathology. Analysis of the level of sICAM-1, sVCAM-1 in the blood serum obtained on the first days of life made it possible to establish that these indicators were significantly increased in children with infectious pathology. We found a significant ($p < 0.05$) positive correlation between the concentration of sICAM-1 in the blood serum on days 1-2 and the period of the child's stay on mechanical ventilation ($R=0.34$; $p=0.01$), as well as between sICAM-1 level on days 1-2 of life and duration of antibiotic therapy ($R=0.35$, $p=0.002$), negative correlation with the Apgar score ($R=-0.67$, $p=0.05$ and $R=-0.83$, $p=0.002$ at the 1st and 5th min., respectively). We found that the level of sICAM-1 in the blood serum on days 1-2 of life more than 280 mg/l in premature newborns can be a diagnostic criterion for the generalized form of ISPP.

Key words: newborns, pneumonia, sICAM-1, sVCAM-1, E-selectin, infection, premature babies.

Активация эндотелия – важное звено иммунного ответа на инфекцию. Активация эндотелиальных клеток в очаге воспаления или при травме влияет на такие процессы, как миграция лейкоцитов из сосудистого русла в окружающие ткани, секвестрация и эрадикация патогенов и токсинов, ремоделирование сосудов, репарация, гемостаз. При чрезмерной неконтролируемой активации эндотелия возникают микротромбы, развивается тканевая и клеточная гипоксия, отмечается избыточная сосудистая проницаемость и гиперпродукция свободных радикалов, что способствует прогрессированию воспаления и, в итоге, приводит к повреждению тканей [1, 2, 3]. Дисфункция эндотелия (ДЭ), которая сменяет его активацию, – один из ключевых факторов патогенеза сепсиса, геморрагических лихорадок, гемолитикоуремического синдрома, системных ревматических и сердечно-сосудистых заболеваний [4, 5].

Эндотелиальные клетки, вследствие своего уникального положения на границе между циркулирующей кровью и тканями, отличаются особенной уязвимостью при действии разнообразных патогенных факторов, находящихся в системном и местном кровотоке. Именно эндотелиоциты первыми встречаются с продуктами обмена веществ, свободными радикалами, тяжелыми металлами и лекарственными препаратами, которые вызывают повреждение внутренней выстилки сосудов [6, 7]. Диагностика ДЭ представляет собой актуальную проблему современного здравоохранения. К настоящему времени разработано и стандартизировано много способов инструментальной оценки функциональной активности эндотелия. Однако не менее важным методом оценки выраженности в клинических условиях является лабораторная диагностика – оценка содержания в биологических жидкостях и тканях различных факторов, образующихся в эндотелии [8, 9, 10].

К маркерам эндотелиальной дисфункции относятся:

- Факторы, отражающие нарушение вазомоторной функции эндотелия (продукты метаболизма оксида азота (NO), асимметричный диметиларгинин (АДМА) эндотелин-1 (ЭТ-1), метаболиты арахидоновой кислоты).
- Маркеры нарушения тромборезистентности эндотелия (фактор Виллебранда (фактор фон Виллебранда, ФВ, vWF), тромбомодулин (ТМ, CD141)).
- Факторы, регулирующие ангиогенез (сосудистый эндотелиальный фактор роста (VEGF), вазогинбин-1 (VASH-1), ангиопоэтин 1 и 2 (Ang1 и 2)).

- Факторы, отражающие нарушение адгезии и барьерной функции эндотелия (Молекулы адгезии ICAM-1 и VCAM-1, селектины (E, P, L)).

- Факторы, повреждающие эндотелий (С-реактивный белок (СРБ), гомоцистеин (ГЦ), 8-гидрокси-2'-деоксигуанозин (8-OHdG)).

Молекулы клеточной адгезии представляют собой гетерогенную группу белков, связанных с плазматической мембраной (селектины, интегрины, кадгерины, иммуноглобулиноподобные белки, протеоглики), которые обеспечивают механическое взаимодействие клеток друг с другом или с компонентами внеклеточного матрикса, в том числе участвуют во взаимодействии форменных элементов крови с эндотелиальными клетками, а также влияют на метаболизм самого эндотелия [11, 12, 13]. От функционального состояния сосудистой выстилки зависит течение многих физиологических и патологических процессов в организме. В настоящее время молекулы адгезии рассматриваются не только как биомаркеры активации эндотелия, но и как важные факторы, влияющие на развитие иммунного ответа [14, 15].

ICAM-1 (CD54) (*англ. Inter-Cellular Adhesion Molecule*) (молекула межклеточной адгезии 1-го типа) относится к суперсемейству иммуноглобулинов, отвечает за адгезию нейтрофилов, моноцитов и лимфоцитов к активированному сосудистому эндотелию с последующей их экстравазацией и миграцией в очаг воспаления. Он экспрессируется на клеточной поверхности лейкоцитов, эндотелиальных клеток, кератиноцитов и эпителиальных клеток, регулирует доставку и функционирование лейкоцитов в места воспаления [7, 8]. В настоящее время ICAM-1 рассматривается как функциональный биомаркер воспаления. ICAM-1 взаимодействует с интегринами (LFA-1 и MAC-1) на поверхности лейкоцитов при их трансэндотелиальной миграции в места воспаления и осуществления функции в качестве молекул для активации Т-клеток. ICAM-1 экспрессируется на поверхности клетки и активируется в ответ на различные медиаторы воспаления, включая провоспалительные цитокины, гормоны, клеточные стрессы и вирусную инфекцию [14, 15]. Во время воспаления экспрессия ICAM-1 активируется провоспалительными цитокинами (один из ключевых – TNF-α) на эндотелиальных клетках не только кровеносных сосудов, но и лимфатической системы, а также других тканевых клетках. Лимфатический эндотелий способствует выходу лейкоцитов из ткани в афферентную лимфу через индуцированную экспрессию молекул адгезии ICAM-1 [16]. Молекула межклеточной адгезии-1 (ICAM-1) активируется при воспалении

несколькими типами клеток – эндотелиальными клетками и лейкоцитами. Недавно было показано, что макрофаги экспрессируют ICAM1 [17, 18].

VCAM-1 (CD 106) (молекула адгезии сосудистого эндотелия 1-го типа) относится к суперсемейству иммуноглобулинов, ингибирует прилипание лейкоцитов, конкурентно связываясь с интегрином $\alpha 4 \beta 1$ на мембране, а также снижая плотность рецепторов на эндотелии, то есть за счет шеддинга происходит ограничение воспалительной реакции, VCAM 1 экспрессируются на тканевых макрофагах, дендритных клеток, стромальных клеток костного мозга [8, 13].

Е-селектин (CD62E) ответственен за рекрутирование нейтрофилов из крови к месту повреждения. Экспрессия запускается под воздействием цитокинов при стимуляции эндотелия в начальных стадиях воспаления. Е-селектин – гликопротеин с молекулярной массой около 116 кДа, экспрессирующийся на поверхности плазматической мембраны эндотелиальных клеток сосудов. Продукция Е-селектина является индуцибельной, после клеточной активации требует транскрипции *de novo*. Интактный эндотелий его практически не экспрессирует. Напряжение сдвига и провоспалительные цитокины выступают в качестве факторов, влияющих на экспрессию Е-селектина на мембране эндотелиоцитов [17, 18]. Е-селектин синтезируется на плазматической мембране эндотелиальных клеток через 4–6 ч после воздействия фактора некроза опухоли α , интерферона γ и интерлейкина-1. Этот селектин принимает участие в инициации адгезии активированных лейкоцитов к эндотелиоцитам в зоне воспаления [9, 10]. Максимальная концентрация селектина Е может сохраняться в течение 1–2 сут.

В сыворотке крови можно обнаружить растворимые формы данных молекул (sICAM-1 и sVCAM-1), которые образуются вследствие шеддинга, опосредованного протеолитическими ферментами: нейтрофильной эластазой, ADAM17, матриксной металлопротеиназой 9 для ICAM-1 и нейтрофильной эластазой, ADAM17, катепсином G для VCAM-1 [19, 20]. Считают, что sICAM-1 способствует «отслолке» лейкоцитов от сосудистой стенки (деадгезии), а sVCAM-1 ингибирует прилипание лейкоцитов, конкурентно связываясь с VLA-4 на их мембране, а также снижая плотность рецепторов на эндотелии, то есть за счет шеддинга происходит ограничение воспалительной реакции [8, 21].

Целью нашего исследования было определение значения уровней sICAM-1, sVCAM-1, Е-селектина у недоношенных новорожденных при наличии инфекционно-воспалительного (генерализованных и локальных форм) заболевания.

Материалы и методы

Данное исследование выполнялось в 2020 г. на базах роддомов г. Витебска и Витебского областного детского клинического центра. В группу детей с инфекционно-воспалительными заболеваниями были включены 12 новорожденных детей с генерализованной инфекцией специфичной для перинатального периода (ИСПП), 27 новорожденных с врожденной пневмонией, группу сравнения составили 15 новорожденных без инфекционно-воспалительной патологии. Все дети, включенные в исследование, были недоношенными (гестационный возраст 28–36 недель).

Критерием включения в группу сравнения недоношенных новорожденных (контрольную) было отсутствие у них заболеваний респираторного тракта и инфекционно-воспалительной патологии. У 15 детей, которые составили контрольную группу, гестационный возраст (ГВ) был 33–36 недель гестации, масса тела при рождении 1920–2780 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 маркеров эндотелиальной дисфункции мы производили забор 1 мл венозной крови на 1–2 и на 9–14 сутки жизни. Исследуемые образцы крови мы помещали в пробирки с этилендиамин тетраацетатом. Затем мы центрифугировали образцы крови (1500–2000 оборотов/мин) в течение 10 мин и производили забор сыворотки (0,5 мл), которую хранили в пробирках без использования консерванта при температуре -20°C .

В сыворотке крови определяли растворимую форму молекулы межклеточной адгезии 1 (sICAM-1), VCAM-1, Е-селектин 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).

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 Ме – медиана, (Pr25÷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) (табл. 1).

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.

Исходя из данных таблицы, 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 (табл. 2).

При анализе полученных данных мы получили достоверную разницу между сравниваемыми группами детей, 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. Низкие показатели СРБ – это может быть отражением незрелости или угнетения механизмов продукции острофазовых белков печенью недоношенных детей или показателем незрелости системы иммунитета у недоношенных детей.

Учитывая все вышеперечисленное, можно сделать заключение, что традиционные биомаркеры воспалительных реакций, такие как лейкоцитоз, сдвиг лейкоцитарной формулы влево

Таблица 1. Клиническая характеристика новорожденных исследуемых групп

Признаки	Дети с генерализованной ИСПП	Дети с врожденной пневмонией	Группа сравнения (n=15)
Масса при рождении, г	(n=12)	(n=27)	2 243.6 ± 375.4
Гестационный возраст, нед.	1 524 ± 612	1 679 ± 321	34.5 ± 1.2
Оценка по шкале Апгар на 1 мин (баллы)	33.1 ± 2.8	32.7 ± 3.1	7 [6–8]
Артериальная гипертензия во время беременности	5 [4–6]	5 [4–7]	2 (13,3)
Инфекционные заболевания у матери во время беременности	6 (50)**	9 (33,3)***	3 (20)
ИВЛ более 1 нед.	8 (66,7)**	15 (55,5)***	-
Длительность пребывания в стационаре (койко-дни)	4 (33,3)	13 (48,1)*	17.2 ± 3.4

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

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=12)	Дети с врожденной пневмонией (n=27)	Группа сравнения (n=15)	P
Лейкоциты (×10 ⁹ /л)	27,5 [16,7-32,6]*	22,8 [14,6-27,8]	19,5 [13,7-24,5]	p 1-3=0,0564
Индекс ядерного сдвига	0.117 [0.05–0.254]*	0.051 [0.03–0.17]	0.015 [0.0–0.04]	p 1-3=0,0272,
СРБ (мг/л)	8,6 [4,5-12,9]*	6,2 [5,1-10,6]	4,7 [3,2-7,1]	p 1-3=0,0534

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

и С-реактивный белок (СРБ), оказались не столь точными в четком прогнозировании воспалительных изменений у новорожденных; следовательно, существует потребность в поиске оптимальных биомаркеров локализованного воспаления и генерализации инфекционного процесса у новорожденных [1, 4] (табл. 3).

Анализ уровня растворимой формы молекулы межклеточной адгезии 1 (sICAM-1) и VCAM-1 (CD106) (молекула адгезии сосудистого эндотелия 1-го типа) в сыворотке крови, полученной в первые сутки жизни, позволил установить, что данный показатель был значительно повышен у детей с инфекционной патологией и генерализованной ИСПП.

Нам не удалось установить различие в содержании sE-селектина у новорожденных 1-й и 2-й групп, хотя этому интегрину принадлежит важная роль в развитии фетального легочного воспаления и формировании бронхолегочной дисплазии.

Значительное увеличение молекул адгезии у пациентов всех групп в возрасте 9-14 дней можно объяснить переходом детей из относительно гипоксической внутриматочной среды во внешнюю насыщенную кислородом внематочную среду, а также дети с ИСПП и врожденной пневмонией в большом проценте получали дополнительную дозацию увлажненного кислорода. Более того, у новорожденных есть еще незрелый или недостаточный механизм антиоксидантной защиты, что приводит к относительному усилению перекисного окисления липидов и окислительному стрессу. Более того, мы получили достаточно гетерогенные данные по уровню sICAM-1 в группе детей с ИСПП и пневмонией на 9-14 сутки жизни. При внутригрупповом анализе следует отметить тот факт, что дети с летальным исходом ИСПП (2 случая) имели очень высокий уровень sICAM-1 в сыворотке крови на 1-2 день жизни по сравнению с выздоровевшими детьми. Но из-за малого количества летальных исходов, наблюдавшихся в данной выборке па-

циентов, сделать вывод о корреляционной связи повышения уровня sICAM-1 и летальностью не представляется возможным.

При анализе корреляционной взаимосвязи мы не обнаружили связи между sICAM-1 и гестационным возрастом пациентом, тяжестью течения воспалительного процесса. Мы выявили значительную ($p < 0,05$) положительную корреляцию между концентрацией sICAM-1 в сыворотке крови на 1-2-й день и сроком нахождения ребенка на ИВЛ ($R = 0,34$; $p = 0,01$), а также между уровнем sICAM-1 в 1-2-е сутки жизни и длительностью антибактериальной терапии ($R = 0,35$, $p = 0,002$), отрицательную корреляционную связь со шкалой Апгар ($R = -0,67$, $p = 0,05$ и $R = -0,83$, $p = 0,002$ на 1-й и 5-й мин соответственно). Не получили корреляции с уровнем СРБ, т.к. это можно объяснить более отсроченным образованием лейкоцитов и СРБ у недоношенных новорожденных и ареактивностью иммунной системы.

С целью оценки ранней диагностической значимости определения уровня растворимой формы молекулы межклеточной адгезии 1 (sICAM-1) при генерализованной ИСПП у новорожденных детей мы провели ROC-анализ (рис. 1).

Исходя из этих данных можно сделать заключение, что определение уровня sICAM-1 является более чувствительным и специфичным биомаркером диагностики генерализованного воспаления при ИСПП.

Таким образом, уровень растворимой формы молекулы межклеточной адгезии 1 (sICAM-1) в сыворотке крови на 1-2 сутки жизни более 280 мг/л у недоношенных новорожденных с ИСПП может служить диагностическим критерием генерализованной формы воспаления с чувствительностью 89 %, специфичностью 85,7 % (доверительный интервал от 70,7 до 100 %), положительная прогностическая ценность 82,3 %, отрицательная прогностическая ценность 100 %, точность 87,4 %. Площадь под кривой составила 0,894.

Таблица 3. Эндотелиальные факторы у новорожденных с инфекционно- воспалительными заболеваниями

Показатели	Дети с генерализованной ИСПП (n=12)	Дети с врожденной пневмонией (n=27)	Группа сравнения (n=15)	P
ICAM-1 (1-2 сутки) мг/л	269 [175 – 569]*	172 [72,3 – 252]**	82 [38-146]***	$p_{1-3}=0,00372$ $p_{1-2}=0,0584$ $p_{2-3}=0,0368$
ICAM-1 (9-14 сутки) мг/л	495 [314–586]	289 [227–384]	260 [179–354]	$p_{1-3}=0,0364$ $p_{1-2}=0,0534$ $p_{1-3}=0,0572$ $p_{1-2}=0,372$
VCAM-1 (1-2 сутки) пг/мл	1267 [634–1457]*	967 [636–1041]**	754 [722–938]	
VCAM-1 (9-14 сутки) пг/мл	1072 [931–1279]	897 [578–1169]	976 [678–1256]	
Е-селектин (1-2 сутки)	246 [132-361]*	211 [125-284]	169 [85-217]	$p_{1-3}=0,0514$
Е-селектин (9-14 сутки) пг/мл	354 [162-426]	426 [217-567]	298 [159-375]	$p_{2-3}=0,0515$

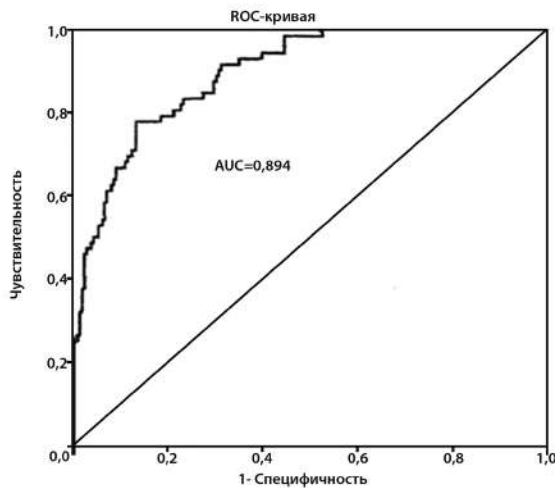


Рисунок 1. ROC-кривая прогнозирования развития генерализованной инфекции у новорожденных

В заключение хотелось бы отметить, что растворимая форма молекулы межклеточной адгезии 1 (sICAM-1) является более чувствительным, точным и быстрым биомаркером и может широко использоваться для диагностики генерализованных инфекционных клинических форм заболеваний в практике неонатолога.

Список литературы

1. Неонатология – национальное руководство / под ред. академика РАМН проф. Н.Н. Володина/. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2008. – 749 с.
2. Levy, O. Innate immunity of the newborn: basic mechanisms and clinical correlates / O. Levy // Nat. Rev. Immunol. – 2007. – Vol. 7. – P. 379–90.
3. Wayne, S.C. Adhesion molecules and receptors. / Wayne Smith C / J. Allergy Clin. Immunol. – 2008. – Vol. 121 (2). P. S375–S379. – quiz S414.
4. 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.
5. Ygberg, S. The developing immune system – from foetus to toddler / S. Ygberg, A. Nilsson // Pediatría. – 2012. – Vol. 101 – №2. – P. 120–127.
6. Козлов, В.К. Сепсис: этиология, иммунопатогенез, концепция современной иммунотерапии / В.К. Козлов // СПб.: Диалект. – 2006. – 304 с.
7. Pool, R. Mechanisms of organ dysfunction in sepsis / R. Pool, H. Gomez, J.A. Kellum // Crit. Care Clin. – 2017. – Vol. 34 – №1. – P. 63–80.
8. Молчанова. Л.В. Системный воспалительный ответ и молекулы адгезии / Л.В. Молчанова // Общ. реаниматол. – 2005. – Vol. 1 – №1. – P. 54–59.
9. Зотова Н.В. Особенности изменения в крови уровня цитокинов, растворимых форм молекул межклеточной адгезии и острофазного С-реактивного белка у пациентов с различной степенью тяжести течения и исхода сепсиса / Н.В. Зотова // Российский иммунологический журнал. – 2012. – Т. 6 (15). – №3. – С. 266–272.
10. Касаткина С.Г. Клинико-диагностическое значение изучения комплекса интима-медиа и уровня молекул адгезии sICAM-1 и sVCAM-1 у больных сахарным диабетом 2 типа / С.Г. Касаткина, Т.Н. Панова // Российский кардиологический журнал. – 2012. – №3 (95). – С.47–50.
11. Petruzzello-Pellegrini, T.N. New insights into Shiga toxin-mediated endothelial dysfunction in hemolytic uremic syndrome / T.N. Petruzzello-Pellegrini, M. Moslemi-Naeni, P.A. Marsden // Virulence. – 2013. – Vol. 4 (6). – P. 556–563.
12. Adhesion molecules: master controllers of the circulatory system / Schmidt E.P., Kuiebler W.M., Lee W.L. [et al.] // Compr. Physiol. – 2016. – Vol. 6 (2). – P. 945–973.
13. Москалец, О.В. Диагностическое и прогностическое значение определения растворимых молекул адгезии sICAM-1 и sVCAM-1 у пациентов с сепсисом / О.В. Москалец // Казанский мед. журнал. – 2018. – Т. 99(4). – С. 645–650.
14. Soluble adhesion molecules correlate with surface expression in an in vitro model of endothelial activation / A.G. Kjaergaard, A. Dige, J. Krog [et al.] // Basic Clin. Pharmacol. Toxicol. – 2013. – Vol. 113 (4). – P. 273–279.
15. Garton, K.J. Emerging roles of ectodomain shedding in the regulation of inflammatory responses / K.J. Garton, P.J. Gough, E. W. Raines // J. Leukoc. Biol. – 2006. – Vol. 79 (6). – P. 1105–1116.
16. Intercellular adhesion molecule-1 and vascular adhesion molecule-1 are increased in plasma of children with sepsis induced multiple organ failure / M.J. Whalen, L.A. Doughty, T.M. Carlos [et al.] // Crit. Care Med. – 2000. – Vol. 28 (2). – P. 2600–2607.
17. A prospective study of the sensitivity, specificity and diagnostic performance of soluble intercellular adhesion molecule 1, highly sensitive C-reactive protein, soluble E-selectin and serum amyloid A in the diagnosis of neonatal infection / J.D.M. Edgar, V. Gabriel, J.R. Gallimore [et al.] // BCM Pediatr. – 2010. – Vol. 10. – P. 22.
18. Changes in the sublingual microcirculation and endothelial adhesion molecules during the course of severe meningococcal disease treated in the paediatric intensive care unit / F. Paise, R. Sargison, N. Makwana [et al.] // Intensive. Care Med. – 2012. – Vol. 38 (5). – P. 863–871.
19. Oxidative stress parameters and inflammatory and immune mediators as markers of the severity of sepsis / I. Bavunoglu, H. Genc, D. Konukoglu et al. // J. Infect. Dev. Ctries. – 2016. – Vol. 10 (10). – P. 1045–1052.
20. Clinical utility of biomarkers of endothelial activation in sepsis – a systematic review. / K. Xing, S. Murthy, W.C. Liles [et al.] // Crit. Care. – 2012. – Vol. 6 (1). – P. R7.
21. Endothelial cell activation in emergency department patients with sepsis-related and non-sepsis-related hypotension / P. Schueltz, A.E. Jones, W. Aird [et al.] // Shock. – 2011 – Vol. 36 (2). – P. 104–108.

ТАКТИКА ВЕДЕНИЯ БЕРЕМЕННОСТИ СО СЛАДЖЕМ В ОКОЛОПЛОДНЫХ ВОДАХ

Т.Н. Захаренкова

УО «Гомельский государственный медицинский университет»

Реферат

В настоящей статье приведен обзор и анализ данных приоритетных публикаций и собственных исследований о сладже в околоплодных водах как маркере внутриматочной инфекции. Рассмотрены факторы риска формирования сладжа, методы диагностики и тактика ведения беременности при данном осложнении, а также перинатальные исходы.

Ключевые слова: амниотический слагд, истмико-цервикальная недостаточность, урогенитальные инфекции, внутриматочная инфекция, акушерский пессарий, преждевременные роды.

Management of pregnancy with amniotic fluid sludge

T.N. Zakharenkova

Educational Institution "Gomel State Medical University"

Abstract

This article provides a review and analysis of data from priority publications and our own research about amniotic fluid sludge as a criterion for intrauterine infection. Risk factors for sludge, diagnostic methods, management of pregnancy and perinatal outcomes in this complication have been reviewed.

Key words: amniotic fluid sludge, cervical insufficiency, urogenital infections, intra-amniotic infection, obstetric pessary, preterm birth.

Введение

В настоящее время во всем мире отсутствуют эффективные антенатальные критерии для диагностики внутриматочной инфекции, а также отработанная тактика ведения при этом беременности [1]. Объективным критерием внутриматочной инфекции является наличие воспалительных изменений тканей последа, выявляемых при гистологическом исследовании, а точным признаком внутриутробной инфекции (ВУИ) является наличие клинико-лабораторных признаков инфекционного заболевания у новорожденного. Все данные признаки являются поздними и не позволяют прогнозировать и предупреждать развитие инфекционно-обусловленных осложнений при беременности. Амниоцентез и исследование околоплодных вод – единственный метод доказательства интраамниотического инфицирования (ИАИ)

[2]. Выявление роста микроорганизмов из околоплодных вод не всегда является признаком ИАИ, так как в околоплодных водах, плаценте, кишечнике плода присутствуют такие микроорганизмы, как *Mycoplasma hominis*, *Ureaplasma urealyticum*, *Enterococcus*, *Escherichia coli*, не вызывая при этом заболевание [3]. Критерием наличия активного воспаления в полости амниона является повышение концентрации провоспалительного цитокина интерлейкина 6 (ИЛ-6), что наблюдается в 26 % случаев ПР [2]. В 2015 г. группой экспертов ведущих обществ в области акушерства, гинекологии и перинатологии США было предложено заменить термин хориоамнионит более общим, описательным термином: внутриматочное воспаление, инфекция, инфекция и воспаление (Тройное I: *Intrauterine Inflammation, Infection or both*) [4]. Благодаря такому разделению пациентов можно более четко определять дальнейшую тактику ведения беременной,

необходимость антибактериального лечения, комплекса мероприятий по профилактике осложнений беременности и ВУИ.

Применение амниоцентеза для диагностики ИАИ в нашей стране не регламентировано клиническими протоколами [5]. Кроме того, проведение амниоцентеза при угрожающих ПР несет дополнительный риск прерывания беременности, что диктует необходимость поиска неинвазивных методов диагностики ИАИ и разработки тактики ведения при этом беременности [6].

Цель исследования

Провести систематический анализ и обобщить данные, имеющиеся в современной литературе, об основных причинах и методах диагностики ИАИ, о сладже амниотической жидкости как критерии внутриматочной инфекции, и разработать тактику ведения беременности при этом.

Материалы и методы

В обзор включены данные зарубежных и отечественных приоритетных публикаций по указанной теме, найденных в библиографических электронных базах, опубликованных за последние 10 лет.

Сладж в околоплодных водах как ультразвуковой критерий микробной инвазии

Сладж в околоплодных водах – это ультразвуковой феномен, который представляет собой свободно плавающий гиперэхогенный материал в околоплодных водах в нижнем полюсе плодного пузыря в непосредственной близости шейки матки) [7]. На **рисунке 1** представлена эхограмма трансвагинальной ультразвуковой (ТВУЗИ) цервикомет-



Рисунок 1. ТВУЗИ цервикометрия ИЦН, сладж в амниотической жидкости (стрелка), автор Ю.Д. Каплан.

рии на сроке 20 недель беременности у пациентки без жалоб.

Выявлены ультразвуковые признаки истмико-цервикальной недостаточности (ИЦН): сомкнутая часть шейки матки 10 мм, внутренний зев U-образно расширен до 20 мм, плодные оболочки пролабируют в цервикальный канал на 20 мм. В нижнем полюсе плодного пузыря определяется сладж 13×7 мм (стрелка).

Проведенное микроскопическое и бактериологическое исследование, а также изучение субстрата сладжа в электронном микроскопе подтвердило, что это микробные биопленки в амниотической полости [8]. Дальнейшие исследования были направлены на изучение микроорганизмов, приводящих к формированию сладжа, а также влиянию сладжа на исход беременности.

Опубликованный греческими учеными в 2020 г. систематический обзор основных публикаций, посвященных амниотическому сладжу, включал в себя 17 исследований, 2 432 женщины. Доказано, что наличие сладжа приводит к увеличению частоты ПР и роды происходят в меньшем гестационном сроке, чем у пациенток без сладжа, при этом новорожденные чаще нуждаются в интенсивной терапии и уровень неонатальной смертности среди них более высокий [8].

В 2018 г. Kusanovic J. P. был описан клинический случай беременности на фоне внутриматочного контрацептива. На сроке 20 недель пациентка обратилась за медицинской помощью в экстренном порядке в связи со схваткообразными болями внизу живота и кровянистыми выделениями из половых путей. При ТВУЗИ сомкнутая часть шейки матки 42 мм, определялся сладж амниотической жидкости. При амниоцентезе получены мутные околоплодные воды со взвесью. Микроскопически определено большое количество лейкоцитов, гифы гриба, идентифицированные культурально как *Candida albicans*. Несмотря на лечение антибиотиками широкого спектра действия и флуконазолом через 5 дней произошло спонтанное прерывание беременности. При гистологическом исследовании плаценты выявлен грибковый хориоамнионит, фунгикулит [10].

Роль *Candida spp.* в интраамниальном инфицировании изучалась в оригинальном исследовании 2019 г., где в качестве маркера грибковой инвазии исследовали бета-D-глюкана у 197 женщин с одноплодной беременностью без хромосомной патологии плода, у которых в анамнезе были ПР, преждевременный разрыв плодных оболочек, или настоящая беременность наступила на фоне внутриматочной спирали [11]. В околоплодных

водах, полученных при амниоцентезе, у 27,9 % женщин была выявлена интраамниальная микробная инвазия, при этом только кандиды обнаружены у 7,6 % пациентов, в 2,5 % случаев выявлялись кандиды и микoureapлазмы, и в 17,8 % случаев наблюдалась негрибковая бактериальная инвазия. Так как восходящий путь инфицирования полости матки является основным, наличие урогенитальных инфекций во время беременности и несостоятельности шейки матки принадлежит в этом основная роль.

Урогенитальная инфекция как фактор формирования сладжа амниотической полости

Согласно данным Paules C. И соавт., формирование сладжа в околоплодных водах у пациенток с выраженным раскрытием шейки матки на сроках 20-24 недели во всех случаях ассоциировалось с урогенитальной инфекцией и сопровождалось гистологическим хориоамнионитом и фуникулитом [12]. По данным Пустотиной О. А., сладж является следствием длительной персистенции УГИ и инфекции дыхательных путей [13]. Выявление и санация очагов хронической инфекции является важным профилактическим мероприятием при ведении беременных женщин. В свою очередь, диагностика УГИ у беременных, оценка состояния нормальной микрофлоры влагалища должны быть проведены как можно раньше в первом триместре беременности. План обследования беременных на УГИ включает скрининговые и дополнительные методы диагностики.

1. К скрининговым методам диагностики УГИ у беременных относятся данные клинического обследования, микроскопия отделяемого влагалища и цервикального канала, pH метрия вагинальной жидкости. Метод pH метрии позволяет объективно оценить присутствие молочной кислоты, как продукта микроорганизмов рода *Lactobacillus* spp. и косвенно судить об их доминировании и механизмах естественного конкурентного подавления других микроорганизмов во влагалище и является объективным критерием прогноза ИАИ при ПР [6]. Белорусско-российская разработка зеркала Premium класса типа Куско с pH-индикатором (зеркало Радзинско-

ЗЕРКАЛО ГИНЕКОЛОГИЧЕСКОЕ ПО КУСКО

PREMIUM

С pH-ИНДИКАТОРОМ

Новое зеркало позволяет оценить уровень pH влагалищной среды

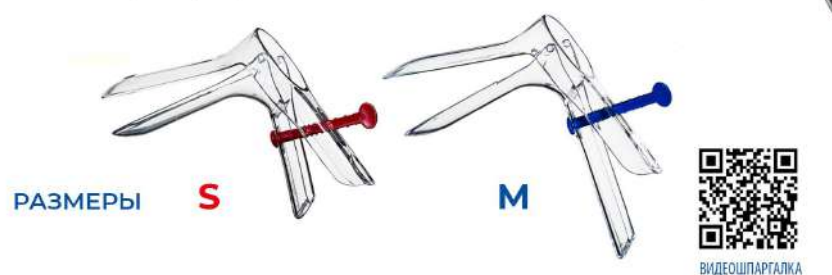


Рисунок 2. Зеркало гинекологическое с индикацией pH.

го-Занько, производитель ЗАО «Медицинское предприятие Симург» (Рис. 2)) позволяет количественно оценить уровень кислотности вагинальной жидкости – менее 4,5 или более 4,5. При микроскопии определяют микрофлору и индекс воспаления как отношение числа лейкоцитов в поле зрения к числу эпителиальных клеток, что позволяет установить выраженность воспалительной реакции. Для описания микроскопии применяют методы Дондерса, Нуджена, Кира, позволяющие дифференцировать урогенитальные инфекции и назначить адекватное лечение.

2. В качестве дополнительных методов диагностики УГИ применяют бактериологический, направленный на выявление культивируемых доминирующих аэробных и факультативно-анаэробных микроорганизмов и определение их чувствительности к антибиотикам; метод полимеразной-цепной реакции в реальном времени для выявления возбудителей инфекций, передаваемых половым путем, оценки биоценоза влагалища с определением количества лактобактерий, облигатных анаэробов, микоплазм и кандид и их доли в общей бактериальной массе [14]. Методом иммуноферментного анализа определяют уровни специфических антител к возбудителям вирусных гепатитов, инфекций TORCH-группы.

В случаях выявления инфекций их лечение должно быть проведено уже в первом триместре беременности с учетом принципа польза-риск с обязательным восстановлением нормальной микрофлоры генитального тракта, определяющей дальнейшее течение и исход беременности [15].

Истмико-цервикальная недостаточность как фактор риска формирования сладжа амниотических вод

Наличие ИЦН в 96,6 % случаев приводит к воспалительным изменениям в плаценте. ИЦН в 36 раз повышает риск реализации ВУИ новорожденного по сравнению с детьми от матерей без ИЦН. При этом в случаях, когда беременность прерывается досрочно, в 7,3 раза чаще, чем при срочных родах, наблюдается гистологический хориоамнионит, что ассоциируется с преждевременным разрывом плодных оболочек, в 3 раза чаще ВУИ новорожденного [16]. Укорочение шейки матки менее 5 мм ассоциируется с ростом провоспалительных цитокинов в амниотической полости [17]. Таким образом, коррекция ИЦН является не только мероприятием медицинской профилактики ПР, но и профилактики ИАИ.

Основными методами коррекции ИЦН являются медикаментозный – вагинальное применение микронизированного прогестерона вплоть до 34-36 недель гестации; хирургический серкляж шейки матки, который выполняется в соответствии с клиническим протоколом на сроках до 24 недели беременности, а также постановка акушерского разгружающего или цервикального pessaries [5].

В случаях укорочения шейки матки на фоне УГИ или сладжа амниотической жидкости задача лечения усложняется тем, что это является противопоказанием для ушивания шейки матки и коррекции ИЦН pessaries. При этом, как показывают исследования, назначение только вагинального прогестерона в случаях ИЦН в 24 % является неэффективным, и укорочение шейки матки прогрессирует. Дополнительное выполнение хирургического серкляжа позволяет значительно уменьшить число ПР, увеличить срок родоразрешения с 27 2/7 недель до 34 3/7 недель и снизить число новорожденных с респираторным дистрессом, в том числе нуждающихся в интенсивной терапии, снизить долю детей с некротическим энтероколитом и уменьшить показатель неонатальной летальности [18].

В случае пролабирования плодных оболочек в цервикальный канал и полость влагалища, когда риск досрочного прерывания беременности максимальный, экстренный серкляж является единственным методом коррекции ИЦН. Частота ИАИ также максимальная в этой клинической ситуации. УЗ-визуализация сладжа позволяет определить дальнейшую тактику. При наличии ИАИ даже в случаях пролабирования плодных оболочек антибиотикотерапия до ушивания шейки матки позволяет значительно увеличить срок до родов и получить больше вес новорожденного, ниже неонатальную

смертность [19], а в некоторых случаях даже избежать серкляжа [5]. В свою очередь ушивание шейки матки на фоне интраамниальной инфекции/воспаления сопровождается развитием хориоамнионита и прерыванием беременности [20].

При коррекции ИЦН акушерским pessarium или швом, которые сами по себе, являясь инородными телами, создают дополнительные условия для поддержания УГИ. В нашем исследовании при ТВУЗИ каждые 4 недели после коррекции ИЦН pessarium у 90 беременных сладж был выявлен у 8 (8,9 %) женщин (рис. 3).

Формирование сладжа не коррелировало с длительностью «стояния» pessarium и не зависело от вида pessarium. У 11,8 % беременных сладж выявлен при сроке 24 недели гестации, что не исключает наличие его в полости амниона еще до коррекции ИЦН. У 2,3 % женщин сладж появился на 28 неделе, у 3,6 % - на 32 неделе и у 1,5 % - на 36 неделе. В 75 % случаев при формировании сладжа беременность прервалась досрочно. Наличие сладжа на любом сроке беременности у женщин с корригированной ИЦН в 5,7 раз повышает шанс ПР [15]. В другом исследовании было показано, что при ИЦН, корригированной швом, наличие сладжа амниотических вод при длине шейки матки 25 мм и менее является фактором риска ПР на сроках менее 28 недель и менее 36 недель беременности [21], и исход беременности определяется составом микробиоты влагалища и локальным уровнем провоспалительных цитокинов [22]. Таким образом, динамический микроскопический и микробиологический контроль отделяемого влагалища, а также ТВУЗИ состояния шейки матки и нижнего полюса плодного пузыря позволяют своевременно выявить возможные осложнения и прогрессирование ИЦН после ее коррекции швом или pessarium.



Рисунок 3. Прогрессирование ИЦН, формирование сладжа (стрелка) после постановки разгружающего акушерского pessarium (автор УЗИ Ю.Д. Каплан).

Антибиотикотерапия при наличии сладжа в околоплодных водах

Необходимость системной антибиотикотерапии у пациенток со сладжем амниотической жидкости была подтверждена рядом исследований. При этом эффективность антибактериального лечения зависит от длительности воспалительного процесса в полости матки, а также от наличия инфекционнообусловленных осложнений беременности: ИЦН, ПР, пролабирования оболочек и их разрыва. Назначение антибиотиков широкого спектра действия приводит к эрадикации бактерий из вод по данным контрольного бактериологического их исследования и снижению концентрации ИЛ-6 в 75% случаев, а также снижает частоту ПР [23, 24]. Рекомендуемая Yeо L.(2021) схема антибактериального лечения включает: цефтриаксон 1г в сутки внутривенно, кларитромицин по 500 мг 2 раза в сутки внутрь и ментонидазол по 500 мг 3 раза в сутки внутривенно. Курс лечения 11 дней пациентки с пролабированием плодных оболочек и сладжем амниотической жидкости на сроке 22 недели позволил избежать серкляжа и пролонгировать беременность до 36 2/7 недель.

Применение этой же комбинации антибиотиков в исследовании Oh K.J. (2019) у пациенток с ИЦН и наличием ИАИ/воспаления показало эффективность в 59% случаев, когда были устранены клиничко-лабораторные признаки ИАИ, и беременность была пролонгирована до 34 и более недель. Jin W.H. (2021) показал, что данная схема лечения пациенток со сладжем может быть не эффективна при больших размерах сладжа, что сопровождается высокой частотой ПР и более высокими показателями неонатальной заболеваемости и смертности, чем в группе эффективного антибактериального лечения при небольших сладжах [25]. Hatanaka A. R. (2019) назначали кларитромицин с цефалоспорином первого поколения у пациенток со сладжем, что привело к снижению частоты ПР менее 34 недели с 38,5 до 13,2% [24]. Пустотиной О. А. при сладже применялись цефоперазона/сульбактам по 2 г 2 раза в сутки внутривенно (или внутрь) 5 дней или амоксициллина клавуланат по 1 г 2 раза в сутки 5 дней в сочетании с вагинальным клиндамицином по 100 мг 3 дня и местных азолов [11].

Для медикаментозного лечения ИЦН применяется вагинальный прогестерон в дозе: первая неделя 400 мг в сутки, далее до 36 недель 200 мг в сутки, который при угрожающих ПР назначается первая неделя 600 мг/сутки (400 мг однократно, далее по 200 мг 3 раза в сутки), вторая неделя 400 мг/сутки, далее до 36 недель 200 мг/сутки и индометацин рек-

тально в период с 13 по 32 неделю гестации курсом на 7 дней в дозе: 1-3 день – 200 мг/сутки; 4-7 день 100 мг/сутки [11].

Выводы

Выявление при ТВУЗИ сладжа в околоплодных водах можно рассматривать как признак внутриматочной инфекции. Своевременная диагностика и лечение УГИ в первом триместре беременности, восстановление микрофлоры влагалища, динамический контроль состояния шейки матки (ТВУЗИ цервикометрия) и коррекция ИЦН являются основными мероприятиями медицинской профилактики внутриматочной инфекции. Наличие сладжа околоплодных вод требует проведения курса системной антибиотикотерапии, в том числе, при наличии ИЦН до ее коррекции пессарием или швом. Динамическая рН метрия, микроскопический и бактериологический контроль микрофлоры и индекса воспаления во влагалище, УЗ-контроль состояния шейки матки после коррекции ИЦН каждые 4 недели обеспечат снижение частоты ПР, ВУИ и улучшат перинатальные исходы.

Список литературы

1. Кузьмин, В.Н. Проблема внутриутробной инфекции в современном акушерстве // В.Н. Кузьмин, Л.В. Адамян // Инфекционные болезни: новости, мнения, обучение. – 2017. - №3. – С. 32-36.
2. Intra-amniotic infection and sterile intra-amniotic inflammation in women with preterm labor with intact membranes are associated with a higher rate of Ureaplasma species DNA presence in the cervical fluid /M. Kacerovsky, J. Stranik, R. Kukla et al. // J Matern Fetal Neonatal Med. – 2021 Jan 7; 1-9.
3. Pelzer, E. Review: maternal health and the placental microbiome /E. Pelzer, L.F. Gomez-Arango, H.L. Barrett, M.D. Nitert // Placenta. – 2017. - Vol. 54. – P. 30-37.
4. Evaluation and management of women and newborns with a maternal diagnosis of chorioamnionitis: summary of a workshop /R.D. Higgins, G. Saade, R.A. Polin, W.A. Grobman, I.A. Buhimschi [et al.] /Obstet. Gynecol. – 2016. – Vol.127, № 3. P. 426-36.
5. Об утверждении клинического протокола «Медицинское наблюдение и оказание медицинской помощи женщинам в акушерстве и гинекологии»: постановление Министерства здравоохранения Республики Беларусь, 19 февр. 2018 г., №17.
6. Noninvasive prediction models of intra-amniotic infection in women with preterm labor /T. Cobo [et al.] // Am J Obstet Gynecol. – 2022 Jul 20;S0002-9378(22)00581-6.
7. Resolution of acute cervical insufficiency after antibiotics

- in a case with amniotic fluid sludge/L. Yeo, R. Romero, T. Chaiworapongsa [et al.]//J Matern Fetal Neonatal Med. – 2021. – Vol. 34, № 24
8. Chronic inflammation of the placenta: definition, classification, pathogenesis, and clinical significance/C.J. Kim, R. Romero, P. Chaemsaitong, J.S. Kim// Am J Obstet Gynecol. – 2015.
 9. Presence of amniotic fluid sludge and pregnancy outcomes: A systematic review/V. Pergialiotis, I. Bellos, A. Antsaklis, D. Loutradis, G. Daskalakis// Acta Obstet Gynecol Scand. – 2020. – Vol. 99, № 11. – P. 1434-1443.
 10. Transabdominal collection of amniotic fluid “sludge” and identification of *Candida albicans* intra-amniotic infection/J.P. Kusanovic, R. Romero, C. Martinovic [et al.]//J Matern Fetal Neonatal Med. – 2018. – Vol. 31, №10. – P. 1279–1284.
 11. The diagnostic performance of the beta-glucan assay in the detection of intra-amniotic infection with *Candida* species/P. Pacora [et al.]//J Matern Fetal Neonatal Med. – 2019. – Vol. 32, №10. – P. 1703–1720.
 12. Amniotic fluid sludge as a marker of intra-amniotic infection and histological chorioamnionitis in cervical insufficiency: a report of four cases and literature review/C. Paules, E. Moreno, A. Gonzales [et al.]//J Matern Fetal Neonatal Med. – 2016. – Vol. 29, № 16. – P. 2681-2684.
 13. Пустотина О.А. «Сладж» в околоплодных водах/О.А. Пустотина// Медицинский совет. – 2018.-№7. – С. 62-77.
 14. ПЦР в реальном времени: новые возможности технологии в решении репродуктивных проблем: пособие/Баранова Е.Е., Батенева Е.И., Галкина И.С. [и др.]//ООО «ДНК-Технология. – М., 2020. – 70 с.
 15. First-trimester vaginal microbiome diversity: A potential indicator of preterm delivery risk/M.M. Haque, M. Merchant, P.N. Kumar, A. Dutta, S.S. Mande//Scientific Reports. – 2017. – Vol. 7, №1:16145.
 16. Захаренкова, Т.Н. Истмико-цервикальная недостаточность как фактор риска внутриутробной инфекции/Т.Н. Захаренкова, Ю.Д. Каплан,//Проблемы здоровья и экологии. – 2019. – № 4 (62). – С. 27-32.
 17. Is midtrimester short cervix a sign of intraamniotic inflammation?/D.G. Kiefer [et al.]// Am J Obstet Gynecol. – 2009. – T. 200. – № 4. – С. 374. e1-374. e5.
 18. Cervical cerclage for singleton pregnant patients on vaginal progesterone with progressive cervical shortening/C.A. Enakpene [et al.]// Am J Obstet Gynecol. – 2018. – T. 219. – № 4. – С. 397. e1-397. e10.
 19. Amniocentesis for selection before rescue cerclage/J.K. Mays [et al.]// Obstet Gynecol. – 2000. – Vol. 95, № 5. – С. 652-655.
 20. Cervical insufficiency, amniotic fluid sludge, intra-amniotic infection, and maternal bacteremia: the need for a point-of-care test to assess inflammation and bacteria in amniotic fluid/E.J. Jung [et al.]//J Matern Fetal Neonatal Med. – 2022. – T. 35. – № 24. – С. 4775-4781.
 21. Relationship of amniotic fluid sludge and short cervix with a high rate of preterm birth in women after cervical cerclage/Y. Huang, X. Liang, J. Liao, Y. Li, Z. Chen.//Journal of Ultrasound in Medicine. – 2022. – Vol. 41, №11. – P.2687-2693.
 22. Effects of vaginal microecology and immunity on the pregnancy outcome of cervical cerclage/S. Cai, Y. Wu, L. Zeng, Y. Ding// BMC Women's Health. – 2022. – Vol. 22. – P.167-73.
 23. Evidence that antibiotic administration is effective in the treatment of a subset of patients with intra-amniotic infection/inflammation presenting with cervical insufficiency/K.J. Oh [et al.]// Am J Obstet Gynecol. – 2019. – Vol. 221, № 2. – С. 140. e1-140.
 24. Antibiotic treatment for patients with amniotic fluid “sludge” to prevent spontaneous preterm birth: A historically controlled observational study/A.R. Hatanaka [et al.]// Acta Obstet Gynecol Scand. – 2019. – Vol. 98, № 9. – P.1157-1163.
 25. Antibiotic treatment of amniotic fluid “sludge” in patients during the second or third trimester with uterine contraction/W.H. Jin [et al.] // Intern J Gynecol Obstet. – 2021. – Vol. 153, № 1. – С. 119-124.

КРИТЕРИИ ПРОГНОЗИРОВАНИЯ РАЗВИТИЯ ТРОМБОТИЧЕСКОЙ МИКРОАНГИОПАТИИ У ЖЕНЩИН С ОСЛОЖНЕННЫМ ТЕЧЕНИЕМ БЕРЕМЕННОСТИ

И. В. Курлович, Е. Т. Зубовская, Д. В. Бурьяк, Р. Н. Демидова,
Т. Ч. Капора, О. А. Панкратова, З. В. Блыга

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

Реферат

Осложненное течение беременности у пациенток является следствием многофакторных нарушений метаболизма. С целью прогнозирования риска тромботической микроангиопатии проведено обследование 40 пациенток с тяжелыми осложнениями беременности и критическими случаями и 30 женщин с физиологически протекающей беременностью. Дана оценка биохимических показателей белкового, липидного, ферментного спектра, небелковых азотистых компонентов, уровня прогестерона и плацентарной щелочной фосфатазы. Полученные результаты свидетельствуют о наличии у пациенток с осложненным течением беременности системного воспалительного процесса с признаками эндогенной интоксикации. Низкий уровень концентрации прогестерона в сыворотке крови матери является характерным при осложненном течении беременности и критических случаях, связанных с тромботической микроангиопатией. Выявленный воспалительный процесс и дефицит прогестерона могут иметь прогностическую и диагностическую значимость в оценке развития тяжелых акушерских осложнений.

Ключевые слова: осложнение беременности, тромботическая микроангиопатия, критерии прогнозирования.

CRITERIA FOR PREDICTING THE DEVELOPMENT OF THROMBOTIC MICROANGIOPATHY IN WOMEN WITH COMPLICATED PREGNANCY

I. V. Kurlovich, A. T. Zubovskaya, D. V. Buryak, R. N. Dziamidava, T. Ch. Kapora, O. A. Pankratova, Z. V. Blyga

Republican Scientific and Practical Center "Mother and Child"

Abstract

The complicated course of pregnancy in patients is a consequence of multifactorial metabolic disorders. In order to predict the risk of thrombotic microangiopathy 40 patients with severe pregnancy complications and critical cases and 30 women with physiologically occurring pregnancy were examined. The biochemical parameters of protein, lipid, enzyme spectrum, non-protein nitrogenous components, the level of progesterone and placental alkaline phosphatase are evaluated. The results obtained indicate the presence of systemic inflammatory process with signs of endogenous intoxication in patients with complicated pregnancy. A low level of progesterone concentration in the mother's blood serum is characteristic of complicated pregnancy and critical cases associated with thrombotic microangiopathy. The revealed inflammatory process and progesterone deficiency may have prognostic and diagnostic significance in assessing the development of severe obstetric complications.

Key words: pregnancy complication, thrombotic microangiopathy, prognostic criteria.

Адреса для корреспонденций:

И. В. Курлович, тел.: +375 (17) 233-29-71, e-mail: ivan.kurlovich@gmail.com

Введение

Актуальность всестороннего анализа и решения вопросов, связанных с репродуктивным здоровьем, диктуется современными демографическими, социальными и медицинскими показателями. Преждевременные роды составляют 3,9-4,4 % от общего числа родов, и данная проблема остается немаловажной, так как в результате таких родов до 85 % рождаются недоношенные дети, а женщины подвержены развитию тяжелых осложнений [1, 2, 3, 4, 5].

В течение последних 20 лет отмечается прогрессивное направление в изучении и лечении акушерских осложнений беременности. Наиболее значимыми событиями в диагностике перинатальных потерь явилось раскрытие патогенеза тромботической микроангиопатии (ТМА). К настоящему времени накоплены данные, свидетельствующие о том, что акушерская тромботическая микроангиопатия (аТМА) протекает в различных вариантах (преэклампсия, эклампсия, гемолитико-уремический синдром (ГУС), HELLP-синдром, катастрофический антифосфолипидный синдром (АФС) и другие) [6, 7, 8, 9]. ТМА продолжает оставаться одним из тяжелых синдромов беременных женщин. Развитие ТМА в подавляющем большинстве случаев является причиной критических состояний в акушерстве [10, 11, 12].

ТМА при беременности диагностируется на основании сниженного количества тромбоцитов (менее $100 \times 10^9/\text{л}$), уровня гемоглобина (менее 100 г/л), наличия внутрисосудистого гемолиза, повышенной в 1,5 раза активности лактатдегидрогеназы (ЛДГ), значительного снижения уровня гаптоглобина, повышения содержания креатинина в динамике, поражения печени и системы свертывания крови, появления шизоцитов в мазках крови [6, 13].

Из-за недостаточного поступления кислорода и питательных веществ наблюдаются тяжелые осложнения у плода, такие как задержка внутриутробного развития, бронхолегочная дисплазия, и, как следствие, преждевременные роды. Однако не всегда ясны первопричины, которые приводят к неблагоприятным последствиям.

Активно изучаются причины и предикторы, влияющие на развитие различных форм ТМА. Имеются данные о прямой связи между тяжестью ТМА и напряженностью иммунной системы беременных, а также развитием системной воспалительной реакции, в которой значительная роль принадлежит эндотелиальной дисфункции и цитокиновому спектру [14]. До настоящего времени не установлены истинные причины возникновения

преэклампсии (ПЭ), и отсутствуют достоверные лабораторные критерии на доклинической стадии ее развития [2]. Известно лишь то, что пусковые механизмы в ее развитии связаны с нарушением функции плаценты.

Гормональный баланс женщины во время беременности нередко решает ее исход. Основным гормоном, способствующим пролонгированию беременности, является прогестерон, он оказывает множество положительных эффектов, в том числе обеспечивает секреторную трансформацию эндометрия, имплантацию эмбриона, функциональную активность трофобласта, процесс формирования плаценты, рост и васкуляризацию эндометрия, повышает выработку эндотелина при участии цитокинов, таких, как ФНО- α [15, 16]. Значительное снижение уровня прогестерона у беременных женщин выявлено при наличии плацентарной недостаточности и задержки роста плода [17, 18]. Дефицит прогестерона усугубляет плацентарные нарушения и маточно-плацентарный кровоток [19]. В каждом сроке беременности есть свои основные причины прерывания, во II – III-м триместрах гестации одной из основных причин является плацентарная недостаточность.

В связи с этим выявление предикторов, причин и факторов риска, способствующих развитию осложнений беременности и критических состояний, связанных с ТМА, в акушерской практике, сохраняет свою актуальность.

Цель исследования: выделить наиболее значимые критерии прогнозирования риска тромботической микроангиопатии у женщин с осложненным течением беременности на основании определения биохимических параметров.

Материалы и методы исследования

С целью поиска чувствительных и специфичных маркеров тяжелых осложнений беременности, ассоциированных с ТМА, был исследован спектр биохимических показателей в сыворотке крови, связанных с повреждением эндотелия, изменением белкового и липидного обменов, активности ферментов, воспалительным процессом проведено обследование 70 беременных женщин, из них 40 пациенток с патологическим течением беременности и критическими случаями (основная группа) и 30 женщин с физиологически протекающей беременностью (группа сравнения).

В структуре осложнений у женщин с патологическим течением беременности преобладала преэклампсия умеренной и тяжелой степени – 21 (52,5 %) случай, HELLP-синдром – 2 (5 %), аГУС – 2

(5%), преждевременная отслойка нормально расположенной плаценты – 2 (5 %), тромбоцитопения-3 (7,5 %), антенатальная гибель плода – 1 (2,5 %), стеатогепатит – 1 (2,5 %). Тромботические осложнения и АФС отмечались у 8 (20 %) женщин.

Возраст и антропометрические данные основной группы были сопоставимы с данными группы сравнения. В основной группе беременных женщин преобладали первородящие – 66,7 %, в том числе 17,5 % составили возрастные первородящие. В большинстве случаев (74,2 %) у беременных основной группы роды были преждевременными.

Исследование биохимических показателей белкового, липидного, ферментного спектра, небелковых азотистых компонентов проведено на автоматическом биохимическом анализаторе Конелаб-30. Исследование уровня прогестерона и плацентарной щелочной фосфатазы (ПЩФ) в сыворотке крови выполнено методом ИФА.

Статистический анализ проводился при помощи компьютерного программного обеспечения Microsoft Excel 2010, представлен в виде Me (LQ25; UQ75), критерия Манна-Уитни (U), ROC-анализа.

Результаты и обсуждение

Полученные результаты биохимических показателей (табл. 1) свидетельствует о многофакторных нарушениях метаболизма у пациенток с осложненным течением. Так, у беременных женщин основной группы выявлено сниженное содержание в сыворотке крови альбумина и общего белка. Гипопротеинемия беременных связана главным образом с гипоальбуминемией и характеризует нарушение белковосинтетической функции печени. Альбумин-многофункциональный белок, обеспечивает гемодинамику, стабилизирует эндотелий сосудов, снижает проницаемость капилляров, выполняет транспортную функцию, связывает активные формы кислорода и металлы, эндотоксины и, таким образом, выполняет детоксикационную функцию. Дефицит альбумина при патологических состояниях может привести к развитию эндотоксикоза.

Характерным признаком акушерских осложнений явилось наличие системного воспалительного процесса. У беременных женщин основной группы концентрация белков острой фазы воспаления (БОФ) была повышена. Центральным участником БОФ является С-реактивный белок (СРБ),

Таблица 1. Биохимические показатели сыворотки крови у беременных женщин исследуемых групп, Me (LQ25; UQ75)

Показатели	Основная группа, n=40	Группа сравнения, n=30	Статистическая значимость различий
Общий белок, г/л	59,0 (52,3; 66,8)	70,0 (68,3; 73,8)	U=157,5, p<0,01
Альбумин, г/л	33,5 (30,8; 39,3)	39,5 (37,3; 41,0)	U=335,5, p<0,01
СРБ, мг/л	9,3 (5,4; 32,1)	3,2 (1,1; 5,5)	U=217, p<0,01
Общий белок / СРБ, усл. ед.	6,1 (1,6; 11,4)	22,6 (12,7; 63,0)	U=181, p<0,01
Альбумин / СРБ, усл. ед.	3,6 (0,9; 7,9)	11,8 (7,2; 31,0)	U=213,5, p<0,01
Трансферрин, мкмоль/л	30,0 (26,1; 35,0)	40,5 (36,0; 48,0)	U=100,5, p<0,001
Трансферрин / СРБ	3,1 (0,9; 5,5)	10,7 (6,1; 36,5)	U=80, p<0,01
Ферритин, мкг/л	68,0 (50,0; 133,0)	42,0 (31,0; 53,0)	U=202, p<0,01
Гаптоглобин, мг/дл	49,5 (28,8; 139,9)	141,3 (57,8; 147,5)	U=265,5, p<0,01
Глюкоза, ммоль/л	4,5 (3,8; 5,1)	4,3 (3,9; 4,7)	U=535,5, p>0,05
Общий билирубин, мкмоль/л	7,0 (6,0; 10,5)	9,5 (8,0; 10,8)	U=374, p<0,05
АлАТ, Е/л	24,0 (18,0; 49,0)	15,0 (13,0; 18,0)	U=251,5, p<0,001
АсАТ, Е/л	29,0 (23,0; 43,3)	23,0 (21,3; 26,0)	U= 341, p<0,001
ЛДГ, Е/л	487,0 (367,0; 658,0)	352,0 (322,8; 387,5)	U=281,5, p<0,001
ЩФ, Е/л	89,0 (68,0; 137,0)	145,0 (126,0; 175,0)	U=187, p<0,001
Плацентарная ЩФ, нг/мл	0,3 (0,1; 1,0)	1,1 (0,3; 1,5)	U=143, p<0,05
КК, Е/л	89,0 (51,0; 145,0)	59,0 (47,0; 78,0)	U=297, p<0,02
МВ КК, Е/л	9,5 (4,0; 21,0)	8,5 (5,0; 11,0)	U= 239,5, p<0,05
α-Амилаза	41,5 (30,1; 53,5)	66,0 (62,0; 78,0)	U= 200, p<0,01
Мочевина, ммоль/л	3,3 (2,6; 5,5)	3,6 (3,0; 3,9)	U=566, p>0,05
Креатинин, мкмоль/л	72,0 (62,5; 82,5)	64,5 (54,5; 70,0)	U= 382,5, p<0,01
Железо, мкмоль/л	12,4 (10,2; 17,0)	11,6 (10,3; 16,9)	U=499,5, p<0,03
Триацилглицерины, ммоль/л	2,8 (2,2; 3,9)	3,2 (2,4; 4,1)	U= 438,5, p>0,05
ОХС, ммоль/л	6,4 (5,0; 7,4)	7,8 (6,9; 8,4)	U=283, p<0,001
α-ХС, ммоль/л	1,5 (1,3; 2,0)	2,5 (2,2; 2,6)	U=54,5, p<0,05
β-ХС, ммоль/л	2,9 (2,3; 4,0)	4,4 (4,1; 5,0)	U= 108, p<0,05
Прогестерон, нмоль/л	400,7 (171,7; 764,7)	1771,5 (1586,4; 2090,7)	U=43, p<0,001
Прогестерон / ОХС усл.ед.	76,3 (24,1; 115,4)	225,9 (195,7; 282,3)	U=59, p<0,001
Свободный гемоглобин, г/дл	0,1 (0,07; 0,14)	0,09 (0,04; 0,12)	U=300,5, p<0,02

а главными медиаторами, регулирующими синтез БОФ, – цитокины (ИЛ-6, ИЛ-8, ФНО- α и др.). Белки острофазного ответа относятся к неспецифическим факторам иммунной защиты. Однако, несмотря на то, что СРБ-неспецифический маркер острой фазы, доказана его высокая корреляция с тяжестью воспаления и эндотелиозом [20]. Приводятся данные о том, что чем выше уровень СРБ в сыворотке крови, тем глубже нарушения функции эндотелия сосудов. У беременных основной группы концентрация С-реактивного белка соответствовала $Me=9,3$ (5,4; 32,1) мг/л, что превышало таковую в 2,9 раза относительно группы сравнения – $Me=3,2$ (1,1; 5,5) мг/л, что может характеризовать дисфункцию эндотелия сосудов и наличие воспалительного процесса.

На фоне повышенного уровня СРБ у женщин с осложненным течением беременности наблюдался более высокий, чем в группе сравнения уровень ферритина. Ферритин можно отнести к БОФ, однако такой связи как у СРБ между степенью тяжести и длительностью воспаления не прослеживается. Остроту воспалительного процесса у беременных женщин основной группы подтверждает повышение уровня ферритина в 1,6 раза и снижение трансферрина в 3,4 раза относительно группы сравнения.

Центральная роль в транспорте эндотоксинов принадлежит белкам плазмы крови и связывающей способности альбумина. Снижение общего белка, альбумина и трансферрина у пациенток основной группы свидетельствует о белково-энергетической недостаточности, которая связана с развитием тяжести осложнения (появление отеков, анемия, замедление выздоровления).

Дефицит основных белков крови у женщин с осложненной беременностью и нарушением неспецифической резистентности отчетливо показывают рассчитанные коэффициенты или отношения количества общего белка, альбумина и трансферрина к количеству СРБ. Так, коэффициент общий белок / СРБ у беременных основной группы был снижен в 3,7 раза, альбумин / СРБ в 3,3 раза, трансферрин / СРБ в 3,4 раза по отношению к беременным группы сравнения. Полученные результаты свидетельствуют о системном воспалительном процессе и развитии эндогенной интоксикации у беременных с акушерскими осложнениями.

Представителем белков острой фазы воспаления является гаптоглобин (Hr), в то же время этот белок обладает способностью связывать свободный гемоглобин в плазме крови и тем самым предотвращает потерю гемоглобина и железа через почки. В связи с этим уровень гаптоглобина признан чувствительным индикатором степени гемолиза плазмы крови. Сниженное количество

Hr в сыворотке крови у пациенток основной группы указывает на внутрисосудистый гемолиз эритроцитов. Одновременно у беременных основной группы свободный гемоглобин в сыворотке крови был повышен.

Для оценки степени гемолиза сыворотки крови у беременных женщин при наличии желтухи и повышенного уровня свободного билирубина нами рассчитан коэффициент отношения активности ЛДГ / АСТ. Коэффициент ЛДГ / АСТ более 10 ед. свидетельствует о вероятности развития гемолитической желтухи, менее 10 ед. – о печеночной патологии. У беременных женщин основной группы данный коэффициент более 10 ед. обнаружен в 69,2 % случаях. Сочетание признаков – повышение активности ЛДГ, снижение уровня гаптоглобина, увеличение непрямого фракции билирубина и отрицательная проба Кумбса характеризует гемолитическую (неиммунную) анемию. Подтверждением данного положения служит наличие внутрисосудистого гемолиза, который был выявлен у 61,9 % пациенток основной группы.

Почти все ферменты функционируют внутриклеточно, поэтому повышение их активности в сыворотке крови свидетельствует о повреждении мембран клеток органов и тканей – печени, почек, сердечной мышцы и др. Обращает на себя внимание не только повышение активности ферментов АсАТ, АлАТ, ЛДГ у беременных основной группы, но и активности КК и изофермента МВ КК. Согласно проведенному ретроспективному анализу [24] установлено, что в структуре экстрагенитальной заболеваемости у пациенток с осложненным течением беременности и критическими случаями преобладала патология сердечно-сосудистой системы. Женщины с преэклампсией в анамнезе имеют более высокий риск развития сердечно-сосудистых заболеваний [24]. Повышение активности КК и изофермента МВ КК может свидетельствовать о нарушении функционального состояния сердечно-сосудистой системы. Повышение активности фермента КК и изофермента МВ КК может свидетельствовать о нарушении функционального состояния сердечно-сосудистой системы у пациенток с осложненным течением беременности.

Плацентарная форма ПЩФ (ПЩФ) обнаруживается в трофобластах нормальной зрелой плаценты. С увеличением срока гестации ее активность повышается и достигает пика перед родами. Низкий уровень ПЩФ может указывать на плацентарную недостаточность и угрозу преждевременных родов.

Физиологическое течение беременности сопровождается изменением липидного спектра [25]. В сыворотке крови повышается уровень общего

холестерина (ОХС) (компенсаторная транзиторная гиперхолестеринемия), повышаются липопротеины низкой плотности (ЛПНП, β -ХС), липопротеины очень низкой плотности (ЛПОНП, пре β -ХС) при нормальном уровне липопротеинов высокой плотности (ЛПВП, α -ХС). Вследствие угнетения эстрогенами активности липазы, расщепляющей нейтральный жир, у беременных наблюдается увеличение содержания триацилглицеринов (триглицеридов) в сыворотке крови. Наиболее часто у беременных по классификации Фредриксона выявляется гиперлиппротеинемия IV-го и реже V типа.

По полученным результатам исследования у беременных женщин основной группы выявлено сниженное содержание ОХС, α -ХС и β -ХС. Согласно теории биосинтеза стероидных гормонов, исходным соединением для их продукции является холестерин. Центральное место в превращении холестерина занимает печень, где происходит синтез и распад холестерина [26]. Нарушение функции печени у женщин с осложненной беременностью приводит к недостаточному синтезу холестерина и, как следствие, к снижению синтезу стероидных гормонов.

Плацента в отличие от надпочечников и половых желез не является стероидпродуцирующим органом, ей необходимы предшественники гормонов, поступающих из крови плода и матери [27]. Исходным соединением в биосинтезе стероидных гормонов является холестерин, в плаценте холестерин имеет материнское происхождение. Из холестерина образуется прегненолон и прогестерон, обладающий гормональной активностью, и в то же время холестерин служит основой для синтеза других стероидных гормонов – кортикостероидов, андрогенов и эстрогенов. В коре надпочечников плода вырабатываются глюкокортикоиды, концентрация которых в крови плода и амниотической жидкости нарастает в последние несколько недель беременности и достигает максимального уровня к моменту родов, что способствует становлению углеводного обмена и созреванию легких для самостоятельного существования новорожденного [27].

Таким образом, синтезируемые в плаценте прогестерон и эстрогены имеют прямую биохимическую связь с функциональным состоянием коры надпочечников плода. При плацентарной недостаточности отмечено достоверное снижение концентрации прогестерона и глюкокортикоидов в крови матери [27].

В проведенных нами исследованиях обнаружено значительное снижение уровня прогестерона у беременных женщин основной группы (табл. 1). Вероятно, что дефицит холестерина в организме ма-

тери, концентрация которого у женщин основной группы была ниже, приводит к нарушению синтеза прогестерона в организме беременной, в том числе и в плаценте. Значительно сниженный уровень прогестерона выявлен у беременных женщин с тяжелой преэклампсией, мутацией фактора V Лейден, дефицитом антитромбина III. Дефицит прогестерона в свою очередь приводит к нарушению созревания плаценты, плацентарной недостаточности, задержке внутриутробного развития плода и к преждевременным родам. У 47,5 % беременных женщин с тяжелыми акушерскими осложнениями регистрировалась хроническая фетоплацентарная недостаточность, у 74,2 % – гипоксемия плода и угроза преждевременных родов.

С наступлением беременности увеличивается синтез провоспалительных цитокинов. Работы ряда авторов [21, 22] свидетельствуют о том, что наряду с дисфункцией эндотелия происходит сдвиг дифференцировки Т-хелперов в сторону Th-2 клеток, продуцирующих провоспалительные цитокины. Основными источниками цитокинов в зоне маточно-плацентарного комплекса являются клетки иммунной системы как со стороны матери, так и плода. Цитокины, в том числе ИЛ-1 β и ФНО- α , играют базисную роль в реализации механизмов иммунного ответа – поддерживают функциональную активность иммунокомпетентных клеток и баланс иммунной системы. Однако снижение уровня прогестерона нарушает цитокиновый баланс, что способствует увеличению количества провоспалительных цитокинов, при этом активируется каскад реакций синтеза простагландинов, являющихся триггерами созревания шейки матки и прерывания беременности [23].

Дефицит холестерина и прогестерона у женщин основной группы отчетливо характеризует коэффициент отношения концентрации прогестерона к концентрации ОХС (табл. 2). У женщин с осложненным течением беременности данный коэффициент был снижен в 2,96 раза и составил 76,3 усл. ед., у беременных группы сравнения – 225,9 усл. ед.

На основании полученных результатов исследования выделены наиболее значимые биохимические критерии риска развития тяжелых осложнений беременности, в том числе и развития ТМА.

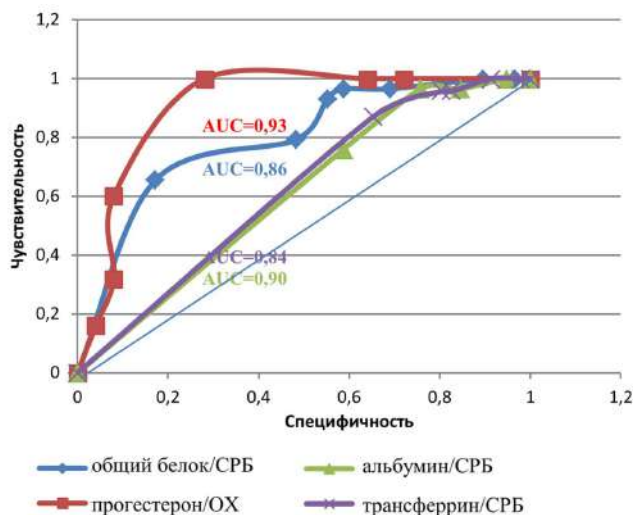
С помощью ROC-анализа определено, что диагностическая специфичность коэффициента общий белок / СРБ составила 96,6 %, альбумин / СРБ – 94,8 %, трансферрин / СРБ – 97,8 % и диагностическая чувствительность, представленная на рисунке, по всем исследуемым показателям составила 100 %, что свидетельствует о риске системного воспалительного процесса у женщин с осложненным те-

Таблица 2. Наиболее значимые критерии риска тяжелых акушерских осложнений у беременных

Коэффициенты (отношения), усл. ед.	Основная группа, n=40	Группа сравнения, n=30
Общий белок / СРБ	6,1 (1,6; 11,4)	22,66 (12,7; 63,0)
Альбумин / СРБ	3,6 (0,9; 7,9)	11,88 (7,2; 31,0)
Трансферрин / СРБ	3,1 (0,9; 5,5)	10,7 (6,1; 36,5)
Прогестерон / ОХС	76,3 (24,1; 115,4)	225,9 (195,7; 282,3)

чением беременности и о невысокой доле вероятности у пациенток группы сравнения.

Диагностическая специфичность коэффициента прогестерона / ОХС у беременных с тяжелыми акушерскими осложнениями составила 72,0 %, диагностическая чувствительность 100 %, что может послужить прогностическим признаком хронической плацентарной недостаточности и фактором риска ТМА (Рис. 1).

**Рисунок 1.** Прогностическая значимость коэффициентов у беременных исследуемых групп.

Заключение

Результаты проведенных исследований у женщин с осложненным течением беременности свидетельствуют о многофакторных причинных и патогенетических механизмах развития тромботической микроангиопатии.

У беременных с тяжелыми осложнениями выявлен острый воспалительный процесс, сочетающийся с гипопроотеинемией: повышение уровня СРБ в 2,9 раза, снижение коэффициентов общий белок / СРБ в 3,7 раза, альбумин / СРБ в 3,3 раза, трансферрин / СРБ в 3,4 раза по отношению к беременным группы сравнения. Полученные результаты являются характерными лабораторными показателями системного воспалительного процесса с признаком эндогенной интоксикации.

Особенностью осложненного течения беременности и критических случаев, связанных с ТМА,

является низкая концентрация прогестерона в сыворотке крови матери. На фоне сниженного уровня ОХС в 1,2 раза концентрация прогестерона была снижена в 4,4 раза. Вероятно, в организме беременной женщины отсутствуют возможности синтеза прогестерона из-за дефицита субстрата – холестерина, который расходуется у матери одновременно на синтез гормонов плаценты и коры надпочечников плода. Возможно, сбалансированная гонадотропная функция гипофиза не обеспечивается действием гонадотропин-рилизинг-факторов гипоталамуса.

Нарастающий недостаток прогестерона может быть пусковым механизмом нарушения функции плаценты, гипоксемии плода, развития прогрессирующей плацентарной недостаточности и преждевременных родов. Уровень прогестерона следует использовать в диагностике функционального состояния системы «мать-плацента-плод» и оценке компенсаторно-приспособительных возможностей ее на протяжении всей беременности. Выявленный воспалительный процесс и дефицит прогестерона доказывает их участие в развитии тяжелых акушерских осложнений.

На основании полученных результатов с целью прогнозирования критических состояний у беременных с осложненным течением беременности (плацентарная недостаточность, задержка роста плода, угрожающие преждевременные роды) предложены критерии к практическому использованию:

1) коэффициент отношения общий белок / СРБ < 22,6 усл. ед. и/или альбумин / СРБ < 11,8 усл. ед. и/или трансферрин / СРБ < 10,7 усл. ед.;

2) коэффициент отношения концентрации прогестерона к концентрации ОХС < 225,9 усл. ед.

Полученные критерии могут иметь прогностическую и диагностическую значимость в оценке развития тяжелых акушерских осложнений, ассоциированных с тромботической микроангиопатией.

Список литературы

1. Барановская, Е. И. Преэклампсия и преждевременные роды / Е. И. Барановская, О. А. Лосицкая, Ю. А. Войтехovich // Современные перинатальные медицинские технологии в решении проблем демографической безопасности: сб. науч. трудов. – Вып. 10. 2017. – С. 11-14.

2. Марковская, Т.В. Факторы риска преждевременных родов / Т.В. Марковская, Михалевич С.И., Силява В.Л. и др. // Современные перинатальные медицинские технологии в решении проблем демографической безопасности: сб. науч. трудов. Вып. 10. 2017. – С. 75-80.
3. Назарова, А.О. Факторы риска угрожающих преждевременных родов: результаты клинко-эпидемиологического исследования / А.О. Назарова, А.И. Малышкина, Назаров С.Б., Бойко Е.Л. // Акушерство и гинекология. – 2020. – № 6. – С. 43-48.
4. Беженарь, В.Ф. Беременность «высокого риска» и перинатальные потери / В.Ф. Беженарь, Л.А. Иванова, С.Г. Григорьев // Акушерство и гинекология. – 2020. – № 3. – С. 42-48.
5. Савицкая, В.М. Преждевременные роды: факторы риска / В.М. Савицкая, Р.Л. Коршикова, И.С. Акулич и др. // Современные перинатальные медицинские технологии в решении проблем демографической безопасности: сб. науч. трудов. Вып. 13. 2020. – С. 195-198.
6. Тромботические микроангиопатии в акушерской практике / А.Д. Макацария [и др.]. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2017. – 304 с.
7. Оленев, А.С. Преэклампсия как угрожающее жизни состояние / А.С. Оленев, В.А. Новикова, В.Е. Радзинский // Акушерство и гинекология. – 2020. – № 3. – С. 48-58.
8. Katz, V.L. Preeclampsia into eclampsia: Towards a new paradigm / V.L. Katz, R. Farmer, J.A. Kuler J.A. // Am. J. Obstet. Gynecol. 2000. Vol. 182, P. 1389-1394.
9. Gavrilaki, E. Modified Ham test for atypical hemolytic uremic syndrome / E. Gavrilaki, X. Yuang, Z. Ye, A.J. Ambinder et al // Blood. – 2015. – Vol. 125, N 23. P. 3637-3646.
10. Тимохина, Е.В. HELLP-синдром как жизнеугрожающее состояние: современные особенности течения / Е.В. Тимохина, А.Н. Стрижаков, В.С. Белоусова и др. // Obstetrics Gynecology and Reproduction. – 2019. – Vol 13. – № 1. – P. 35-42.
11. Неотложные состояния в акушерстве / Серов В.В., Сухих Г.Е., Баранов И.И. [и др.]. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2017. – 784 с.
12. Пересада, О.А. Лечение фетоплацентарной недостаточности у беременных группы высокого риска перинатальной патологии / О.А. Пересада, Г.С. Котова // Современные перинатальные медицинские технологии в решении проблем демографической безопасности. Современные технологии инвазивной диагностики и лечения патологии плода: сб. науч. трудов и материалов международного научного симпозиума и научно-практической конференции. Минск, – 2010. – С. 120-126.
13. Курлович, И.В. Современный взгляд на проблему преэклампсии и роль тромботической микроангиопатии в ее развитии / И.В. Курлович, Д.В. Бурьяк, Т.Ч. Капора и др. // Репродуктивное здоровье Восточная Европа. 2021, Т. 11, №3. – С. 283- 295.
14. Можейко, Л.Ф. Факторы риска развития фетоплацентарной недостаточности / Л.Ф. Можейко, И.В. Тихоненко // Медицинский журнал. – 2013. – №2. – С. 98-100.
15. Емец, Н.А. Преемственность сохраняющей терапии женщин с угрозой прерывания беременности. Искусство лечить, 2016. – № 6. – С. 2-4.
16. Резников, А.Г., Занько С.Н. Утрожестан – прогестерон с доказанной безопасностью для матери // Репродуктивное здоровье. Восточная Европа, 2017. – № 4 (7). – С. 3-11.
17. Кишкун, А.А. Гормональные и генетические исследования в клинической практике. – М.: Лабора, 2007. – 400 с.
18. Рец, Ю.В. Структурно-гормональные проявления хронической плацентарной недостаточности / Акушерство и гинекология. – 2008 – №5. – С. 28– 31.
19. Бабаева, А.Х. Динамика плацентарных гормонов у беременных со среднетяжелой и тяжелой степенью преэклампсии / А.Х. Бабаева, Л.М. Рзакулиева // Актуальні проблеми сучасної медицини. Том 18, Випуск 3 (63). – С. 25-29.
20. Вельков, В.В. С-реактивный белок – «золотой маркер», многозначительный и независимый в лабораторной диагностике острых воспалительных процессов и оценке рисков сосудистых патологий. ЗАО «Диакон», 2013. – 79 с.
21. Пустотина, О.А. Плацентарная недостаточность и угроза прерывания беременности – обоснование применения препаратов прогестерона / О.А. Пустотина // Российский вестник акушера-гинеколога. – 2006. – № 2. – С. 51-54.
22. Абельская, И.С. Гормональный и иммунный статус беременных при плацентарной недостаточности / И.С. Абельская, Л.Ф. Можейко, И.В. Тихоненко // Репродуктивное здоровье. Восточная Европа. 2013. – №3 (27). – С. 15-28.
23. Андреева, Н.Л. Создание гормонального прогестеронового блока с целью лечения и профилактики угрозы прерывания беременности у пациенток с отягощенным акушерским анамнезом / Н.Л. Андреева, Л.Ч. Недень, Е.А. Латникова, Н.А. Киселева // ARS medika №2 (72) февраль 2013. – С. 23-26.
24. Курлович, И.В. Особенности течения беременности, родов и послеродового периода у женщин с тяжелыми осложнениями / И.В. Курлович, Д.В. Бурьяк, Е.Т. Зубовская и др. // Современные перинатальные медицинские технологии в решении проблем демографической безопасности: сб. науч. трудов. Вып. 14. – Минск, 2021. – С. 146-153.
25. Диагностическое значение лабораторных показателей. Особенности детского возраста / Е.Т. Зубовская [и др.]: под общей редакцией К.У. Вильчука. – Минск: Красная звезда, 2016. – 586 с.
26. Камышников, В.С. Лабораторная диагностика внутренних и хирургических болезней: учеб. пособие / В.С. Камышников. – Минск: Адукацыя і выхаванне, 2013. – 584 с.
27. Практическая гормонодиагностика в акушерстве и гинекологии. Руководство для врачей / С.В. Зяблицев, Э.Б. Яковлева, С.Б. Арбузова, М.И. Николенко. Донецк, 1998. – 74 с.

ЭФФЕРЕНТНЫЕ МЕТОДЫ В КОМПЛЕКСНОМ ЛЕЧЕНИИ АКУШЕРСКОГО ПЕРИТОНИТА

Н. С.-М. Омаров, А. Ш. Дабузов, Д. Р. Меджидова

ФГБОУ ВО «Дагестанский государственный медицинский университет»

Реферат

Акушерский перитонит представляет собой редкое, но грозное осложнение после операции кесарева сечения. Имеются единичные публикации, преимущественно в виде демонстрации казуистических случаев, органосохраняющих операций при этой патологии. В тоже время вопрос о сохранении репродуктивной функции для многих женщин стоит на грани жизни и смерти. В исследовании обоснованы условия и представлены технологии, позволяющие увеличить число органосохраняющих операций при перитоните после кесарева сечения, обусловленного расхождением швов на матке.

Дизайн исследования – нерандомизированное проспективное когортное исследование в параллельных группах. Исследование проводилось в течение 11 лет (2009-2020 гг.) на территории Республики Дагестан. Пролечено 274 пациентки с верифицированным диагнозом «расхождение швов на матке после кесарева сечения, перитонит». В основную группу вошли 194 пациентки, которым была проведена органосохраняющая операция и эфферентные методы лечения в послеоперационном периоде: оптимизированная лазерным облучением лимфотропная терапия (100) и озонотерапия (94). Группу сравнения составили 80 родильниц, которым по объективным показаниям в связи с высоким риском генерализации инфекции выполнена гистерэктомия с последующим общепринятым лечением. Из 194 пациенток основной группы лишь 2 (1,03 %) потребовалось удаление матки в связи с неэффективностью лечения и риском развития сепсиса. Включение в комплексную терапию эфферентных методов позволило обеспечить выздоровление родильниц и сохранение им репродуктивной функции.

Ключевые слова: кесарево сечение, расхождение шва на матке, акушерский перитонит, органосохраняющие операции, лимфотропная и озонотерапия.

EFFERENT METHODS IN COMPLEX TREATMENT OF OBSTETRIC PERITONITIS

N.S.-M. Omarov, A.Sh. Dabuzov, D.R. Medzhidova

Dagestan State Medical University

Abstract

Obstetric peritonitis is rare formidable complication after caesarean section. There are single publications, mainly in the form of emergency casuistic cases of organ-preserving operations. At the same time the issue of preserving the reproductive function of many women is very important. The used conditions and technologies, which increase the number of organ-preserving operations in case of peritonitis after caesarean section due to the incompetence of the sutures on the uterus were substantiated in the course of the research. The study was conducted for 11 years (2009-2020 yy.) in the territory of the Republic of Dagestan. 437 patients with a verified diagnosis of "disruption of sutures on the uterus after caesarean section, peritonitis" were treated.

The design of the study was a cohort, prospective, parallel-group, case-control study. The main group included 194 patients who underwent organ-preserving surgery and efferent methods of treatment in the postoperative period. The comparison group consisted of 243 puerperas who, according to objective indications, due to a high risk of infection

Адреса для корреспонденции:

А. Ш. Дабузов, тел. моб.: +7 (963) 410-33-02, e-mail: dabakar52@mail.ru

generalization underwent hysterectomy followed by conventional treatment. Out of 194 patients of the main group, only 2 (1.03%) required removal of the uterus due to treatment failure and the risk of sepsis. The inclusion of efferent methods (optimized lymphotropic and ozone therapy) in the complex therapy made it possible to ensure the recovery of puerperas and the preservation of their reproductive function.

Key words: cesarean section, suture dehiscence, obstetric peritonitis, metroplasty, lymphotropic and ozone therapy.

Актуальность

Акушерский перитонит представляет собой редкое, но грозное осложнение после операции кесарева сечения (КС) [1]. Имеются единичные публикации возможности органосохраняющих операций, преимущественно в виде демонстрации казуистических случаев [2, 3]. В тоже время вопрос о сохранении репродуктивной функции для многих женщин стоит очень остро [4]. В связи с этим проблема проведения органосохраняющих операций при акушерском перитоните представляет собой актуальную медицинскую и социальную задачу [5].

Цель исследования

Обосновать условия и разработать комплексную медицинскую технологию с применением инновационных методов эфферентной терапии, позволяющую сохранить репродуктивную функцию у родильниц при перитоните после кесарева сечения.

Материалы и методы исследования

Исследование проводилось в течение 11 лет (2009-2020 гг.) на территории Республики Дагестан. Дизайн исследования – нерандомизированное когортное проспективное исследование в параллельных группах. Пролечено 274 пациентки с верифицированным диагнозом «расхождение швов на матке после кесарева сечения, перитонит». Диагноз устанавливался на основании клинических симптомов несостоятельности шва на матке и с помощью гистероскопии. В основную группу вошли 194 пациентки, которым была проведена органосохраняющая операция и эфферентные методы лечения в послеоперационном периоде. Объем операции заключался в релапаротомии, иссечении несостоятельного рубца на матке в пределах здоровой ткани, орошения полости матки диоксидином, введения антибиотика широкого спектра действия в зону разреза на матке в дозе 1,0 гр в 2,0 мл 0,25 % раствора новокаина [6].

Группу сравнения составили 80 родильниц, которым по объективным показаниям в связи с вы-

соким риском генерализации инфекции выполнена гистерэктомия с последующим общепринятым лечением: дезинтоксикационное, антибактериальное, симптоматическое, инфузии компонентов крови и ингибиторов протеаз.

В обеих группах с целью верификации возбудителя инфекции и коррекции антибиотикотерапии проводили бактериологическое исследование отделяемого из полости матки и выпота брюшной полости.

Условиями для возможности выполнения органосохраняющей операции были отсутствие клиники сепсиса и прогрессирования синдрома системного воспалительного ответа (ССВО). Для определения этих условий помимо рутинных клинико-лабораторных показателей использовали проведение теста с прокальцитонином и оценку состояния пациенток по шкале qSOFA [7].

Основная группа пациенток была разделена на 2 подгруппы. В первой подгруппе после релапаротомии, включающей метропластику, санацию и дренирование брюшной полости наряду с общей дезинтоксикацией проводили лимфотропную терапию: на нижнюю треть бедра накладывается манжетка от тонометра, в которой создается давление 44-55 мм рт. ст. Затем подкожно в подколенную область в зону медиальных лимфатических сосудов вводится разведенный раствор лидазы в дозе 32 ЕД с новокаином 0,5 % - 5 мл и антибиотик в разовой терапевтической дозе. Через 5 минут в ту же иглу вводятся другие медикаменты патогенетического воздействия на очаг воспаления – тимоген и никотиновая кислота в дозе по 0,5 мл. Манжетка оставляется на 30 минут. После снятия манжетки проводится сеанс лазерного облучения паховых лимфатических узлов. Параметры воздействия - длина волны 630-650 нм, продолжительность сеанса 110 секунд, кратность – ежедневно в течении 7 дней. Во второй подгруппе после аналогичной операции проводили озонотерапию по технологии Сюндюковой Е. Г. с соавт. [8]: внутривенные инфузии 400 мл озонированного 0,9 % раствора NaCl ежедневно в течение 7 дней. Оценку эффективности лечения осуществляли по динамике общего состояния пациенток и клинико-лабораторных показателей.

Статистическую обработку полученного материала проводили с использованием пакета Statistica 13. Количественные показатели оценивались на предмет соответствия нормальному распределению с использованием критерия Колмогорова-Смирнова, проводился расчет средних арифметических величин (М) и стандартных отклонений (SD), данные представлены в виде М (SD). При сравнении средних величин в совокупностях количественных данных рассчитывался t-критерий Стьюдента. Различия показателей считались статистически значимыми при уровне значимости $p < 0,05$.

Результаты и их обсуждение

Общими клиническими симптомами после кесарева сечения у больных обеих групп были частый пульс, подъем температуры тела выше 38°C , болевой синдром и субинволюция матки. Лабораторные показатели отражали тяжесть исходного состояния пациенток и соответствовали высокой степени интоксикации. Временной интервал между кесаревым сечением и релапаротомией представлен в **таблице 1**.

Из таблицы видно, что наиболее часто решение о необходимости релапаротомии после кеса-

вании оценки состояния больной, лабораторных показателей, свидетельствующих о компенсированной стадии ССВО [6] и отсутствии данных за полиорганную недостаточность на основании критериев qSOFA. В основной группе положительный результат от лечения после органосохраняющей операции получен у 192 пациенток (98,07 %). У двух родильниц (1,03 %) в связи с отсутствием положительной динамики клинических симптомов и лабораторных данных решено выполнить радикальную операцию – ререлапаротомию и гистерэктомию с маточными трубами. В группе сравнения показаниями для радикальной операции явились симптомы прогрессирования ССВО и 2 и более баллов по шкале qSOFA. В результате проведенного лечения материнских потерь в обеих группах не было.

Динамика лабораторных показателей пролеченных больных представлена в **таблице 3**.

Ультразвуковое исследование величины матки в основной группе выявило тенденцию к более заметной ее инволюции в первой подгруппе по отношению ко второй, однако различия не были статистически значимыми ($p > 0,05$).

Анализируя данные, приведенные в **таблице 3**, следует отметить более заметную положительную динамику клинико-лабораторных показателей пациенток подгруппы, где проводилась

Таблица 1. Временной интервал между кесаревым сечением и релапаротомией

Кесарево сечение	Сутки после кесарева сечения				
	1-3 сутки*	3-6 сутки*	6-9 сутки*	9-12 сутки*	>12 суток*
Основная группа, n = 194	18 - 9,3 %	92 - 47,4 %	49 - 25,3 %	27 - 14 %	8 - 4,1 %
Группа сравнения, n = 80	7 - 8,7 %	38 - 47,5 %	26 - 32,5 %	5 - 6,2 %	4 - 5 %

* $p > 0,05$ между основной группой и группой сравнения.

рева сечения принималось позднее 3-х суток после КС. Исследуемые группы были сопоставимы по основным рутинным лабораторным показателям (**табл. 2**).

Решение о выполнении органосохраняющей операции принимались экс-консилиумом на осно-

оптимизированная лимфотропная терапия по сравнению с озонотерапией, однако статистически значимых различий между подгруппами выявлено не было.

Полученные результаты исследования подтвердили возможность проведения органосохра-

Таблица 2. Исходные лабораторные показатели в группах при перитоните (М+м)

Показатели	Исследуемые группы (n = 274)		
	Подгруппа 1* (n=100)	Подгруппа 2* (n = 94)	Группа сравнения* (n = 80)
СОЭ (мм/ч)	63 ± 3,7	61 ± 3,1	58 ± 2,4
Лейкоцитоз	14,6 ± 0,24	15,4 ± 0,8	14,3 ± 0,18
ЛИИ (у.е.)	6,2 ± 0,33	6,0 ± 0,9	6,1 ± 0,3
Фибриноген (г/л)	6,32 ± 0,12	6,4 ± 0,22	6,3 ± 0,11

* $p > 0,05$ между подгруппами 1 и 2 и группой сравнения по анализируемым показателям.

Таблица 3. Динамика эффективности лечения в группах

№	Показатели	Основная группа						Группа сравнения		
		1-я подгруппа			2-я подгруппа					
		Дни лечения в динамике			Дни					
		2	4	7	2	4	7	2	4	7
1	Общее состояние	тяжел.	ср. тяж.	удовл.	тяжел.	ср. тяж.	удовл.	тяжел.	тяжел.	ср. тяж.
2	Температура °С	38,2	34,7	36,8	38,3	37,5	36,9	38,4	37,8	37,0*
3	Пульс (уд/мин)	100	90	76	102	94	80	120	96	84*
4	СОЭ (мм/ч)	65	60	51	66	54	50	71	65	53
5	Лейкоцитоз	14×10 ⁹	12×10 ⁹	8×10 ⁹ *	14,4×10	12,4×10 ⁹	8×10 ⁹ *	15×10 ⁹	15×10 ⁹	9,5×10 ⁹
6	СРБ (мг/л)	57	32	7 *	63	41	12	88	52	22
7	Прокальцитонин Нг/мл	1,9	1,2	0,5*	1,7	1,3	0,6	6,2	4,0	1,02
8	Величина матки (в неделях)	16	14	12*	16-17	15	12-13*	17	15	13-14*
9	Койко/дни	8	8	8	10	10	10	12	12	12
10	qSOFA (в баллах)	1	0	0	1	0	0	1-2	0	0

*p<0,05 по сравнению со значением на 2 сутки от начала лечения внутри группы.

няющих операций при перитоните после кесарева сечения, обусловленного расхождением шва на матке, при условии компенсированного синдрома ССВО, отсутствия клинических симптомов сепсиса и полиорганной недостаточности.

Заключение

Применение комплексной терапии перитонита после кесарева сечения в сочетании с оптимизированной лазерным облучением лимфотропной терапией у родильниц после кесарева сечения способствует заметному ускорению регресса воспалительного процесса и устранению интоксикации. Полученные результаты свидетельствуют о возможности более смелого отношения в выборе объема оперативного лечения при акушерском перитоните, когда остро стоит вопрос о сохранении репродуктивной функции.

Список литературы

- Жаркин Н.А., Логутова Л.С., Семикова Т.Г. Кесарево сечение: медицинские, социальные и морально-этические проблемы. Российский вестник акушера-гинеколога. 2019; 19 (4): 5-10. doi.org/10.17116/rosakush2019190415
- Tussupkaliyev A., Daribay Z., Saduov M., Dossimbetova M., Rakhmetullina G. Metroplasty for obstetric peritonitis, arising in the background suture failure of the uterus. Georgian Med News [Internet]. 2016 (261): 26-331.
- Щукина Н.А., Буянова С.Н., Чечнева М.А., Будыкина Т.С., Благина Е.И., Сибряева В.А. Органосберегающая операция у пациентки с некротическим эндометритом несостоятельным швом на матке после кесарева сечения. Российский вестник акушера-гинеколога Т 16; № 4; 2016, С. 80-84. DOI 10.17116/rosakush201616480-84
- Рыскельдиева В.Т., Джумалиева А.Д. Органосохраняющее лечение акушерского перитонита при несостоятельности шва на матке после кесарева сечения. Вестник кыргызско-российского славянского университета Том: 18, № 6, 2018, С. 78-82. URL: <https://vestnik.krsu.edu.kg/archive/6/65>
- Самчук П.М., Ищенко А.И., Розалиева Ю.Ю. Органосохраняющие технологии при гнойных воспалительных осложнениях кесарева сечения. Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. 2020; 19 (2): 96-103. DOI: 10.20953/1726-1678-2020-2-96-103
- Дабузов А.Ш., Омаров Н.С-М., Омарова П.М. Органосохраняющие операции при перитоните после кесарева сечения. // Известия Дагестанского государственного педагогического университета. Естественные и точные науки. 2015, № 3 (32), с. 56-58.
- Неотложная гинекология [Текст]: руководство для врачей / Новиков Е.И., Василенко Л.В.; ГБУ «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт скорой помощи им. И.И. Джанелидзе» [и др.]. - Санкт-Петербург: Стикс, 2017. - 152 с.: ил.; 21
- Технологии озонотерапии в профилактике и лечении акушерской патологии / Е.Г. Сяндюкова, Б.И. Медведев, С.Л. Сашенков [и др.] // Российский вестник акушера-гинеколога. – 2020. – Т. 20. – № 5. – С. 33-37. – DOI 10.17116/rosakush202005133.

ОПРЕДЕЛЕНИЕ ВЕРОЯТНОСТИ РАЗВИТИЯ РЕСПИРАТОРНЫХ НАРУШЕНИЙ У НОВОРОЖДЕННЫХ ОТ МАТЕРЕЙ С САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 1 ТИПА С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ МАТЕМАТИЧЕСКОЙ МОДЕЛИ

В.А. Прилуцкая

УО «Белорусский государственный медицинский университет»

Реферат

Достижения в области акушерства и эндокринологии позволили пролонгировать беременность у женщин с сахарным диабетом (СД). Однако риски неблагоприятных перинатальных исходов по-прежнему существенно выше. *Цель исследования* – разработать и валидировать модель определения вероятности развития тяжелых респираторных нарушений у детей, рожденных матерями с СД 1 типа. Обследовано 136 новорожденных от матерей с СД 1 типа. Основная группа (n=101) разделена на группу 1 (n=45) – детей с тяжелыми респираторными нарушениями и группу 2 (n=56) – группу сравнения. Контроль корректной работы модели проведен на экзаменационной выборке (n=35). На основании многофакторного регрессионного анализа установлено, что наиболее значимыми предикторами являются анемия беременных, срок гестации и рождение путем операции экстренного кесарева сечения, z-score массы тела при рождении, дыхательная недостаточность, гематологические показатели. Разработана прогностическая модель определения вероятности тяжелого течения респираторных нарушений, содержащая 4 параметра, и рассчитано ее пороговое значение (0,467). Диагностическая точность разработанной модели составила 84,1 % (95 % ДИ 76,2 – 91,9%). Разработана и валидирована классификационная схема, которая позволяет на основе подсчета баллов отнести младенца к группе высокого риска.

Ключевые слова: респираторные нарушения, врожденная пневмония, доношенные новорожденные, прогнозирование, сахарный диабет, индекс иммунологической реактивности.

DETERMINING THE LIKELIHOOD OF DEVELOPING RESPIRATORY DISORDERS IN NEWBORNS FROM MOTHERS WITH TYPE 1 DIABETES MELLITUS USING A MATHEMATICAL MODEL

V.A. Prylutskaya

Educational Institution "Belarusian State Medical University"

Abstract

Advances in obstetrics and endocrinology have made it possible to prolong pregnancy in women with diabetes mellitus (DM). However, the risks of adverse perinatal outcomes are still significantly higher. The purpose of the study is to develop and validate a predictive model for determining the likelihood of developing severe respiratory disorders in children born from mothers with type 1 diabetes mellitus. We examined 136 newborns from mothers with DM1. The main group (n=101) was divided into group 1 (n=45) with severe respiratory disorders and group 2 (n=56) - comparisons. The control of the correct operation of the model was carried out on an examination sample (n=35). Based on multivariate regression analysis, it was found that the most significant predictors are anemia of pregnant woman, gestational age and delivery by emergency caesarean section, z-score of body weight at birth, respiratory failure, hematological parameters. A predictive model for determining the probability of a severe course of respiratory disorders containing 4 parameters was developed, and its threshold value (0.467) was calculated. The diagnostic accuracy of the developed model was 84.1 % (95% CI 76.2–91.9%). A classification scheme has been created that allows on the basis of scoring to classify an infant as a particular risk group.

Key words: respiratory disorders, congenital pneumonia, full-term newborns, prognosis, diabetes mellitus, immunological reactivity index.

Введение

По оценкам Международной диабетической федерации 21,1 млн (16,7 %) живорожденных детей во всем мире в 2021 году были ассоциированы с сахарным диабетом (СД) у матери [1]. Из них 10,6 % приходилось на прегестационный сахарный диабет 1 типа (СД1) и 2 типа (СД2), 9,1 % – СД1 или СД2, впервые манифестировавшие во время беременности, и 80,3 % – гестационный сахарный диабет (ГСД) [1]. Достижения в области акушерства и эндокринологии позволили пролонгировать беременность у данной категории женщин и снизить частоту развития осложнений [2]. Однако риски неблагоприятных перинатальных исходов по-прежнему существенно выше. У детей, рожденных матерями с СД1, значимо выше частота развития респираторных нарушений, что связано с особенностями иммунного и метаболического статуса женщин, снижением синтеза компонентов сурфактанта и числа клеток-продуцентов, альвеолоцитов II порядка у плода [1, 2]. Сохраняющаяся на протяжении длительного времени гипергликемия у женщины с СД1 негативно сказывается на состоянии плаценты. Все эти факторы predisполагают к повышенному потреблению кислорода плодом, что ведет к усугублению гипоксии. Гипергликемия у женщины оказывает влияние на процессы органогенеза и эмбриогенеза плода [3]. Высокий уровень инсулина у плода стимулирует процесс анаболизма в мышечной и жировой тканях, что приводит к избыточному росту плода с формированием макросомии [4]. Имеются данные о повышенной частоте развития инфекционно-воспалительных процессов у пациентов от матерей с СД1, что ряд исследователей связывает с нарушениями иммунного статуса как матери, так и плода [5].

Нередко уже при рождении новорожденные от матерей с СД имеют признаки дыхательной недостаточности (ДН). Именно ДН является основной причиной проведения реанимационных мероприятий сразу после рождения и в первые часы жизни. Возникает ДН вследствие различных причин: задержки фетальной жидкости в легких, незрелости легких и дыхательного центра, врожденной пневмонии, синдрома утечки воздуха, обструкции дыхательных путей, асфиксии при рождении, врожденных пороков развития и др. В клинической практике респираторные нарушения представлены гетерогенной группой заболеваний (респираторным дистресс-синдромом (РДС), пневмонией, транзиторным тахипноэ, персистирующей легочной гипертензией или их сочетанием), часто требующими перевода в отделение реанимации и потребности

в инвазивных и дорогостоящих методах оказания медицинской помощи. В метаанализе Li Y. и соавт. (2019) показано, что непосредственно СД у матери был связан с повышенным риском неонатального РДС [6]. Риск формирования РДС составил 2,66 (95 % ДИ 2,06–3,44) при прегестационных формах СД и 1,57 (95 % ДИ 1,28–1,93) при ГСД. В крупном ретроспективном исследовании установлено, что дети со сроком гестации более 34 недель статистически чаще имели проявления РДС и потребность в респираторной поддержке по сравнению с детьми аналогичного гестационного возраста от недиабетических беременностей [7]. Гипогликемия у таких детей часто протекает бессимптомно, однако могут отмечаться тремор, гипотония, беспокойство, сердечная недостаточность, тахипноэ или апноэ [8]. Последние два симптома имитируют усугубление респираторной ситуации.

Транзиторное тахипноэ новорожденных (ТТН) – дыхательное расстройство, характерное для детей, рожденных путем операции кесарева сечения. ТТН представляет собой наиболее распространенную причину респираторного дистресса у доношенных и нередко требует госпитализации в отделение интенсивной терапии новорожденных и респираторной поддержки [1, 9, 10]. В патогенезе данного состояния существенная роль отводится отсутствию катехоламинового всплеска. Kawakita T. и соавт. (2017) показано, что диабет у матери ассоциирован с повышенным риском респираторной заболеваемости ТТН независимо от срока родов. Риски значимо выше у доношенных как при прегестационном, так и при ГСД (ОР 2,2 (95 % ДИ 1,9–2,6) и ОР 1,5 (95 % ДИ 1,3–1,6) соответственно) [7]. В реальной клинической практике ТТН у детей от матерей с СД часто сочетается с перинатальными инфекциями или пневмонией.

Врожденная пневмония констатирует воспалительный процесс в легочной ткани, сформировавшийся в легких до рождения или в течение первых трех суток после. Поражение легких может быть основным заболеванием или частью генерализованного инфекционного процесса. Среди predisполагающих факторов развития врожденной пневмонии признаны отягощенный акушерско-гинекологический анамнез матери, наличие значимо чаще встречающихся у женщин с СД очагов хронической инфекции, инфекционных заболеваний во время гестации, осложненного течения беременности [5, 11]. Пристальное внимание уделяется изменениям лейкоцитарной формулы и провоспалительным биомаркерам. Установлена связь между гипергликемией матери и воспалением плаценты, которое

приводит к повышенному риску воспалительных заболеваний после рождения [12].

Учитывая неблагоприятное влияние прегестационного диабета у матери на перинатальные исходы, существует необходимость в разработке доступных моделей прогнозирования тяжелых респираторных нарушений у детей, рожденных женщинами с СД.

Цель исследования – разработать и валидировать прогностическую модель определения вероятности развития тяжелых респираторных нарушений у детей, рожденных матерями с сахарным диабетом 1 типа.

Материалы и методы исследования

Проспективное одноцентровое исследование проведено в Республиканском научно-практическом центре «Мать и дитя» и включало группу из 136 доношенных детей, получавших лечение в ГУ «РНПЦ «Мать и дитя» в 2018–2020 годы. Основную группу составил 101 младенец, рожденный матерями с прегравидарным сахарным диабетом 1 типа. Основная группа разделена на группу 1 (Гр1, n=45) – дети с тяжелыми респираторными нарушениями, потребовавшими оказания медицинской помощи в условиях отделения интенсивной терапии и реанимации, группу 2 (Гр2, группа сравнения, n=56) – новорожденные без значимых признаков респираторной компрометации. Основными причинами ДН пациентов являлись врожденная пневмония, РДС, ТТН или их сочетание. Случаев сепсиса не было. Группы были сопоставимы по полу, массе и длине тела, что отражено в **таблице 1**.

Исследование одобрено и утверждено на заседании комитета по этике при Республиканском научно-практическом центре «Мать и дитя». На обследованных новорожденных получены информированные согласия законных представителей.

Контроль корректной работы модели проведен на экзаменационной выборке, представленной 35

детьми неонатального периода, рожденными женщинами с СД1. Новорожденные экзаменационной выборки сопоставимы по полу, гестационному возрасту, антропометрическому статусу с основной группой. Осложненное течение раннего неонатального периода с тяжелыми респираторными нарушениями отмечалось у 15 (42,9 %) младенцев.

Для расчета производных антропометрических показателей и оценки физического развития новорожденных использовали программу Intergrowth-21st. Лабораторный метод исследования гематологических показателей периферической крови новорожденных детей при рождении включал определение прямых и расчет интегральных гематологических индексов, применявшихся для оценки неспецифической иммунологической реактивности. Индекс иммунологической реактивности (ИИР) определяли как соотношение суммы относительного числа лимфоцитов и эозинофилов к процентному количеству моноцитов. Индекс сдвига лейкоцитов (ИСЛ) рассчитывали как отношение суммы эозинофилов, базофилов и нейтрофилов к сумме моноцитов и лимфоцитов. Уровни адипокинов и витамина Д (25(OH)D) в сыворотке крови женщин и пуповинной крови детей определяли иммуноферментным методом в соответствии с инструкциями по применению, прилагаемыми производителями наборов реагентов.

Статистическую обработку данных выполняли с помощью пакета программ Statistica 10, Microsoft Excel, SPSS 26 с предварительной проверкой соответствия рассматриваемых переменных на соответствие распределению Гаусса. При отличном от нормального распределении величин рассчитывали медиану (Me) и интерквартильный размах (25–75 %), критерий Манна-Уитни (U). Качественные показатели представлены в виде абсолютного значения и доли (n (%)). Для определения различий качественных величин использовался метод хи-квадрат Пирсона (χ^2) или точный критерий Фишера (F). Для оценки влияния факто-

Таблица 1. Характеристика новорожденных обследованных групп

Показатель	Все, n=101	Группа 1, n=45	Группа 2, n=56	Статистическая значимость различий
Пол, абс. ч. (%)				
женский	40 (39,6)	20 (44,4)	20 (35,7)	$\chi^2=0,795$, p=0,373
мужской	61 (60,4)	25 (55,6)	36 (64,3)	
Масса тела, г	3790 (3450–4160)	3860 (3440–4340)	3745 (3450–4000)	U=1097,5, p=0,268
Длина тела, см	53,0 (52,0–55,0)	53,0 (52,0–55,0)	53,0 (52,0–54,0)	U=1153,0, p=0,467
Окружность головы (ОГ), см	35,0 (35,0–36,0)	35,0 (35,0–36,0)	35,0 (35,0–36,0)	U=1213,5, p=0,753
Окружность груди (ОГр), см	35,0 (34,0–36,0)	35,0 (34,0–36,0)	35,0 (34,0–35,0)	U=1136,5, p=0,401
Разница ОГ и ОГр, см	1,0 (0,0–1,0)	0,0 (-1,0–1,0)	1,0 (0,0–1,0)	U=1060,0, p=0,173

ров рассчитывали отношение шансов (ОШ) с доверительным прогностической модели осуществляли с помощью метода логистической регрессии [14]. Использовали метод пошагового включения предикторов, который ранжирует признаки в соответствии с их вкладом в модель, допустимый уровень значимости для коэффициентов модели 0,05. Качество модели оценивали с помощью метода валидации на экзаменационной выборке, прогностическую значимость - с помощью ROC-кривой с определением AUC (площади под кривой), чувствительности, специфичности и прогностической ценности положительного результата (ПЦПР). Различия в группах считали достоверными при вероятности безошибочного прогноза 95,5 % ($p < 0,05$) [13].

Результаты и их обсуждение

Средний возраст матерей новорожденных Гр1 составил 27,0 (25,0–30,0) лет, возраст женщин Гр2 –

29,0 (26,0–33,0) года, что представлено в **таблице 2**. Группы были сопоставимы с учетом класса, стажа СД1, способа инсулинотерапии, потребности в инсулинах накануне родов у матерей ($p > 0,05$). Уровни гликированного гемоглобина (HbA1c), прегравидарная масса тела и масса тела накануне родов, гестационная прибавка, паритет беременности, способ родоразрешения также не имели значимых различий. У матерей Гр1 значимо чаще отмечалась анемия беременных ($p = 0,014$), был меньше срок родоразрешения ($p = 0,001$), выше частота экстренного кесарева сечения ($p = 0,005$). При анализе лабораторных показателей женщин выявлены статистически значимые различия в исследуемых группах по уровню глюкозы в родах ($p = 0,033$).

Оценка по шкале Апгар на 1-й минуте жизни составила в Гр1 8,0 (8,0–8,0), в Гр2 – 8,0 (8,0–8,0) баллов ($U = 1008,0$, $p = 0,086$), на 5-й минуте была статистически значимо ниже в Гр1 (7,0 (5,0–8,0) против 8,0 (8,0–8,0) баллов в Гр2, $U = 556,5$, $p < 0,001$). У младенцев Гр1 чаще отмечались симптомы ДН,

Таблица 2. Характеристика состояния здоровья, течения беременности, родов и некоторых результатов лабораторного обследования матерей новорожденных обследованных групп

Показатель	Все n=101	Группа 1, n=45	Группа 2, n=56	Статистическая значимость различий
Возраст матери, лет	28,0 (26,0–32,0)	27,0 (25,0–30,0)	29,0 (26,0–33,0)	$U = 970,0$, $p = 0,048$
Прегравидарная МТ, кг	66,0 (60,0–73,6)	67,0 (60,0–71,0)	66,0 (60,5–77,0)	$U = 1179,0$, $p = 0,582$
Рост, м	1,66 (1,60–1,70)	1,65 (1,60–1,70)	1,68 (1,60–1,70)	$U = 1121,5$, $p = 0,346$
Прегравидарный ИМТ, кг/м ²	24,6 (22,6–26,5)	24,5 (22,6–25,9)	25,0 (22,8–26,9)	$U = 1170,0$, $p = 0,541$
Прибавка МТ за беременность, кг	12,0 (9,0–16,0)	13,0 (10,0–15,0)	12,0 (7,8–17,0)	$U = 1147,5$, $p = 0,444$
МТ накануне родов, кг	79,5 (72,0–87,6)	79,0 (74,0–85,0)	81,0 (71,0–89,5)	$U = 1199,0$, $p = 0,679$
Стаж СД, лет	13,0 (8,0–17,0)	14,0 (8,0–18,0)	13,0 (7,0–17,0)	$U = 1116,5$, $p = 0,329$
Возраст дебюта СД1, лет	15,0 (10,0–22,0)	12,0 (9,0–18,0)	15,5 (12,0–23,0)	$U = 893,0$, $p = 0,012$
Помповая инсулинотерапия, абс. ч. (%)	15 (14,9)	7 (15,9)	8 (14,6)	$\chi^2 = 0,035$, $p = 0,851$
Доза инсулина накануне родов, МЕ/кг	0,80 (0,67–0,90)	0,80 (0,70–0,90)	0,80 (0,63–0,97)	$U = 1249,0$, $p = 0,943$
Беременность по счету	2,0 (1,0–2,0)	2,0 (1,0–2,0)	2,0 (1,0–2,5)	$U = 1025,0$, $p = 0,109$
Кольпит, абс. ч. (%)	30 (29,7)	17 (37,8)	13 (23,2)	$\chi^2 = 2,53$, $p = 0,111$
Плацентарная недостаточность, абс. ч., %	22 (21,8)	12 (26,7)	10 (17,9)	$\chi^2 = 1,137$, $p = 0,286$
Гипертензивные расстройства во время беременности, абс. ч. (%)	27 (26,7)	12 (26,7)	15 (26,8)	$\chi^2 = 0,002$, $p = 0,989$
Анемия беременных, абс. ч. (%)	30 (29,7)	19 (42,2)	11 (19,6)	$\chi^2 = 6,09$, $p = 0,014$
Роды по счету	1,0 (1,0–2,0)	1,0 (1,0–2,0)	1,0 (1,0–2,0)	$U = 1238,5$, $p = 0,886$
Срок гестации, дни	266 (263–270)	263 (259–266)	266 (263–270)	$U = 760,0$, $p = 0,001$
Операция кесарева сечения, абс. ч. (%)	91 (90,1)	40 (88,9)	51 (91,1)	$\chi^2 = 0,133$, $p = 0,715$
Операция экстренного кесарева сечения, абс. ч. (%)	19 (18,8)	14 (35,0)	5 (9,8)	$\chi^2 = 8,04$, $p = 0,005$
НВА1с в 1-м триместре, %	6,4 (5,8–7,0)	6,5 (5,8–7,0)	6,2 (5,8–7,0)	$U = 1026,0$, $p = 0,647$
НВА1с в 3-м триместре, %	6,6 (6,1–7,3)	6,8 (6,1–7,5)	6,6 (6,0–7,2)	$U = 1025,0$, $p = 0,309$
Средний уровень НВА1с				
более 6,5%	66 (65,3)	32 (71,1)	34 (61,8)	$\chi^2 = 0,952$, $p = 0,329$
менее 6,5%	35 (34,7)	13 (28,9)	22 (38,2)	
Глюкоза в 1-м триместре, ммоль/л	5,5 (4,4–7,2)	5,6 (4,9–8,8)	5,0 (4,3–6,2)	$U = 627,0$, $p = 0,056$
Глюкоза в 3-м триместре, ммоль/л	5,5 (4,4–7,0)	5,7 (4,9–7,2)	5,2 (4,3–7,0)	$U = 879,0$, $p = 0,349$
Глюкоза в родах, ммоль/л	5,5 (4,3–7,4)	5,8 (4,8–7,9)	5,1 (4,2–7,0)	$U = 823,5$, $p = 0,033$
25 (ОН) D, нг/мл	12,8 (9,4–16,7)	11,9 (9,4–16,2)	12,8 (9,4–18,6)	$U = 822,5$, $p = 0,565$
Лептин, нг/мл	9,0 (6,0–19,0)	10,0 (5,0–17,0)	9,0 (6,0–20,0)	$U = 780,0$, $p = 0,694$

составив 88,9% в Гр1 против 55,4% в Гр2 ($\chi^2=13,44$, $p<0,001$). Производные антропометрические данные, гематологические и метаболические параметры детей при рождении отражены в **таблице 3**. У младенцев Гр1 были статистически значимо выше процентиля МТ ($p=0,026$), z-score МТ $p=0,030$)

2,22–18,78), $p=0,001$). Другие анализируемые факторы (гестационный возраст, z-score МТ и содержание гемоглобина при рождении, ИИР, ИСЛ) – количественные, поэтому ОШ отражает не отношение между некоторыми группами, а отношение прогнозов при изменении значения фактора на

Таблица 3. Производные антропометрические данные, гематологические показатели и параметры метаболического статуса новорожденных исследуемых групп при рождении

Показатель	Все, n=101	Группа 1, n=45	Группа 2, n=56	Статистическая значимость различий
Процентили МТ	93,9 (84,1–99,6)	97,6 (86,7–99,7)	88,6 (81,4–98,2)	U=934,5, $p=0,026$
z-score МТ	1,55 (1,01–2,61)	1,98 (1,11–2,78)	1,21 (0,89–2,09)	U=941,5, $p=0,030$
Процентили ДТ	99,7 (97,8–99,9)	99,7 (99,3–100,0)	99,3 (96,6–99,9)	U=1018,0, $p=0,099$
z-score ДТ	2,78 (2,01–3,17)	2,78 (2,46–3,56)	2,44 (1,84–3,09)	U=1019,0, $p=0,100$
ИМТ, кг/м ²	13,3 (12,4–14,3)	13,4 (12,4–14,4)	13,3 (12,4–14,0)	U=1122,0, $p=0,352$
Глюкоза, ммоль/л	4,0 (3,3–5,4)	4,1 (2,6–6,9)	4,0 (3,3–5,2)	U=705,0, $p=0,881$
Эритроциты, $\times 10^{12}/л$	5,5 (5,2–6,1)	5,4 (5,0–5,9)	5,6 (5,2–6,2)	U=1036,5, $p=0,128$
Гемоглобин, г/л	207 (194–224)	201 (188–215)	210 (197–228)	U=915,5, $p=0,019$
Гематокрит, %	58,0 (54,1–65,6)	56,6 (52,5–61,4)	59,0 (54,9–66,5)	U=980,0, $p=0,056$
Лейкоциты, $\times 10^9/л$	21,0 (16,7–25,7)	17,6 (14,0–22,4)	23,8 (19,5–27,9)	U=664,0, $p<0,001$
Палочкоядерные нейтрофилы, %	7,0 (5,0–10,0)	6,0 (4,0–9,0)	8,0 (6,0–11,0)	U=912,0, $p=0,024$
Сегментоядерные нейтрофилы, %	51,0 (44,0–57,0)	46,0 (40,0–52,0)	53,0 (48,0–59,5)	U=816,5, $p=0,002$
ИИР	3,2 (2,0–4,8)	3,5 (2,6–5,2)	2,8 (1,8–4,4)	U=1031,5, $p=0,119$
ИСЛ	1,6 (1,2–2,1)	1,3 (1,1–1,7)	1,9 (1,4–2,4)	U=761,5, $p=0,001$
25 (ОН)D, нг/мл	12,2 (9,2–16,5)	11,7 (9,1–13,5)	14,2 (9,3–18,8)	U=853,5, $p=0,164$
Лептин, нг/мл	15,0 (7,5–37,0)	22,0 (12,0–54,5)	12,0 (6,0–24,0)	U=598,0, $p=0,014$

и уровни лептина ($p=0,014$), ниже содержание гемоглобина ($p=0,019$), лейкоцитов ($p<0,001$), нейтрофилов и ИСЛ ($p=0,001$).

В **таблице 4** приведены параметры логистической регрессии для факторов, имеющих максимальную статистическую значимость влияния на вероятность развития респираторных нарушений у доношенных детей от матерей с СД1. Среди дихотомических факторов статистически значимыми были анемия беременных (ОШ 2,99 (95% ДИ 1,23–7,25), $p=0,015$); экстренное кесарево сечение (ОШ 4,61 (95% ДИ 1,51–14,04), $p=0,010$), дыхательная недостаточность (ОШ 6,45 (95% ДИ

единицу (например, гестационный возраст – на день). Наши данные о роли интегральных гематологических индексов согласуются с результатами ранее проведенных исследований о возможности использования ИИР в качестве маркера нарушений неонатальной адаптации [14]. В исследовании F. Bolat и соавторов (2021) показано, что ширина распределения эритроцитов (RDW) и отношения нейтрофилов к лимфоцитам (NLR) при рождении могут быть использованы в качестве биомаркеров для отличия пациентов с ТТН от здоровых новорожденных и для прогнозирования тяжести ТТН [15].

Таблица 4. Прогностическая значимость факторов риска, определяющих тяжесть течения респираторных нарушений у доношенных детей, рожденных матерями с СД 1 типа

Фактор	ОШ	95% ДИ ОШ	Статистическая значимость различий
Гестационный возраст, дней	0,86	0,78–0,94	$p=0,002$
Анемия беременной	2,99	1,23–7,25	$p=0,015$
Экстренное кесарево сечение	4,61	1,51–14,04	$p=0,007$
Z-score МТ	1,51	1,04–2,19	$p=0,030$
Дыхательная недостаточность	6,45	2,22–18,78	$p=0,001$
Гемоглобин при рождении, г/л	0,98	0,96–0,99	$p=0,021$
ИИР	1,05	0,94–1,16	$p=0,406$
ИСЛ	0,51	0,30–0,87	$p=0,012$

Математическая модель определения вероятности тяжелых респираторных нарушений у доношенных детей от матерей с СД 1 типа разработана на основе мультивариантной логистической регрессии. В качестве предикторов для математической модели рассматривались все выявленные факторы риска в разных сочетаниях. Поскольку ряд факторов были количественными показателями, имеющими непропорциональное влияние на вероятность прогнозируемого события, они были преобразованы в дихотомические показатели, что отражено в **таблице 5**. Категоризация переменных произведена по методу “*cut point*” [14], основанному на поиске максимума отношения шансов в точке разделения положительного и негативного прогнозов.

Вероятность развития тяжелых респираторных нарушений у доношенных детей от матерей с СД 1 типа можно вычислить по формуле:

$$p = e^{(-4,094 + 1,810X_1 + 1,738X_2 + 2,219X_3 + 1,943X_4)} / (1 + e^{(-4,094 + 1,810X_1 + 1,738X_2 + 2,219X_3 + 1,943X_4)}),$$

где p – интегрированный результат регрессионного вычисления комбинации значений определяемых показателей;

e ($\approx 2,718$) – основание натурального логарифма;

X_1 – гестационный возраст ребенка менее 264 дн.;

X_2 – экстренное кесарево сечение у матери;

X_3 – дыхательная недостаточность;

X_4 – ИИР более 2,8;

числа перед значениями переменных X_1 – X_4 – коэффициенты логистической регрессии.

Таблица 5. Категоризация факторов, ассоциированных с вероятностью тяжелых респираторных нарушений у доношенных детей от матерей с СД 1 типа

Фактор	ОШ	95% ДИ ОШ	Статистическая значимость различий
Гестационный возраст < 264 дней	4,158	1,804–9,582	0,001
Z-score МТ	3,052	1,328–7,018	0,009
Гемоглобин менее 202 г/л	2,398	1,060–5,425	0,036
ИИР более 2,8	2,378	1,047–5,402	0,038
ИСЛ менее 1,4	4,468	1,913–10,433	0,001

В результате проведенного многофакторного анализа установлены наиболее значимые перинатальные факторы. Предикторами тяжести состояния и госпитализации в отделение реанимации пациентов, рожденных матерями с СД1, по нашим данным, можно считать следующие факторы: гестационный возраст менее 264 дней, родоразрешение путем экстренного кесарева сечения, дыхательная недостаточность, величину индекса иммунологической реактивности более 2,8).

Разработанная математическая модель (**табл. 6**) имеет следующие характеристики: $-2LL = 95,569$, $R^2 = 0,466$, $\chi^2 = 43,246$, $p < 0,0001$.

На **рисунке 1** представлена ROC-кривая диагностических характеристик для разработанной математической модели. Полученной ROC-кривой соответствовало значение AUC, равное $0,841 \pm 0,040$ (95% ДИ 0,762–0,919), что свидетельствует об очень хорошем качестве математической модели [14]. Полученная модель статистически значима ($p < 0,001$). Пороговое значение вероятности p определялось для случая наименьшей разности между чувствительностью и специфичностью, и для нашей модели оно составило 0,467. Сочетанная тяжелая респираторная заболеваемость у детей от матерей с СД1 может прогнозироваться при

Таблица 6. Переменные в уравнении модели определения вероятности развития тяжелых респираторных нарушений у доношенных детей от матерей с СД 1 типа

Показатель	Параметры многофакторной модели		
	B	Exp (B) (95% ДИ)	P-уровень
Гестационный возраст менее 264 дней	1,810	6,111 (2,039–18,312)	0,001
Экстренное кесарево сечение	1,738	5,687 (1,373–23,545)	0,016
Дыхательная недостаточность	2,219	9,202 (2,621–32,035)	0,001
ИИР более 2,8	1,943	6,977 (2,202–22,105)	0,001
Константа	-4,094	0,017	<0,001

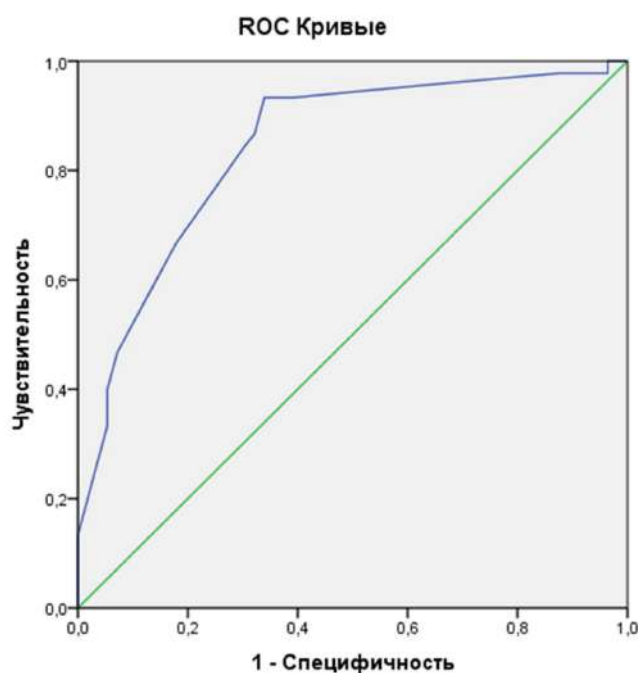


Рисунок 1. ROC-анализ качества разработанной математической модели

значении показателя выше величины или равном с чувствительностью 93,3%, специфичностью 66,1%. Прогностическая точность разработанной математической модели составила 84,1% (95% ДИ 76,2-91,9).

Приведенный выше метод точного расчета вероятности тяжелого течения респираторных нарушений применять неудобно, поэтому для использования в клинической практике нами разработана классификационная схема, в соответствии с которой факторам, с учетом их вклада в вероятность формирования тяжелых респираторных нарушений, присваиваются баллы, которые затем суммируются, а полученный результат сравнивается с пороговым значением. В **таблице 7** представлены значения баллов и пороговое значение их суммы для разработанной классификации.

По данной классификационной схеме получено 42 истинно-положительных результата (ИП), 37 - истинно-отрицательных (ИО), 19 - ложноположительных (ЛП), 3 - ложноотрицательных (ЛО).

Соответственно, классификационная схема обеспечивает чувствительность 93,3 %, специфичность 66,1 %, ПЗПР 68,9 %, точность 77,4 %.

Работоспособность разработанной классификационной схемы проверяли на экзаменационной выборке, включавшей 35 новорожденных от матерей с СД1. Валидизация классификации дала следующие значения: количество ИП результатов составило 15, ИО – 12, ЛП – 7, ЛО – 1. Таким образом, из 35 обследованных прогноз для 27 (77,1 %) был предсказан верно. Чувствительность – 93,8 %, специфичность – 65,0 %, ПЗПР 68,2 %. Можно заключить, что разработанные модель и классификационная схема на ее основе устойчиво работают на экзаменационной выборке.

Таким образом, тяжесть состояния детей, рожденных матерями с СД, характеристика респираторных нарушений в раннем неонатальном периоде определяются особенностями течения беременности, способом родоразрешения женщин, характером метаболических расстройств и зрелостью иммунологической реактивности новорожденного. Необходимы дальнейшие исследования для выявления оптимальных способов и сроков родоразрешения у женщин со сроком гестации 37 недель и более, влияния степени компенсации СД и способов инсулинотерапии на созревание легких, установления ранних перинатальных предикторов реализации тяжелой сочетанной респираторной патологии.

Выводы

1. Доношенные пациенты, рожденные матерями с СД 1 типа, составляют группу высокого риска по развитию дыхательных нарушений, требующих респираторной поддержки и госпитализации в отделение реанимации и интенсивной терапии. По результатам монофакторного регрессионного анализа предикторами тяжести состояния при респираторных нарушениях новорожденных от матерей с СД1 является комбинация факторов: анемия беременных, родоразрешение путем экстренного кесарева сечения, гестационный возраст и z-score массы тела, признаки дыхательной недо-

Таблица 7. Классификационная схема

Фактор	Балл	Пороговое значение суммы баллов
Гестационный возраст менее 264 дней	4	$\Sigma \geq 8$
Экстренное кесарево сечение	3	
Дыхательная недостаточность	5	
ИИР более 2,8	4	

статочности при рождении, уровень гемоглобина и значение ИСЛ в общем анализе крови.

2. Факторами, идентифицированными для вероятности диагностики тяжелых респираторных нарушений при многофакторном регрессионном анализе, были гестационный возраст менее 264 дней, экстренное кесарево сечение, дыхательная недостаточность при рождении, величина ИИР более 2,8. Комплексная оценка совокупности перинатальных предикторов обеспечивает точность прогнозирования. Диагностическая точность разработанной мультивариантной математической модели составила 84,1% (95% ДИ 76,2–91,9).

3. Разработанная классификационная схема посредством подсчета баллов 4 факторов, с пороговым значением суммы баллов 8 и более позволяет с высокой чувствительностью (93,3%) и точностью (77,4%), доказанной эффективностью использования при внешней валидации прогнозировать тяжелое течение респираторных нарушений у доношенных детей от женщин с СД 1 типа, что обосновывает целесообразность ее использования в учреждениях здравоохранения всех технологических уровней оказания акушерско-гинекологической и перинатальной помощи в Республике Беларусь.

Список литературы

1. IDF Diabetes Atlas: estimation of global and regional gestational diabetes mellitus prevalence for 2021 by International Association of Diabetes in Pregnancy Study Group's Criteria//Diabetes Res. Clin. Pract. – 2022. – Vol. 183. – Art. 109050.
2. Diabetes and pregnancy/D.S. Feig [et al.]//Can. J. Diabetes. – 2018. – Vol. 42, Suppl. 1. – P. S255–282.
3. Здоровье новорожденных от матерей с гестационным сахарным диабетом / О.В. Папышева [и др.]//Доктор.Ру. – 2019. – № 7 (162). – С. 12–18.
4. Alexander, L.D. Predictors of large-for-gestational-age birthweight among pregnant women with type 1 and type 2 diabetes: a retrospective cohort study/L.D. Alexander, G. Tomlinson, D.S. Feig//Can. J. Diabetes. – 2019. – Vol. 43, № 8. – P. 560–566.
5. Прилуцкая, В.А. Респираторные нарушения у детей, рожденных матерями с сахарным диабетом / В.А. Прилуцкая, А.И. Шевцова //Репродуктивное здоровье. Восточная Европа. – 2021. – Т. 11, № 2. – С. 227–236.
6. Li, Y. Maternal diabetes mellitus and risk of neonatal respiratory distress syndrome: a meta-analysis / Y. Li, W. Wang, D. Zhang // Acta Diabetol. – 2019. – Vol. 56. – P. 729–740.
7. Increased neonatal respiratory morbidity associated with gestational and pregestational diabetes: A retrospective study / T. Kawakita [et al.]// Am. J. Perinatol. – 2017. – Vol. 34, № 11. – P. 1160–1168.
8. Neonatal hypoglycemia in diabetic mothers: a systematic review / B.T. Alemu [et al.] // Curr. Pediatr. Res. – 2017. – Vol. 21, № 1. – P. 42–53.
9. Шестак, Е.В. Транзиторное тахипноэ новорожденного: патогенез, диагностика и лечение / Е.В. Шестак, О.П. Ковтун // Вопросы современной педиатрии. – 2022. – Т. 21, № 1. – С. 11–18.
10. Recent advances in pathophysiology and management of transient tachypnea of newborn / Z. Alhassen [et al.]//J. Perinatol. – 2021. – Vol. 41, № 1. – P. 6–16.
11. Edwards, M.O. Respiratory distress of the term newborn infant / M.O. Edwards, S.J. Kotecha, S. Kotecha // Paediatr Respir Rev. – 2013. – Vol. 14, № 1. – P. 29–37.
12. Gestational diabetes induces placental genes for chronic stress and inflammatory pathways / T. Radaelli [et al.]// Diabetes. – 2003. – Vol. 52, № 12. – P. 2951–2958.
13. Петри, А. Наглядная медицинская статистика: учеб. пособие / А. Петри, К. Сэбин; пер. с англ. под ред. В.П. Леонова. – 3-е изд., перераб. и доп. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2019. – 216 с.
14. Индекс иммунологической реактивности – маркер нарушений постнатальной адаптации маловесных к сроку гестации новорожденных / А.В. Сукало [и др.] // Актуальные проблемы медицины: материалы ежегодной итоговой научно-практ. конференции / Отв. ред. В.А. Снежицкий – Гродно: ГрГМУ, 2017. – С. 882–887.
15. Simple Hematological Markers in Predicting the Severity of Transient Tachypnea of Newborn: New Wine in Old Bottles / F. Bolat [et al.]//J. Trop. Pediatr. – 2021. – Vol. 67, Iss. 6. – Art. fma100.

КАЧЕСТВО ЖИЗНИ И УРОВЕНЬ КОНТРОЛЯ У ДЕТЕЙ С БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМОЙ

Е.С. Минина, В.И. Новикова

УО «Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет»

Реферат

Цель. Оценить уровень контроля бронхиальной астмы (БА) и качество жизни пациентов с данным заболеванием, установить возможные факторы риска, способствующие манифестации различных фенотипов БА и возникновению обострений.

Материалы и методы. Группа исследования включала 86 детей в возрасте 7-16 лет с аллергической (n=50) и смешанной (n=36) формами БА. Проведена оценка контроля БА с использованием опросника Asthma Control Test (ACT) и качества жизни (КЖ) по результатам опросника PedsQL (Pediatric Quality of Life Inventory), анализ факторов риска БА.

Результаты. При сравнении уровней КЖ детей с контролируемым и неконтролируемым течением БА по данным ACT-теста были выявлены статистически значимо более высокие показатели по общему баллу ($p=0,002$) и баллам по шкалам «физическое функционирование» ($p=0,003$) и «ролевое функционирование – жизнь в школе» ($p=0,004$) в подгруппе детей с контролируемой БА. Было установлено большое количество факторов риска, в том числе, наличие условий, способствующих воздействию причинно-значимых аллергенов, выявленных при проведении аллергологического обследования.

Заключение. Проведенный в ходе выполнения исследования анализ показывает более низкие показатели КЖ у пациентов с неконтролируемым течением БА по данным ACT-теста, при этом ухудшение КЖ происходит за счет снижения физического компонента и успеваемости в школе, при оценке факторов риска отмечено большое их количество, что указывает на необходимость тщательного разъяснения пациентам и их родителям возможности проведения элиминационных мероприятий и создания условий «гипоаллергенный быт и диета».

Ключевые слова: бронхиальная астма, уровень контроля, качество жизни.

Quality of life and level of control in children with bronchial asthma

E.S. Minina, V.I. Novikova

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

Abstract

Objective. To assess the level of bronchial asthma (BA) control and the quality of life of patients with this disease, to identify possible risk factors that contribute to the manifestation of various BA phenotypes and exacerbations.

Methods. The study group included 86 children 7-16 y.o. with allergic (n=50) and mixed forms (n=36) of BA. Asthma control was assessed using Asthma Control Test (ACT), the quality of life (QL) based on the results of PedsQL (Pediatric Quality of Life Inventory), analysis of BA risk factors.

Results. When comparing the levels of QL in children with controlled and uncontrolled BA, according to ACT statistically significantly higher indicators were revealed in terms of the total score ($p=0,002$) and scores on the scales "physical functioning" ($p=0,003$) and "role functioning – life at school" ($p=0,004$) in the subgroup of children with controlled BA. A large number of risk factors have been identified including the presence of conditions conducive to exposure to causally significant allergens identified during allergic examination.

Conclusion. The analysis carried out during the study shows lower QL in patients with uncontrolled BA according to

Адреса для корреспонденции:

Е. С. Минина, тел. моб.: +375 (29) 330-40-20, e-mail: minina.e.s@mail.ru

ACT, while the deterioration of QL occurs due to a decrease in the physical component and school performance, while assessing risk factors noted a large number of them, which indicates the need for careful explanation to patients and their parents of the possibility of conducting elimination measures and creating "hypoallergenic life and diet" conditions.

Key words: *bronchial asthma, control level, quality of life.*

Введение

Бронхиальная астма (БА) занимает одно из ведущих мест среди бронхолегочной патологии и остается актуальной проблемой на современном этапе [1]. Будучи хроническим заболеванием, БА оказывает влияние на качество жизни (КЖ) пациентов, воздействуя на физический, психический и социальный компоненты [2, 3].

Цель лечения БА – это достижение контроля над заболеванием [4]. Хорошо контролируемая БА характеризуется низкой частотой обострений и хорошим КЖ пациентов, полностью контролируемая БА позволяет пациентам жить без симптомов заболевания, к чему и должен стремиться практикующий врач [4, 5]. Использование современных международных рекомендаций по базисной терапии БА позволяет добиваться хороших результатов по контролю над болезнью [6, 7].

По данным международных рекомендаций Global Initiative for Asthma (GINA) [8] факторы риска манифестации и проявления симптомов БА можно разделить на эндогенные (генетические факторы, ожирение, половая принадлежность и др.) и экзогенные (аллергены жилища и окружающей среды, поллютанты, стресс, диета, микробиом, инфекционные заболевания и инфицирование, воздействие табачного дыма и др.). Важное значение в достижении контроля имеют приверженность пациентов к лечению, правильная техника ингаляций, адекватное персонализированное лечение и оценка контроля [9, 10].

Цель исследования – оценить уровень контроля БА и качество жизни пациентов с данным заболеванием, установить возможные факторы риска, способствующие манифестации различных фенотипов БА и возникновению обострений.

Материалы и методы

Дизайн исследования

Было выполнено одноцентровое открытое проспективное исследование на базе аллергологического отделения УЗ «Витебский областной детский клинический центр» (одобрено этическим комитетом УО «Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет»).

Группа исследования

В ходе проведенного исследования была сформирована группа из 86 детей 7-16 лет ($11,2 \pm 2,7$ лет) с установленным диагнозом аллергической ($n=50$) и смешанной ($n=36$) форм БА (преимущественно персистирующая БА легкой степени тяжести – 68,6%). Группа состояла из 57 мальчиков ($11,6 \pm 2,8$ лет) и 29 девочек ($10,4 \pm 2,3$ лет). Диагноз был выставлен согласно клиническому протоколу РБ по диагностике и лечению аллергических заболеваний 2014 г. и международным рекомендациям GINA 2022. Все дети находились на стационарном лечении, были обследованы клинически и лабораторно-инструментально. Базисное медикаментозное лечение БА получали 64 пациента: монотерапия ингаляционными глюкокортикостероидами или их комбинация с β_2 -агонистами длительного действия/антилейкотриеновыми препаратами ($n=47$), монотерапия антилейкотриеновыми препаратами ($n=17$).

Оценка функции внешнего дыхания

Была проведена спирометрия с использованием спирометра «МАС-1» на 2-й день пребывания в стационаре.

Оценка контроля БА по данным опросника Asthma Control Test (ACT)

При поступлении пациентов в стационар проводилась оценка уровня контроля БА за последние 4 недели с использованием опросника АСТ для детей 12 лет и старше (5 вопросов, максимальный балл – 25, <20 баллов – БА не контролируется) и для детей до 12 лет (7 вопросов, максимальный балл – 27, <20 баллов – БА не контролируется) [11]. Оценивали общий балл опросника и баллы по отдельным вопросам, которые отражали наличие симптомов БА и потребность в лекарственных средствах неотложной помощи: дети 12 лет и старше (№2 – затрудненное дыхание, №3 – ночные симптомы, №4 – использование β_2 -агонистов) и дети до 12 лет (№5 – дневные симптомы, №7 – ночные симптомы).

Оценка качества жизни детей с БА по данным опросника PedsQL (Pediatric Quality of Life Inventory)

При поступлении пациентов в стационар проводилась оценка КЖ за последний месяц с ис-

пользованием опросника PedsQL для детей (5-7, 8-12, 13-18 лет) и их родителей [12]. Данный опросник состоит из 4 шкал (23 вопроса): «физическое функционирование» (8 вопросов), «эмоциональное функционирование» (5 вопросов), «социальное функционирование» (5 вопросов), «ролевое функционирование – жизнь в школе» (5 вопросов). Расчет общего количества баллов и отдельно по каждой шкале проводился по 100-балльной системе (0 – 100, 1 – 75, 2 – 50, 3 – 25, 4 – 0 баллов), чем выше итоговый балл, тем лучше было КЖ пациента.

Статистическая обработка данных

Статистический анализ данных проводился с помощью программы Statistica 10.0. К количественным признакам, имеющим распределение, отличное от нормального, применяли непараметрические методы и использовали критерий Манна-Уитни (при сравнении 2-х независимых групп). Для анализа частот использовали критерий χ^2 Пирсона,

для определения меры связи – анализ ранговой корреляции Спирмена с уровнем статистической значимости (p) < 0,05.

Результаты и обсуждение

Группа исследования включала 86 пациентов детского возраста с аллергической и смешанной формами БА с сенсibilизацией к группам бытовых (домашняя и библиотечная пыль, перо подушки, микроклещи домашней пыли), эпидермальных (шерсть собаки, кошки, овцы и др.), пыльцевых (ольха, полынь, райграс и др.) и пищевых (хек, треска, овсяная крупа и др.) аллергенов. Наиболее часто из сопутствующей аллергопатологии в группе исследования встречался аллергический ринит (АР), помимо него также были пациенты с сопутствующим атопическим дерматитом (АД), аллергическим конъюнктивитом (АК), холодовой крапивницей (ХК) (табл. 1).

Таблица 1. Клиническая характеристика группы исследования

Показатель	Аллергическая форма БА (n=50)		Смешанная форма БА (n=36)	
	n	%	n	%
Половозрастной состав, M±SD	мужской пол = 32 женский пол = 18 11,3±3,0 лет		мужской пол = 25 женский пол = 11 11,1±2,3 лет	
Место жительства:				
- город	43/50	86,0%	30/36	83,3%
- село	2/50	4,0%	2/36	5,6%
- поселок	5/50	10,0%	4/36	11,1%
Степень тяжести и течение БА:				
- легкая интермиттирующая	10/50	20,0%	1/36	2,8%
- легкая персистирующая	35/50	70,0%	24/36	66,7%
- средняя персистирующая	5/50	10,0%	10/36	27,8%
- тяжелая персистирующая	-	-	1/36	2,8%
Стаж заболевания, M±SD	3,9±4,0 лет	3,9±4,0 лет	3,4±3,7 лет	3,4±3,7 лет
Выставленный диагноз БА в возрасте ≤ 5 лет	15/50	30,0%	10/36	27,8%
Сопутствующий АР	31/50	62,0%	21/36	58,3%
Другие сопутствующие аллергические заболевания (АД, АК, ХК)	7/50	14,0%	4/36	11,1%
Выявленная сенсibilизация к группе бытовых аллергенов при проведении КСП	45/50	90,0%	34/36	94,4%
Выявленная сенсibilизация к группе эпидермальных аллергенов при проведении КСП	20/50	40,0%	17/36	47,2%
Выявленная сенсibilизация к группе пыльцевых аллергенов при проведении КСП	6/50	12,0%	2/36	5,6%
Выявленная сенсibilизация к группе пищевых аллергенов при проведении КСП	7/50	14,0%	2/36	5,6%
Тип нарушений ФВД по данным спирометрии:				
- обструктивный	13/46	28,3%	12/35	34,3%
- рестриктивный	3/46	6,5%	-	-
- смешанный	3/46	6,5%	-	-
Неконтролируемое течение БА по данным АСТ-теста (<20 баллов)	8/50	16,0%	13/36	36,1%
Наличие дневных симптомов по данным АСТ-теста	32/50	64,0%	29/36	80,6%
Наличие ночных симптомов по данным АСТ-теста	13/50	26,0%	11/36	30,6%

При сравнении подгрупп пациентов с различными формами БА отмечалось более тяжелое течение заболевания ($\chi^2=5,84$, $p=0,016$) в подгруппе пациентов со смешанной формой БА.

Анализ результатов опроса с оценкой уровня контроля БА (АСТ-тест) и КЖ пациентов (PedsQL) показал отсутствие статистически значимых различий по баллам опросников в подгруппах БА (табл. 2, 3). При этом выявлено наличие большего количества детей с неконтролируемым течением заболевания по данным АСТ-теста ($\chi^2=4,59$, $p=0,032$) в подгруппе пациентов со смешанной формой БА.

При сравнении уровней КЖ детей с контролируемым и неконтролируемым течением БА по результатам АСТ-теста выявлены статистически значимо более высокие показатели по общему баллу и баллам по шкалам «физическое функционирование» и «ролевое функционирование – жизнь в школе» в подгруппе детей с контролируемой БА (табл. 4).

Проведенный корреляционный анализ выявил взаимосвязь общего балла опросника PedsQL с об-

щим баллом АСТ-теста у детей до 12 лет ($r=0,396$, $p=0,006$), у детей 12 лет и старше ($r=0,388$, $p=0,015$), вопросом №2 (наличие затрудненного дыхания) ($r=0,413$, $p=0,009$) в этой же возрастной группе; суммарного балла по шкале «физическое функционирование» опросника PedsQL с общим баллом АСТ-теста у детей до 12 лет ($r=0,352$, $p=0,015$), общим баллом ($r=0,579$, $p=0,0001$) и баллами по вопросу №2 ($r=0,478$, $p=0,002$) у детей 12 лет и старше.

В ходе выполнения исследования был проведен анализ эндогенных и экзогенных факторов риска, а также жилищно-бытовых условий, способствующих их действию в группе исследования (табл. 5). Было установлено большое количество факторов риска, в том числе, наличие условий, способствующих воздействию причинно-значимых аллергенов, выявленных при проведении аллергологического обследования. В подгруппе пациентов со смешанной БА статистически значимо было больше детей, у которых был риск наличия пассивного курения в местах их проживания ($\chi^2=4,58$, $p=0,032$).

Таблица 2. Уровень контроля БА в группе исследования по данным АСТ-теста, Ме [Q25; Q75]

Показатель	БА (n=86)	p
Общий балл у детей до 12 лет (n=47)	21,0 [20,0;23,0]	0,470
Балл «дневные симптомы» (вопрос №5)	4,0 [3,0;4,0]	0,410
Балл «ночные симптомы» (вопрос №7)	5,0 [4,0; 5,0]	0,355
Общий балл у детей 12 лет и старше (n=39)	22,0 [19,0; 24,0]	0,280
Балл «затрудненное дыхание» (вопрос №2)	5,0 [3,0; 5,0]	0,352
Балл «ночные симптомы» (вопрос №3)	5,0 [5,0; 5,0]	1,000
Балл «использование β_2 -агонистов» (вопрос №4)	5,0 [4,0; 5,0]	0,181

p – критерий Манна-Уитни (сравнение аллергической и смешанной форм БА).

Таблица 3. Уровень качества жизни пациентов в группе исследования по данным опросника PedsQL, Ме [Q25; Q75]

Показатель	БА (n=86)	p
Общий балл	1825,0 [1700,0; 2000,0]	0,542
Балл по шкале «физическое функционирование»	612,5 [550,0; 700,0]	0,462
Балл по шкале «эмоциональное функционирование»	450,0 [375,0; 500,0]	0,555
Балл по шкале «социальное функционирование»	500,0 [450,0; 500,0]	0,785
Балл по шкале «ролевое функционирование – жизнь в школе»	325,0 [275,0; 375,0]	0,252

p – критерий Манна-Уитни (сравнение аллергической и смешанной форм БА).

Таблица 4. Уровень качества жизни детей в подгруппах по результатам АСТ-теста, Ме [Q25; Q75]

Показатель	Контролируемое течение БА (общий балл АСТ-теста ≥ 20 баллов) (n=65)	Неконтролируемое течение БА (общий балл АСТ-теста < 20 баллов) (n=21)	P
Общий балл по опроснику PedsQL	1925,0 [1725,0; 2000,0]	1725,0 [1525,0; 1825,0]	0,002
Балл по шкале «физическое функционирование»	650,0 [575,0; 700,0]	550,0 [500,0; 600,0]	0,003
Балл по шкале «эмоциональное функционирование»	450,0 [375,0; 500,0]	450,0 [250,0; 475,0]	0,141
Балл по шкале «социальное функционирование»	500,0 [450,0; 500,0]	500,0 [500,0; 500,0]	0,785
Балл по шкале «ролевое функционирование – жизнь в школе»	350,0 [275,0; 400,0]	300,0 [250,0; 300,0]	0,004

p – критерий Манна-Уитни.

Таблица 5. Факторы риска БА и жилищно-бытовые условия, способствующие их действию в группе исследования

Показатель	Аллергическая форма БА (n=50)		Смешанная форма БА (n=36)	
	n	%	n	%
Отягощенная наследственность по аллергическим заболеваниям	39/50	78,0 %	25/36	69,4 %
(в т. ч. 1-я степень родства)	(31/50)	(62 %)	(20/36)	(55,6 %)
Отягощенная наследственность по БА	15/50	30,0 %	14/36	38,9 %
Отягощенная наследственность по другим аллергическим заболеваниям	30/50	60,0 %	19/36	52,8 %
Избыточная масса тела	6/50	12,0 %	5/36	13,9 %
Окна, выходящие на дорогу/промышленное предприятие	46/50	92,0 %	34/36	94,4 %
Наличие домашних животных	31/50	62,0 %	20/36	55,6 %
Наличие в месте проживания ковров	35/50	70,0 %	26/36	72,2 %
Наличие в месте проживания перьевых подушек	3/50	6,0 %	4/36	11,1 %
Наличие в месте проживания открытых книжных полок	36/50	72,0 %	27/36	75,0 %
Наличие в месте проживания растений в горшках с землей	42/50	84,0 %	32/36	88,9 %
(в т. ч. больше 10 штук)	(16/42)	(38,1 %)	(10/32)	(31,3 %)
Курящие члены семьи, проживающие с ребенком	17/45	37,8 %	20/32	62,5 %
Герпетические высыпания в течение года	13/50	26,0 %	10/36	27,8 %
Склонность к запорам (стул 1 раз в 3 дня и реже)	11/50	22,0 %	8/36	22,2 %

Заключение

Важнейшей задачей лечения пациентов с БА является достижение контроля над заболеванием, который, в свою очередь, влияет на КЖ пациентов. Мониторинг контроля и КЖ детей с БА путем анкетирования с использованием современных валидизированных опросников позволяет контролировать течение и корректировать при необходимости лечение данной группы пациентов.

Проведенный в ходе выполнения исследования анализ показывает более низкие показатели КЖ у пациентов с неконтролируемым течением БА по результатам АСТ-теста, при этом ухудшение КЖ происходит за счет снижения физического компонента (возникновение симптомов при беге, занятиях спортом, активных играх и других физических нагрузках) и успеваемости в школе (пропуски занятий из-за болезни и посещения врача, проблемы с успеваемостью, отмеченные самими пациентами). При оценке факторов риска, способствующих манифестации БА и возникновению обострений, отмечено большое их количество, что указывает на необходимость тщательного разъяснения пациентам и их родителям возможности проведения элиминационных мероприятий и создания условий «гипоаллергенный быт и диета».

Список литературы

- ВОЗ. Астма [Электронный ресурс] / ВОЗ: <https://www.who.int/ru/news-room/fact-sheets/detail/asthma>. – (Дата доступа: 22.07.2022.)
- The impact of asthma on quality of life and anxiety: a pilot study / G.J. Cunha [et al.] // J Asthma. – 2019. – 56 (6). – P. 680–685.
- Quality of life in at-risk school-aged children with asthma / S. Agrawal [et al.] // J Asthma. – 2021. – 58 (12). – P. 1680–1688.
- Global Strategy for Asthma Management and Prevention 2022 / [Электронный ресурс] Global initiative for asthma: <https://ginasthma.org/reports/>. – (Дата одоступа: 08.08.2022.)
- Минина, Е. С. Бронхиальная астма у детей: особенности лечения и реабилитации: монография / Е. С. Минина, В. И. Новикова; МО РБ, УО «Витебский гос. ордена Дружбы народов мед. ун-т». – Витебск: [ВГМУ], 2017. – 274 с.
- Advances in the aetiology, management, and prevention of acute asthma attacks in children / S. Saglani [et al.] // Lancet Child Adolesc Health. – 2019. – 3 (5). – P. 354–364.
- Avery, C. Updates to the Pediatrics Asthma Management Guidelines / C. Avery, E.M. Perrin, J.E. Lang // JAMA Pediatr. – 2021. – 175 (9). – P. 966–967.
- Global Strategy for Asthma Management and Prevention 2020. Appendix [Электронный ресурс] / Global initiative for asthma: <https://ginasthma.org/reports/>. – (Дата доступа: 12.08.2022.)
- Miller, R.L. Advances in asthma: New understandings of asthma's natural history, risk factors, underlying mechanisms, and clinical management / R.L. Miller, M.H. Grayson, K. Strothman // J Allergy Clin Immunol. – 2021. – 148 (6). – P. 1430–1441.
- Савельева, О.Н. Бронхиальная астма с частыми обострениями: факторы риска и меры профилактики / О.Н. Савельева // Практическая пульмонология. – 2016. – №3. – С. 11–18.
- Ciprandi, G. Asthma control test to identify uncontrolled asthma in pediatric clinical practice / G. Ciprandi, M. A. Tosca, I. Schiavetti // Adv Respir Med. – 2021 – 89 (4). – P. 474–476.
- The PedsQL 4.0: Reliability and validity of the Pediatric Quality of Life Inventory Version 4.0 Generic Core Scales in healthy and patient populations / J.W. Varni, [et al.] // Med. Care. – 2001. – Vol. 39. – P. 800–812

АНАЛИЗ ТЕЧЕНИЯ БЕРЕМЕННОСТИ, РОДОВ И РАННЕГО НЕОНАТАЛЬНОГО ПЕРИОДА ПРИ ВАРИКОЗНОМ РАСШИРЕНИИ ВЕН НИЖНИХ КОНЕЧНОСТЕЙ

Л. Ф. Можейко, Е. В. Тихонович

УО «Белорусский государственный медицинский университет»

Реферат

Цель исследования. Изучение клинических особенностей течения беременности, родов и раннего неонатального периода у женщин с варикозным расширением вен нижних конечностей, анализ структуры и частоты встречаемости акушерских и перинатальных осложнений.

Материалы и методы. Обследовано 190 беременных женщин в возрасте от 20 до 43 лет, родоразрешенных в УЗ «1-я городская клиническая больница» г. Минска. Основную группу составили 128 женщин с варикозным расширением вен нижних конечностей, в группу сравнения включены 62 беременные без варикозного расширения вен нижних конечностей. Проведен сравнительный анализ клинического течения беременности, родов и раннего неонатального периода, а также результатов гистологического исследования последов в исследуемых группах.

Результаты исследования. Течение беременности у женщин с варикозным расширением вен нижних конечностей ассоциировано с угрозой невынашивания – 24,2 % случаев ($p=0,03$), истмико-цервикальной недостаточностью – 16,4 % случаев ($p=0,005$), развитием плацентарной недостаточности – 32 % случаев ($p=0,04$). Варикозное расширение вен нижних конечностей предопределяет неблагоприятные исходы родов: частота встречаемости преждевременного разрыва плодных оболочек составила 25 % ($p=0,02$), аномалий родовой деятельности – 29,7 % ($p=0,02$); меконияльного окрашивания околоплодных вод – 11,7 % ($p=0,03$), кесарева сечения – 33,6 % ($p=0,04$). Частота асфиксий новорожденных в обеих группах была сопоставима – 8,6 % в 4,8 % случаев в основной и группе сравнения соответственно ($p=0,27$), частота развития замедленного роста плода в основной группе составила 7,03 % ($p=0,026$). Стромально-сосудистые изменения плаценты определялись в 35,9 % случаев в основной группе ($p=0,005$). Развитие задержки роста плода и плацентарной недостаточности в основной группе были ассоциированы с нарушениями дифференцировки ворсин ($R=0,547$, $p<0,01$), формированием ангиоматоза ворсин хориона ($R=0,58$, $p=0,01$) соответственно.

Заключение. Высокая частота осложнений течения беременности, родов и родоразрешения у женщин с варикозным расширением вен нижних конечностей подтверждает целесообразность усовершенствования профилактических и лечебных мероприятий у такого контингента беременных с целью снижения акушерских и перинатальных осложнений.

Ключевые слова: беременность, варикозное расширение вен нижних конечностей, осложнения родов, ранний неонатальный период, исследование плаценты.

Адреса для корреспонденции:

Л. Ф. Можейко, тел. моб.: +375 (29) 615-08-58, e-mail: lfmozheiko@gmail.com

Е. В. Тихонович, тел. моб.: +375 (44) 778-87-34, e-mail: eugenia.tihonovich@gmail.com

MATERNAL AND NEONATAL OUTCOMES ANALYSIS IN WOMEN WITH VARICOSE VEINS OF THE LOWER LIMBS

L. F. Mozhejko, E. V. Tsikhanovich

Educational Institution "Belarusian State Medical University"

Abstract

This study was conducted to evaluate maternal and neonatal complications and outcomes in the pregnancies of women with varicose disease as well as to investigate the pattern of histopathological lesions of the placentas.

Material and methods. Pregnancy outcomes in women with varicose disease (n=128) and healthy controls (n=62) were assessed.

Results. Such maternal outcomes as threatened abortion (24,2%), cervical insufficiency (16,4%), placental insufficiency (31%), premature rupture of membranes (25%), meconium amniotic fluid (11,7%), cesarean section (33,6%) were significantly higher in women with varicose veins than that in control group ($p<0,05$). Most fetal outcomes (fetal distress) and neonatal outcomes (asphyxia of newborn) were not significantly different between groups ($p>0,05$), but prevalence of small-for-gestational age (7,03%) was higher in control group ($p=0,026$). Placentas from women with varicose disease showed structural remodeling with maternal vascular malperfusion (35,9%). There was a significant relationship between villous differentiation disorder in women with varicose veins and increased risk of fetal growth restriction ($R=0,547$, $p<0,001$) and between villous angiomas and placental insufficiency ($R=0,58$, $p=0,01$).

Conclusion. Varicose disease of the lower limbs is associated with an increased risk of adverse pregnancy outcomes and maternal vascular placental malperfusion. Further studies are required to develop a management and prevention strategy including optimization of maternal comorbidities.

Key words: pregnancy, varicose disease, pregnancy outcomes, fetal outcomes, placental conditions.

Введение

Физиологическое течение беременности во многом определяется отсутствием экстрагениальных заболеваний, наличие которых приводит к неблагоприятным перинатальным исходам, осложнениям родов и родоразрешения [1]. Учитывая наблюдаемый рост гестационных осложнений на фоне сопутствующей соматической патологии, особое внимание нами уделялось анализу течения беременности, родов и раннего неонатального периода на фоне варикозной болезни нижних конечностей, ее вкладу в акушерские и перинатальные исходы с целью усовершенствования профилактических и лечебных мероприятий, улучшающих состояние здоровья матери и новорожденного.

Цель исследования: изучение клинических особенностей течения беременности, родов и раннего послеродового периода, анализ структуры и частоты встречаемости акушерских и перинатальных осложнений при варикозном расширении вен нижних конечностей.

Материалы и методы

Работа выполнялась на клинической базе кафедр акушерства и гинекологии УО «Белорусский

государственный медицинский университет» в акушерском стационаре УЗ «1-ая городская клиническая больница» г. Минска. Всего обследовано 190 женщин в возрасте от 20 до 43 лет. Основную группу составили 128 беременных с варикозным расширением вен нижних конечностей, в группу сравнения включены 62 беременные без варикозного расширения вен нижних конечностей.

Проанализированы клиническое течение беременности, родов и раннего послеродового периода; состояние новорожденных, течение раннего неонатального периода, результаты гистологического исследования последов.

Ультразвуковое исследование (УЗИ) выполнялось на аппарате «Siemens Acuson X500» (США) с использованием конвексного датчика с частотой 3-5 МГц. Допплерометрическое исследование маточно-плацентарного и плодового кровотока проводилось в режимах цветового доплеровского картирования, импульсно-волнового доплера и включало оценку кривых скоростей кровотока в обеих маточных артериях, артериях пуповины (АП) и средней мозговой артерии (СМА) с определением пульсационного индекса (ПИ).

Для обработки полученных результатов использовали статистическую программу Statistica 10.0. Если гипотезу о нормальности распреде-

ления признака в совокупности отвергали, для обработки данных использовали методы непараметрической статистики – U-критерий Манна-Уитни. Достоверность различий результатов, характеризующих качественные признаки в исследуемых группах, определяли на основании величины критерия соответствия (χ^2) с поправкой Йетса. За статистически значимые различия принимали значения при величине $p \leq 0,05$. Связь между изучаемыми переменными оценивалась по результатам корреляционного анализа с вычислением рангового коэффициента корреляции Спирмена (R) и последующим установлением его значимости по критерию t.

Результаты и обсуждение

Средний возраст пациенток основной группы составил 32 (29–35) года, группы сравнения – 31 (28–33) год, $p=0,029$. В обеих группах преобладали женщины в возрасте 25–35 лет. В то же время в группе сравнения чаще встречались женщины возрастной группы 20–24 лет ($\chi^2=10,58$, $p=0,001$).

При анализе паритета беременности и родов было выявлено, что в основной группе первобеременными являлись 38 (29,7 %) женщин, в группе сравнения – 27 (43,5 %), повторнобеременными – 90 (70,3 %) и 35 (56,5 %) ($\chi^2=3,57$, $p=0,059$), первородящими – 55 (42,9 %) и 34 (54,8 %) ($\chi^2=2,36$, $p=0,12$), повторнородящими – 73 (57,1 %) и 28 (45,2 %) ($\chi^2=2,36$, $p=0,12$) соответственно. Из полученных данных следует, что исследуемые группы были сопоставимы по паритету беременности и родов.

При изучении структуры и частоты встречаемости гестационных осложнений нами установлено, что с ранних сроков беременность у женщин с варикозной болезнью (ВБ) нижних конечностей характеризовалась повышением частоты угрозы ее прерывания, которая отмечена у каждой 4-й обследованной основной группы – 31 (24,2 %) случаев относительно группы сравнения – 6 (9,7 %) случаев ($\chi^2=4,74$, $p=0,03$). Вторая половина беременности характеризовалась увеличением частоты угрозы преждевременных родов в 2,6 раза относительно

группы сравнения и отмечена у 27 (21 %) женщин основной группы и у 5 (8,1 %) – группы сравнения ($\chi^2=4,18$, $p=0,04$). ИЦН была диагностирована у 21 (16,4 %) беременных с варикозным расширением вен нижних конечностей, тогда как в группе сравнения указанное осложнение отмечено в 2 (3,2 %) случаях ($\chi^2=5,64$, $p=0,005$). Преэклампсия встречалась у 6 (4,7 %) беременных основной группы и у 4 (6,4 %) – группы сравнения, ($\chi^2=0,03$, $p=0,42$) и имела умеренный характер у большинства беременных обеих исследуемых групп – 5 (83,3 %) случаев в основной группе и 4 (100 %) – в группе сравнения ($\chi^2=0,06$, $p=0,619$).

Анализ результатов доплерографического исследования параметров кровотока в системе «мать-плацента-плод», проведенного в сроке беременности 32–34 недели – периоде развития максимального числа гемодинамических нарушений, выявил статистически значимые межгрупповые различия – патологические изменения в маточно-плацентарном и плодовом кровотоках диагностированы у 41 (32 %) беременной основной группы и у 11 (17,7 %) – группы сравнения ($\chi^2=4,29$, $p=0,04$). Нами также выполнялась оценка угол-независимых показателей сосудистого сопротивления у женщин обеих исследуемых групп в зависимости от развития у них плацентарной недостаточности (табл. 1).

Определено превышение ПИ в правой маточной артерии в основной группе относительно группы сравнения – 1,25 (1,14–1,44) и 1,17 (1,08–1,31), соответственно ($p=0,003$), а также ПИ в левой маточной артерии – 1,67 (1,23–1,93) и 1,14 (1,12–1,14) в основной и группе сравнения, соответственно ($p=0,008$). При оценке плодового кровотока выявлено, что значения ПИ в артерии пуповины были сопоставимы в обеих группах и составили 0,85 (0,72–0,95) и 0,86 (0,75–0,98) в основной и группе сравнения, соответственно ($p=0,79$). У беременных обеих исследуемых групп не определялись признаки перераспределения кровотока в пользу мозговой циркуляции со снижением резистентности в средней мозговой артерии плода. По результатам ультразвуковой фетометрии поздняя форма задержки

Таблица 1. Сравнительный анализ параметров кровотока в маточных артериях, артерии пуповины и средней мозговой артерии плода у беременных исследуемых групп с плацентарной недостаточностью

Параметры кровотока	Основная группа, беременные с плацентарной недостаточностью (n= 41)	Группа сравнения, беременные с плацентарной недостаточностью (n= 11)	Статистическая значимость различий
ПИ в правой маточной артерии	1,25 (1,14–1,44)	1,17 (1,08–1,31)	U=61,0
ПИ в левой маточной артерии	1,67 (1,23–1,93)	1,14 (1,12–1,14)	U=10,0
ПИ в артерии пуповины	0,85 (0,72–0,95)	0,86 (0,75–0,98)	U=214,0
ПИ в средней мозговой артерии плода	1,52 (1,25–1,74)	1,45 (1,3–1,73)	U=3942,5

роста плода наблюдалась у 5 (3,9 %) беременных основной группы и не встречалась в группе сравнения ($\chi^2=1,20$, $p=0,13$).

Родоразрешение через естественные родовые пути проведено у 85 (66,4 %) женщин основной группы и у 50 (80,6 %) – группы сравнения. Путем операции кесарево сечение родоразрешены 43 (33,6 %) беременных основной группы, что было в 1,7 раза чаще, чем в группе сравнения – 12 (19,4 %) случаев абдоминального родоразрешения ($\chi^2=4,12$; $p=0,04$).

Течение родов в основной группе осложнилось преждевременным разрывом плодных оболочек в 32 (25 %) случаев, в группе сравнения – в 6 (9,7 %) случаев ($\chi^2=5,21$; $p=0,02$). Роды в основной группе также чаще осложнялись развитием аномалий родовой деятельности относительно группы сравнения – 38 (29,7 %) против 8 (12,9 %) случаев в основной и группе сравнения, соответственно ($\chi^2=5,53$; $p=0,02$), из которых слабость родовой деятельности встречалась у 35 (27,3 %) рожениц основной группы и у 8 (12,9 %) – группы сравнения ($\chi^2=4,18$; $p=0,04$). Одной из особенностей течения родов в группе беременных с ВБ нижних конечностей являлось увеличение частоты дистресса плода – в 19 (14,8 %) и 3 (4,8 %) случаев в основной и группе сравнения, соответственно ($\chi^2=3,17$; $p=0,03$). Так, выходом мекония в амниотическую жидкость осложнились роды у 15 (11,7 %) женщин основной группы и только в 1,6 % случаев в группе сравнения ($\chi^2=4,30$, $p=0,01$), что, с учетом отсутствия статистически значимых межгрупповых различий по перенесенным инфекционным заболеваниям во время беременности и среднему сроку родоразрешения, вероятно, можно считать косвенным признаком прогрессирующей гипоксии плода. Интранатальной гипоксией плода, выявленной по данным кардиотокографии, по-

требовавшей экстренного родоразрешения путем операции кесарево сечения, осложнились 4 (3,1 %) родов в основной группе и 2 (3,2 %) – в группе сравнения ($\chi^2=0,16$; $p=0,64$).

При анализе акушерского травматизма было отмечено, что роды на фоне хронических заболеваний вен нижних конечностей достоверно чаще осложнялись возникновением кровоизлияний в клетчатку наружных половых органов или под слизистую оболочку влагалища. Так, в основной группе гематомы образовывались у 8 (6,2 %) женщин, тогда как в группе сравнения указанных осложнений не встречалось ($\chi^2=2,64$, $p=0,04$). Патологическая кровопотеря возникла у 12 (9,4 %) родильниц основной группы и у 1 (1,6 %) – группы сравнения ($\chi^2=2,82$, $p=0,04$). Случаев массивной кровопотери в исследуемых группах выявлено не было.

Принимая во внимание частоту развития плацентарной недостаточности в группе женщин с варикозным расширением вен нижних конечностей, ее возможное влияние на процессы адаптации новорожденных к внеутробной жизни, нами проведен сравнительный анализ перинатальных исходов в обеих исследуемых группах.

Большинство новорожденных обеих исследуемых групп родилось в удовлетворительном состоянии и не имело признаков асфиксии. В состоянии умеренной асфиксии родилось 11 (8,6 %) новорожденных основной группы и 3 (4,8 %) новорожденных группы сравнения при отсутствии статистически значимых различий ($\chi^2=0,40$, $p=0,27$). С целью выявления неблагоприятного воздействия ante- и интранатальных факторов на состояние плода и новорожденного нами проведен сравнительный анализ заболеваемости новорожденных у женщин обеих групп (табл. 2).

Таблица 2. Структура заболеваемости новорожденных у женщин исследуемых групп

Нозология (код МКБ-10)	Основная группа (n=128)		Группа сравнения (n=62)		Статистическая значимость различий	
	Всего	%	Всего	%	χ^2	p
Средняя и умеренная асфиксия при рождении, в том числе:	11	8,6	3	4,8	0,40	0,27
– Неонатальный аспирационный синдром	5	3,9	2	3,2	0,03	0,59
– Гипоксическая ишемическая энцефалопатия новорожденного	3	2,3	0	0,0	0,35	0,30
– Синдром дыхательных расстройств у новорожденного	2	1,6	0	0,0	0,05	0,45
– Врожденная пневмония	1	0,8	1	1,6	0,05	0,55
Замедленный рост и недостаточность питания плода, в том числе:	9	7,03	0	0,0	3,15	0,026
– Маловесный плод для гестационного возраста	5	3,9	0	0,0	1,20	0,13
– Недоношенность	4	3,1	0	0,0	0,75	0,20

Как свидетельствуют данные, представленные в таблице 2, ведущая роль в структуре асфиксий новорожденных отводилась неонатальному аспирационному синдрому, который наблюдался в 5 (3,9 %) в основной группе и в 2 (3,2 %) случаях – в группе сравнения, без статистически значимых различий ($\chi^2=0,03$, $p=0,59$). На втором месте в структуре перинатальной патологии в основной группе отмечались гипоксически-ишемические нарушения церебрального статуса, выявленные в 3 (2,3 %) случаях, и не установленные в группе сравнения ($\chi^2=0,35$, $p=0,3$). На тяжесть состояния новорожденных влияние также оказывал синдром дыхательных расстройств, определяемый в 2 (1,6 %) случаев в основной группе ($\chi^2=0,05$, $p=0,45$). Кроме того, в 0,8 % случаев в основной группе и в 1,6 % случаев в группе сравнения проявления асфиксии были связаны с врожденной пневмонией ($\chi^2=0,05$, $p=0,55$).

При анализе соответствия антропометрических параметров ребенка при рождении сроку гестации было выявлено, что замедленный рост плода статистически значимо чаще встречался в группе женщин с варикозным расширением вен нижних конечностей и был выявлен у 9 (7,03 %) новорожденных основной группы, не осложняя ранний неонатальный период в группе сравнения ($\chi^2=3,15$, $p=0,026$). При этом недостаточный рост плода, обусловленный задержкой роста встречался в 5 (3,9 %) случаях, недоношенностью – в 4 (3,1 %) случаях.

С целью выявления патологических изменений плаценты, определяющих патогенез формирования нарушений функционирования системы мать-плацента-плод, нами проведено изучение результатов морфологического исследования плаценты у женщин, беременность которых протекала на фоне варикозного расширения вен нижних конеч-

ностей, и у пациенток группы сравнения (табл. 3).

Согласно данным, представленным в таблице 3, при гистологическом исследовании зрелая плацентарная ткань статистически значимо чаще диагностирована в группе сравнения – 46 (74,2 %) случаев, тогда как у женщин основной группы – в 73 (57 %) случаев ($\chi^2=5,26$, $p=0,02$). Случаи стромально-сосудистых нарушений чаще выявлялись в группе женщин с ВБ нижних конечностей – 46 (35,9 %) случаев относительно группы сравнения – 10 (16,1 %) случаев ($\chi^2=7,88$, $p=0,005$) и были представлены нарушениями дифференцировки ворсин у 25 (19,5 %) родильниц основной группы и у 4 (6,5 %) – группы сравнения ($\chi^2=4,56$, $p=0,03$). При этом микроскопические признаки диссоциированного созревания ворсин наблюдались в плацентах у 13 (10,1 %) женщин основной группы и у 4 (6,5 %) – группы сравнения ($\chi^2=0,32$, $p=0,29$), отставание созревания ворсин плаценты от срока гестации встречалось статистически значимо чаще в основной группе – 12 (9,4 %) случаев, и не было выявлено в группе сравнения ($\chi^2=4,72$, $p=0,007$).

Плацентарная недостаточность, характеризующаяся наличием очаговых псевдоинфарктов с отложением фибриноида в межворсинчатом пространстве и участков фибриноидных некрозов, выявлялась только в группе женщин с варикозным расширением вен нижних конечностей и составила 5 (3,9 %) случаев ($\chi^2=1,36$, $p=0,12$). Гипоксические изменения ворсиначатого дерева включали также признаки тромбоза межворсинчатого пространства и были отмечены в плацентах у 3 (2,3 %) родильниц основной группы и у 4 (6,4 %) – группы сравнения ($\chi^2=1,00$, $p=0,16$). Микроскопические признаки нарушения ангиогенеза капилляров ворсин, обусловленные гипоксическими поражениями

Таблица 3. Результаты гистологического исследования последов у женщин исследуемых групп

Показатель	Основная группа (n=128)		Группа сравнения (n=62)		Статистическая значимость различий	
	Всего	%	Всего	%	χ^2	p
Зрелая плацента	73	57	46	74,2	5,26	0,02
Стромально-сосудистые поражения, в том числе:	46	35,9	10	16,1	7,88	0,005
Нарушения дифференцировки ворсин:	25	19,5	4	6,5	4,56	0,03
– диссоциированное созревание ворсинчатого хориона	13	10,1	4	6,5	0,32	0,29
– замедленное созревание ворсинчатого хориона	12	9,4	0	0,0	4,72	0,007
Псевдоинфаркты в межворсинчатом пространстве	5	3,9	0	0,0	1,36	0,12
Тромбозы в межворсинчатом пространстве	3	2,3	4	6,4	1,00	0,16
Ангиоматоз ворсин	8	6,2	0	0,0	2,64	0,04
Фиброз стромы ворсин	5	3,9	2	3,2	0,01	0,54
Инфекционно-воспалительные поражения, в том числе:	9	7,03	6	9,7	0,12	0,73
– Виллузит	4	3,1	3	4,8	0,03	0,41
– Интервиллузит	5	3,9	3	4,8	0,01	0,52

сосудов, наблюдались в плацентах у 8 (6,2 %) женщин основной группы, проявлялись в виде ангиоматоза – увеличенного количества сосудов в периферических участках промежуточных ворсин, и не встречались в группе сравнения ($\chi^2=2,64$, $p=0,04$).

Микроскопически инфекционные изменения в плаценте включали проявления виллузита – у 4 (3,1 %) женщин основной группы и у 3 (4,8 %) – группы сравнения ($\chi^2=0,03$, $p=0,41$), признаки интервиллузита были отмечены в 5 (3,9 %) плацентах в основной группе и в 3 (4,8 %) – в группе сравнения без наличия статистически значимых различий ($\chi^2=0,01$, $p=0,52$). Следует отметить, что макроскопические признаки существовавшей гипоксии плода включали мекониальную имбибицию плодных оболочек, выявленную в 12 (9,4 %) случаях в основной группе и в 1 (1,6 %) – в группе сравнения ($\chi^2=3,95$, $p=0,038$).

Выводы

Течение беременности на фоне варикозного расширения вен нижних конечностей ассоциировано с изменением доплерометрических показателей в маточно-плацентарном и плодовом кровотоках, следствием чего является высокая частота развития плацентарной недостаточности (32 %) и задержки роста плода (6,2 %). Кроме того, беременность у женщин с варикозной болезнью сопровождается угрозой прерывания (23,4 %), угрожающими преждевременными родами (21 %), истмико-цервикальной недостаточностью (16,4 %), что может явиться основанием для проведения профилактических и лечебных мероприятий у таких беременных с целью снижения числа перинатальных осложнений.

Варикозная болезнь нижних конечностей также сопряжена с осложнением течения родов и родоразрешения. В основной группе относительно группы сравнения отмечено увеличение частоты осложнений в родах – несвоевременного излития околоплодных вод (25 %), аномалий родовой деятельности (29,7 %), выхода мекония в амниотическую жидкость (11,7 %), гематом мягких тканей родовых путей (6,25 %). Развитие задержки роста плода и плацентарной недостаточности в основной группе были ассоциированы с нарушениями дифференцировки ворсин ($R=0,547$, $p<0,01$), формированием ангиоматоза ворсин хориона ($R=0,58$, $p=0,01$), соответственно.

Более высокая распространенность заболеваемости новорожденных в группе женщин с варикозным расширением вен нижних конечностей свидетельствует о необходимости разработки

и внедрения в здравоохранение алгоритма оказания медицинской помощи таким беременным для своевременного прогнозирования и профилактики гестационных осложнений и улучшения материнских и перинатальных исходов.

Список литературы

1. Стрюк, Р.И. Сердечно-сосудистые заболевания и ассоциированные с ними коморбидные состояния как факторы, определяющие неблагоприятные перинатальные исходы при беременности – анализ результатов регистра беременных «БЕРЕГ» / Р.И. Стрюк, С.А. Бернс, М.П. Филиппова, Я.В. Брыткова, И.В. Борисов, Е.Л. Баркова, Т.А. Гомова, Е.А. Козина, О.А. Нагирняк // Терапевтический архив. – 2018. – №1. – С.9-16. doi.org/10.26442/terarkh20189019-16.
2. Перетятко, Л.П. Патоморфология последов, осложнения беременности, родов и исходы для новорожденных у пациенток с недифференцированной дисплазией соединительной ткани / Л.П. Перетятко, Н.В. Никифорова, Р.А. Кузнецов, Н.В. Керимкулов, А.И. Малышкина // Российский вестник акушера-гинеколога. – 2018. – №1. – С.4-9. <https://doi.org/10.17116/rosakush20181814-9>.
3. Безнощенко, Г.Б. Плацентарные нарушения и венозная недостаточность / Г.Б. Безнощенко, Е.Н. Кравченко, Ю.Г. Цуканов, К.П. Кропмаер, О.Ю. Цыганкова, М.П. Владимирова // Российский вестник акушера-гинеколога. – 2015. – №5. – С.50-55. doi: 10.17116/rosakush201515450-55.
4. Ярыгина, Т.А. Церебрально-плацентарно-маточное отношение – новый комбинированный показатель доплерографического исследования в акушерстве / Т.А. Ярыгина, Р.С. Батаева, А.И. Гус // Акушерство и гинекология. – 2020. – № 10. – С. 55-62.
5. Медведева, М.В. Пренатальная эхография / М.В. Медведева. – М.: Реальное время, 2005. – 560 с.
6. García-Honduvilla, N. Placentas from women with pregnancy-associated venous insufficiency show villi damage with evidence of hypoxic cellular stress / N. García-Honduvilla [et al.] // Human Pathology. – 2018. – Vol. 77. – P. 45–53. doi.org/10.1016/j.humpath.2018.03.022.
7. Боташева, Т.Л. Влияние кровотока в венах нижних конечностей на гемодинамические процессы в маточно-плацентарно-плодовом комплексе при различной стереофункциональной организации системы «мать-плацента-плод» / Т.Л. Боташева [и др.] // Современные проблемы науки и образования. – 2017. – № 5. – Стр. 87-89.

ТРИГГЕРНЫЕ ФАКТОРЫ РЕЦИДИВИРОВАНИЯ ВУЛЬВОВАГИНИТОВ У ДЕВОЧЕК ДОПУБЕРТАТНОГО ВОЗРАСТА

Ю.И. Щитенко

УО «Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет»

Реферат

Цель исследования – установить триггерные факторы рецидивирования вульвовагинитов у девочек допубертатного возраста.

Материалы и методы: проведен сравнительный анализ результатов анкетирования матерей 110 девочек допубертатного возраста с рецидивирующими вульвовагинитами (группа I) и 123 девочек аналогичного возраста с острыми вульвовагинитами (группа II).

Результаты исследования: гинекологическая заболеваемость матери, факторы риска перинатального анамнеза, лекарственная терапия в период беременности у матери, социально-экономические факторы (за исключением неудовлетворительного и недостаточного качества питания), посещение девочками организованных коллективов не оказывают значимого влияния на рецидивирование воспалительного процесса вульвы и влагалища. Упорное и длительное течение вульвовагинита у девочек может быть обусловлено нерациональным питанием, наличием экстрагенитальной патологии инфекционного и неинфекционного генеза, несоблюдением правил интимной гигиены.

Выводы. Значимыми медико-социальными и гигиеническими триггерными факторами рецидивирования вульвовагинитов у девочек допубертатного возраста являются: использование родителями для ухода за наружными половыми органами девочек косметических гигиенических средств, в том числе детского мыла; ранний перевод на искусственное вскармливание или искусственное вскармливание с момента рождения; наличие экстрагенитальной патологии (болезней мочевыделительной системы, аллергических заболеваний, частых острых респираторных вирусных инфекций); недостаточное и неудовлетворительное качество питания; аллергическая реакция при использовании подгузника.

Ключевые слова: острый вульвовагинит, рецидивирующий вульвовагинит, допубертатный период, триггерные факторы.

Trigger factors for recurrence of vulvovaginitis in girls of prepubertal age

Yu. I. Shchitenko

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

Abstract

The purpose of the study is to find out the trigger factors for currency of vulvovaginitis in girls of prepubertal age.

Material and methods. A comparative analysis of the results of a survey of mothers of 100 prepubertal girls with recurrent vulvovaginitis (group I) and 123 girls of prepubertal age with acute vulvovaginitis was carried out (group II).

Results. Maternal gynaecological morbidity, risk factors for perinatal anamnesis, drug therapy during the mother's pregnancy, socio- economic factors (with the exception of unsatisfactory and insufficient nutritional quality), attendance the organised groups by the girls don't have a significant effect on the recurrence of the inflammatory process in vulva and vagina. Persistent and prolonged source of vulvovaginitis in girls may be due to the poor nutrition, the presence of

Адреса для корреспонденции:

Ю.И. Щитенко, тел. моб.: +375 (29) 712-42-48, e-mail: t-e-m-a@mail.ru

extragenital pathology of infectious and non-infectious genesis, non-compliance with the rules of intimate hygiene.

Conclusions. Significant medical, social and hygienic trigger factors in recurrence of vulvovaginitis in prepubertal girls are: the use of cosmetic hygiene products, including soap for the care of the external genital organs of the girls by their parents; early transition to artificial feeding or artificial feeding from the moment of birth; the presence of extragenital pathology (the diseases of the urinary system, allergic diseases, frequent acute respiratory viral infections), insufficient and unsatisfactory quality of nutrition; allergic reaction when using a diaper.

Key words: acute vulvovaginitis, recurrent vulvovaginitis, prepubertal period, trigger factors.

Введение

Воспалительные процессы нижнего отдела половых путей являются самыми частыми гинекологическими заболеваниями у девочек в возрасте от 1 года до 8 лет (65–70 % от всех заболеваний женской репродуктивной системы у детей), не имеют тенденции к снижению и характеризуются полиэтиологичностью, трудностью терапии и часто рецидивирующим течением [14].

Рецидивирующее течение вульвовагинита (ВВ) в дошкольном возрасте может способствовать нарушению становления менструального цикла у девочек и девушек-подростков, а в более старшей возрастной группе оказывать неблагоприятное влияние на репродуктивную функцию, обуславливая бесплодие, невынашивание беременности, внутриутробное инфицирование плода, послеродовые гнойно-септические заболевания и др. [7, 8].

Необходимо отметить, что у девочек допубертатного возраста с ВВ не всегда легко бывает установить причину его возникновения, а в 25–75 % случаев невозможно идентифицировать специфический патоген. Кроме того, вопрос определения предикторов возникновения и рецидивирования воспалительных процессов нижнего отдела половых путей остается до настоящего времени дискуссионным.

По данным исследователей, предрасполагающими факторами развития ВВ могут быть различные эндогенные и экзогенные факторы: неблагоприятное течение перинатального периода (внутриутробное инфицирование, задержка роста плода, макросомия при рождении, недоношенность); возрастные особенности анатомии половых органов у девочек; несоблюдение надлежащих гигиенических навыков, аллергические реакции на используемые средства интимной гигиены, неправильный подбор нижнего белья; наличие соматической патологии (заболевания рото-, носоглотки и верхних дыхательных путей, органов мочевыделительной системы, желудочно-кишечного тракта и др.); неоправданное или бесконтрольное исполь-

зование антибактериальной терапии; предрасположенность к аллергическим реакциям [9–17].

Все вышеизложенное определяет необходимость дальнейшего поиска персонализированных предикторов возникновения и рецидива патологии для определения новых подходов к выбору лечебно-профилактических мероприятий.

Целью исследования явилось установление триггерных факторов рецидивирования вульвовагинитов у девочек допубертатного возраста.

Материал и методы

Нами проведен сравнительный анализ результатов анкетирования матерей 110 девочек допубертатного возраста с рецидивирующими ВВ (группа I) и 123 девочек аналогичного возраста с острыми ВВ (группа II).

Диагноз ВВ ставили на основании жалоб девочки, данных визуального осмотра наружных половых органов, кожи аноректальной области, микроскопического и микробиологического исследований вагинального секрета, вульвоскопии. Обследование девочек проводилось после получения письменного добровольного информированного согласия матери.

Анкета, предлагаемая матерям, включала 42 вопроса, позволяющих оценить социально-экономический «портрет» семьи девочки (материальный доход и расходы семьи, состав семьи и состояние здоровья ее членов, наличие вредных привычек, образование родителей девочки и их занятость, условия проживания), особенности акушерско-гинекологического анамнеза матери, особенности течения перинатального и постнатального периодов развития (младенчество, детство, допубертатный периоды) (характер вскармливания, перенесенные инфекционные заболевания, наличие соматической патологии, аллергических заболеваний), соблюдение матерями правил ухода за половыми органами девочки и правил гигиены.

Статистическая и аналитическая обработка полученного в ходе исследования материала проводилась с помощью пакета STATISTICA 10.0 («StatSoft»,

США). При этом были использованы модули Basic Statistic/Tables. Для представления качественных признаков использовались абсолютные и относительные показатели (доли, %). Для проверки нулевой статистической гипотезы об отсутствии различий между относительными частотами в двух группах использовали t-тест (модуль «Основные статистики и таблицы», процедура «Различие между двумя пропорциями» программы Statistica 10.0). Для оценки эффекта воздействия каждого конкретного фактора на риск рецидивирования ВВ применяли величину отношения шансов (OR). Во всех процедурах статистического анализа критический уровень значимости p принимали равным 0,05.

Результаты и их обсуждение

Нами установлено, что среди девочек обеих групп не было статистически значимых различий по посещающим и не посещающим дошкольные и школьные учреждения: 89,1 и 83,7% ($p=0,23$); 10,9 и 16,3% ($p=0,23$) соответственно. Обследованные пациентки были сопоставимы по частоте гинекологической патологии у матерей (40,0 и 30,1% соответственно, $p=0,11$), в том числе и по частоте воспалительных заболеваний (25,5 и 15,4% соответственно, $p=0,06$).

Перинатальный анамнез девочек с рецидивирующими ВВ и острыми ВВ характеризовался схожестью и не имел статистически значимых отличий ($p>0,05$) (табл. 1).

Нами установлено, что во время беременности матери девочек I и II групп одинаково часто (80,9 и 79,7% соответственно, $p=0,81$) применяли лекарственные средства, в том числе гестагены (19,1 и 11,4% соответственно, $p=0,10$), витамины (47,3 и 43,9% соответственно, $p=0,60$), спазмолитики (17,3 и 24,4% соответственно, $p=0,19$), антибиотики, антисептики (32,7 и 22,8% соответственно, $p=0,09$)

и другие (46,4 и 36,6% соответственно, $p=0,13$).

Девочки с рецидивирующими ВВ статистически значимо чаще, чем девочки с острыми воспалительными процессами вульвы и влагалища отличались от груди и переводились на искусственное вскармливание в возрасте 3 (44,5 и 30,1% соответственно, $p=0,02$) и 6 (32,7 и 20,3% соответственно, $p=0,03$) месяцев, а также статистически значимо реже находились на грудном вскармливании от рождения до года (14,5 и 48,0%, соответственно, $p<0,001$). Кроме того, в I группе девочек статистически значимо чаще (8,2 и 1,6% соответственно, $p=0,02$), чем во II группе отмечалось искусственное вскармливание с момента рождения.

Анализ экстрагенитальной патологии девочек I и II групп показал наличие статистически значимых различий (табл. 2). Так, у девочек с рецидивирующими ВВ экстрагенитальная патология отмечалась в 1,2 раза чаще ($p=0,003$), чем у девочек II группы, сочетание 2 и более заболеваний – в 1,6 раза чаще ($p<0,001$). В структуре экстрагенитальной патологии у пациенток I группы в сравнении с пациентками II группы в 1,5 раза чаще регистрировались болезни ЛОР-органов ($p=0,01$), в 1,9 раза чаще – атопический дерматит ($p=0,02$), в 2,1 раза чаще ($p<0,001$) – аллергические заболевания (бронхиальная астма, поллиноз), в 1,9 раза чаще ($p=0,004$) – болезни органов пищеварения, в 5,3 раза чаще ($p<0,001$) – болезни мочевыделительной системы.

У девочек I группы в сравнении с пациентками II группы не выявлено статистически значимых различий в частоте заболеваний центральной нервной системы ($p=0,76$), системы кровообращения ($p=0,36$), органов дыхания ($p=0,07$), крови ($p=0,17$), щитовидной железы ($p=0,50$), гельминтозами ($p=0,08$).

Острые респираторные вирусные инфекции, согласно результатам анкетирования матерей, от-

Таблица 1. Перинатальный анамнез обследованных девочек

Данные перинатального анамнеза	Группа I (n=110)		Группа II (n=123)		p
	абс.	%	абс.	%	
Осложненное течение настоящей беременности	92	83,6	105	85,4	0,70
Кольпит матери во время беременности	23	20,9	31	25,2	0,44
Презеклампсия	14	12,7	24	19,5	0,16
Фетоплацентарная недостаточность	42	38,2	39	31,7	0,30
Задержка роста плода	17	15,5	21	17,1	0,74
Роды преждевременные	22	20,0	28	22,8	0,60
Оценка по шкале Апгар 5 баллов и менее	6	5,5	12	9,8	0,22
Маловесный к сроку гестации	17	15,5	23	18,7	0,52
Заболевания в неонатальном периоде	31	28,2	46	37,4	0,14

p – вероятность справедливости нулевой гипотезы при сравнении с пациентками II группы

Таблица 2. Структура экстрагенитальной патологии у обследованных девочек

Экстрагенитальные заболевания	Группа I (n=110)		Группа II (n=123)		p
	абс.	%	абс.	%	
Наличие заболеваний, из них 2 и более	102	92,7	95	78,9	0,003
Болезни ЦНС	74	67,3	51	41,4	<0,001
Болезни системы кровообращения	12	10,9	15	12,2	0,76
Болезни щитовидной железы	11	10,0	7	6,7	0,36
Болезни органов дыхания	2	1,8	1	0,8	0,50
Болезни ЛОР-органов	22	20,0	16	13,0	0,07
Болезни органов пищеварения, в том числе гельминтозы	51	46,4	37	30,1	0,01
Болезни мочевыделительной системы	39	35,5	23	18,7	0,004
Аллергические заболевания	16	14,5	9	7,3	0,08
Кожные заболевания, из них:	38	34,5	8	6,5	<0,001
атопический дерматит	44	40,0	24	19,5	<0,001
стрептодермии	29	26,4	17	13,8	0,02
Заболевания крови (анемия)	12	10,9	8	6,5	0,23
	14	12,7	9	7,3	0,17

p – вероятность справедливости нулевой гипотезы при сравнении с пациентками II группы

мечались статистически значимо чаще у девочек с рецидивирующими ВВ, чем у девочек с острыми ВВ: 91,8 и 79,7 % соответственно, $p=0,009$. При этом в I группе 41,8 % детей были отнесены в группу часто и длительно болеющих, а во II группе – 23,6 % ($p=0,03$). Очевидно, перенапряжение защитных систем организма девочки, опосредованное частыми острыми респираторно-вирусными заболеваниями, имеет определенное значение в развитии рецидивирующего ВВ.

Полученные нами данные свидетельствуют о низком индексе здоровья у девочек с рецидивирующими ВВ и возможных системных нарушениях иммунитета, что, вероятно, имеет определяющее значение для формирования хронического инфекционного процесса слизистой оболочки вульвы и влагалища.

Анализ применения антибактериальных лекарственных средств девочками I и II групп показал, что пациентки с рецидивирующими ВВ в 1,9 раза реже не использовали антибактериальные лекарственные средства по поводу интеркуррентных инфекционно-воспалительных заболеваний, чем пациентки II группы: 23,6 и 12,2 % соответственно, $p=0,02$. При этом девочки I и II групп одинаково часто использовали в анамнезе антибактериальные лекарственные средства 1 или 2 раза (26,4 % против 31,7%, $p=0,37$ и 32,7% против 30,1%, $p=0,67$ соответственно), а кратность применения антибиотиков три и более раз статистически значимо чаще отмечалась у пациенток I группы по сравнению с пациентками II группы: 29,1 и 15,4% соответственно, $p=0,01$. Следовательно, многократное использование антибактериальных лекарственных средств может служить фактором риска реци-

дивирования воспалительных заболеваний вульвы и влагалища у девочек допубертатного возраста.

При изучении социально-экономических факторов семей обследованных девочек I и II групп установлено, что в обеих группах девочек одинаково часто ($p=0,07$) встречались неполные семьи и группы обследованных девочек статистически значимо не различались по жилищным условиям ($p=0,23$), материальному положению ($p>0,05$), вредным привычкам в семье ($p=0,14$) (табл. 3). Вместе с тем, родители девочек с рецидивирующими ВВ в 1,5 раза чаще ($p>0,001$), чем родители девочек с острыми воспалительными процессами вульвы и влагалища указывали в анкетах на недостаточное и неудовлетворительное качество питания. Кроме того, девочки I группы статистически значимо чаще, чем девочки II группы злоупотребляли шоколадом, сладостями, тонизирующими напитками: 34,5 и 17,1 % соответственно, $p=0,002$.

Нами проанализировано использование детских одноразовых подгузников у обследованных девочек (табл. 4). Установлено, что средний возраст отказа от использования подгузников у девочек I группы составил $19,5 \pm 3,2$ месяца против $15,1 \pm 1,8$ месяца у девочек II группы ($p<0,001$). У всех девочек I и II групп в возрасте до года использовались одноразовые подгузники, смена которых производилась одинаково часто как до 4 ч ($p=0,02$), так и после 4 ч ношения ($p=0,02$). В возрасте от года до 1,5 лет и от 1,5 до 2 лет девочки I группы статистически значимо чаще ($p=0,02$ и $p=0,01$ соответственно) носили подгузники, чем девочки II группы. При этом пациентки сравниваемых групп имели разную регулярность их применения. Пациентки с рецидивирующими ВВ в возрасте от года до 1,5 лет статистически

Таблица 3. Социально-экономические факторы семей обследованных девочек

Социально-экономические факторы	Группа I (n=110)		Группа II (n=123)		p
	абс.	%	абс.	%	
Неполная семья (один родитель)	36	32,7	27	22,0	0,07
Неудовлетворительные жилищно-бытовые условия жизни	44	43,6	40	29,3	0,23
Недостаточное и неудовлетворительное качество питания	89	80,9	67	54,5	<0,001
Материальное положение:					
денег не хватает на питание	11	10,0	7	5,7	0,22
денег хватает только на питание	29	26,4	21	17,1	0,09
денег хватает на питание и товары первой необходимости	57	51,8	54	43,9	0,23
проблем с деньгами нет	24	21,8	30	24,4	0,64
Вредные привычки (курение) в семье	47	42,7	41	33,3	0,14

p – вероятность справедливости нулевой гипотезы при сравнении с пациентками контрольной группы.

значимо реже ($p=0,002$), чем девочки с острыми воспалительными заболеваниями вульвы и влагалища использовали одноразовые подгузники 1 раз в день, одинаково часто ($p=0,20$) – 2 раза в день (во время дневной прогулки и на ночь) и статистически значимо чаще – 3 и более раз в день ($p<0,001$). Статистически значимых различий по режиму ношения подгузников в возрасте от 1,5 до 2 лет у девочек I и II групп нет: мамы одевали подгузники в равной степени как на ночь ($p=0,06$), так и во время дневных прогулок и на ночь ($p=0,20$). Матери девочек, страдающих рецидивирующими воспалительными заболеваниями вульвы и влагалища, статистически значимо чаще ($p<0,005$) указывали на наличие «аллергической реакции» у дочерей на подгузник, чем матери девочек с острыми ВВ.

Особое внимание при анализе анкет матерей обследованных девочек было обращено на соблюдение правил гигиенического ухода за половыми органами ребенка с момента рождения (табл. 5). Девочки с рецидивирующими ВВ ежедневно меняют трусики в 1,6 раза реже ($p<0,001$), 2 раза в неделю – в 1,8 раза реже ($p=0,001$), чем девочки с острыми воспалительными заболеваниями вульвы и влагалища. Девочки I группы по сравнению с девочками II группы статистически значимо реже ($p<0,001$) носят трусики из натуральных волокон и статистически значимо чаще – из синтетики или хлопка с синтетикой ($p=0,01$ и $p=0,003$ соответственно). Девочки с рецидивирующими ВВ подмываются несколько раз в день в 1,9 раза чаще ($p=0,001$), один раз в 2-3 дня – в 1,6 раза ча-

Таблица 4. Использование одноразовых подгузников у обследованных девочек

Использование одноразовых подгузников	Группа I (n=110)		Группа II (n=123)		P
	абс.	%	абс.	%	
С рождения до года меняли подгузник:					
каждые 4 часа и чаще	74	67,3	94	76,4	0,12
более чем через 4 часа	36	32,7	29	23,6	0,12
От года до 1,5 лет:					
не использовали	12	10,9	28	22,8	0,02
использовали	98	89,1	95	77,2	0,02
1 раз в день на ночь	9	8,2	29	23,6	0,002
2 раза в день	53	48,2	49	39,8	0,20
3 и более раз в день	36	32,7	17	13,8	<0,001
От 1,5 до 2 лет:					
не использовали	64	58,2	91	74,0	0,01
использовали	46	41,8	32	26,0	0,01
1 раз в день	27	24,5	18	14,6	0,06
2 раза в день	19	17,3	14	11,4	0,20
Указали на аллергическую реакцию при использовании подгузника	48	43,6	23	18,7	<0,001

p – вероятность справедливости нулевой гипотезы при сравнении с пациентками II группы.

Таблица 5. Соблюдение родителями и пациентками I и II групп правил гигиены по уходу за наружными половыми органами

Правила гигиены	Группа I (n=110)		Группа II (n=123)		P
	абс.	%	абс.	%	
Девочка меняет трусики:					
ежедневно	48	43,6	86	69,9	<0,001
2 раза в неделю	59	53,6	36	29,3	<0,001
1 раз в неделю и реже	3	2,7	1	0,8	0,27
Материал трусиков:					
хлопок	49	44,5	89	72,4	<0,001
синтетика	15	13,6	5	4,1	0,01
хлопок + синтетика	46	41,8	29	23,6	0,003
Подмывается девочка:					
несколько раз в день	46	41,8	27	22,0	0,001
1 раз в день	12	10,9	55	44,7	<0,001
1 раз в 2-3 дня	49	44,5	33	27,1	0,006
1 раз в неделю и реже	3	2,7	8	6,5	0,17
спереди назад	59	53,6	88	71,5	0,005
сзади наперед	23	20,9	27	22,0	0,84
как придется	28	25,5	8	6,5	<0,001
самостоятельно или самостоятельно	46	41,8	69	56,1	0,03
под контролем родителей					
одним из родителей	64	58,2	54	43,9	0,03
под текущей из крана водой	79	71,8	104	84,6	0,02
в тазике	31	28,2	19	15,4	0,02
Гигиенические средства:					
используют при подмывании	108	98,2	98	79,7	<0,001
не используют	2	1,8	25	20,3	<0,001
Косметические средства используются					
при подмывании:					
ежедневно	63	57,3	32	26,0	<0,001
несколько раз в неделю	34	30,9	23	18,7	0,03
1 раз в неделю	11	10,0	43	35,0	<0,001

p – вероятность справедливости нулевой гипотезы при сравнении с пациентками II группы.

ще ($p=0,006$), чем девочки с острыми ВВ. Девочки II группы статистически значимо чаще ($p<0,001$) девочек I группы производят туалет наружных половых органов один раз в день. Правильная практика подмывания девочек статистически значимо чаще ($p=0,005$) встречается в семьях девочек с острыми воспалительными заболеваниями вульвы и влагалища по сравнению девочками с рецидивирующими ВВ. Неправильно подмываются или не задумываются о направлении подмывания 46,4 % девочек и матерей I группы и 28,5 % – II группы ($p=0,005$). Кроме того, девочки с рецидивирующими ВВ статистически значимо чаще, чем девочки с острыми ВВ подмываются не под проточной водой, а в тазике (28,2 и 15,4 % соответственно, $p=0,02$). Девочки I группы статистически значимо реже ($p=0,03$) по сравнению с девочками II группы проводят туалет наружных половых органов самостоятельно или самостоятельно под контролем взрослых. Статистически значимо чаще ($p=0,03$) подмывание девочек с рецидивирующими воспалительными заболеваниями вульвы и влагалища в отличие от девочек с острыми ВВ осуществляется кем-либо из

взрослых членов семьи, что свидетельствует о недостаточном гигиеническом воспитании и обучении в семьях девочек с рецидивирующей гинекологической патологией.

Мама девочек I группы в 1,2 раза чаще ($p<0,001$), чем мамы девочек II группы при проведении дочерям туалета наружных половых органов используют различные косметические средства гигиены, при этом в 2,2 раза чаще ($p<0,001$) – ежедневно, в 1,7 раза чаще ($p=0,03$) – несколько раз в неделю и в 3,5 раза реже ($p<0,001$) – один раз в неделю.

У девочек с рецидивирующими ВВ в 1,7 раза чаще, чем у девочек с острыми ВВ мамы использовали детское мыло (71,8 и 43,1 %, соответственно, $p<0,001$) и в 1,4 раза чаще (79,1 и 57,7 %, соответственно, $p<0,001$) – детский крем, в то время как у девочек с острыми воспалительными процессами вульвы и влагалища в 1,7 раза чаще (23,6 и 39,0 % соответственно, $p=0,01$) применяли детские гели и пенки с нейтральным pH и в 1,8 раза чаще (14,5 и 26,0 % соответственно, $p=0,03$) – декспантенол и средства на его основе. Следует отметить, что матери девочек с рецидивирующими ВВ в 1,9 раза

чаще, чем матери девочек II группы вместо подмывания наружных половых органов использовали влажные детские салфетки: 47,3 и 25,2 % соответственно, $p < 0,001$.

Установлено, что девочки с рецидивирующими ВВ одинаково часто, как и девочки с острыми ВВ контактируют со взрослыми, страдающими инфекциями, передающимися половым путем (10,0 и 10,6 % соответственно, $p = 0,88$).

Мы рассчитали отношение шансов медико-социальных и гигиенических факторов в рецидивировании ВВ у девочек допубертатного возраста (табл. 6). Проведенный нами анализ показал, что среди значимых факторов риска рецидивирования ВВ первое ранговое место занимает использование родителями для ухода за наружными половыми органами девочек косметических гигиенических средств ($OR = 13,8$ [3,2-59,7]; $p < 0,001$), в том числе детского мыла ($OR = 3,4$ [1,9-5,8]; $p < 0,001$); второе – искусственное вскармливание с момента рождения ($OR = 5,4$ [1,1-25,5]; $p = 0,02$); третье – наличие экстрагенитальной патологии ($OR = 3,8$ [1,6-8,7]; $p = 0,003$), особенно болезней мочевыделительной системы ($OR = 7,6$ [3,4-17,2]; $p < 0,001$), четвертое – недостаточное и неудовлетворительное качество питания – ($OR = 3,5$ [2,0-6,4]; $p < 0,001$);

пятое место – аллергическая реакция при использовании подгузника ($OR = 3,4$ [1,9-6,1]; $p < 0,001$). Небольшое значение имели использование подгузников в возрасте от 1,5 и до 2 лет ($OR = 2,0$ [1,2-3,6]; $p = 0,01$) и косметических гигиенических средств при подмывании несколько раз в неделю ($OR = 2,0$ [1,1-3,6]; $p = 0,02$); подмывание девочек одним из родителей ($OR = 1,8$ [1,1-3,0]; $p = 0,03$), один раз в 2-3 дня ($OR = 2,2$ [1,3-3,8]; $p = 0,006$), в тазике ($OR = 2,2$ [1,1-4,1]; $p = 0,02$), использование неправильной тактики туалета наружных половых органов ($OR = 2,2$ [1,3-3,7]; $p = 0,005$).

Таким образом, полученные данные свидетельствуют о том, что гинекологическая заболеваемость матери, факторы риска перинатального анамнеза, лекарственная терапия в период беременности у матери, социально-экономические факторы (за исключением неудовлетворительного и недостаточного качества питания), посещение девочками организованных коллективов не оказывают значимого влияния на рецидивирование воспалительного процесса вульвы и влагалища. Упорное и длительное течение ВВ у девочек может быть обусловлено нерациональным питанием, наличием экстрагенитальной патологии инфекционного и неинфекционного генеза, несоблюдением пра-

Таблица 6. Факторы риска рецидивирования вульвовагинитов у девочек допубертатного возраста

Факторы риска рецидивирования вульвовагинитов	Группа I (n=110)		Группа II (n=123)		p	OR [95%ДИ]
	абс.	%	абс.	%		
Ранний перевод на искусственное вскармливание	85	77,3	62	50,4	<0,001	3,4 (1,9-5,9)
Искусственное вскармливание с момента рождения	9	8,2	2	1,6	0,02	5,4 (1,1-25,5)
Наличие экстрагенитальной патологии, из них	102	92,7	95	78,9	0,003	3,8 (1,6-8,7)
2 и более заболеваний	74	67,3	51	41,4	<0,001	2,9 (1,7-5,0)
Болезни ЛОР-органов	51	46,4	37	30,1	0,01	2,0 (1,2-3,4)
Болезни органов пищеварения	39	35,5	23	18,7	0,004	2,4 (1,3-4,4)
Болезни мочевыделительной системы	38	34,5	8	6,5	<0,001	7,6 (3,4-17,2)
Аллергические заболевания	44	40,5	24	19,5	<0,001	2,8 (1,5-4,9)
Атопический дерматит	29	26,4	17	13,8	0,02	2,2 (1,2-4,3)
ОРВИ	101	91,8	98	79,7	0,009	2,9 (1,3-6,4)
Часто и длительно болеющие девочки	46	41,8	29	23,6	0,03	2,3 (1,3-4,1)
Применение антибиотиков 3 и > раз	32	29,1	19	15,4	0,01	2,3 (1,2-4,3)

Факторы риска рецидивирования вульвовагинитов	Группа I (n=110)		Группа II (n=123)		p	OR [95%ДИ]
	абс.	%	абс.	%		
Недостаточное и неудовлетворительное качество питания	89	80,9	67	54,5	<0,001	3,5 (2,0-6,4)
Злоупотребление шоколадом, сладостями, тонизирующими напитками	38	34,5	21	17,1	0,002	2,6 (1,4-4,7)
Использовали подгузники от года до 1,5 лет	98	89,1	95	77,2	0,02	2,4 (1,2-5,0)
3 и более раз в день	36	32,7	17	13,8	<0,001	3,0 (1,6-5,8)
Использовали подгузники от 1,5 до 2 лет	46	41,8	32	26,0	0,01	2,0 (1,2-3,6)
Аллергическая реакция при использовании подгузника	48	43,6	23	18,7	<0,001	3,4 (1,9-6,1)
Девочка меняет трусики 2 раза в неделю	59	53,6	36	29,3	<0,001	2,8 (1,6-4,8)
Трусики из хлопка и синтетики	46	41,8	29	23,6	0,003	2,3 (1,3-4,1)
Девочка подмывается несколько раз в день	46	41,8	27	22,0	0,001	2,6 (1,4-4,5)
Девочка подмывается 1 раз в 2-3 дня	49	44,5	33	27,1	0,006	2,2 (1,3-3,8)
Неправильная тактика подмывания	51	46,4	35	28,5	0,005	2,2 (1,3-3,7)
Подмывается одним из родителей	64	58,2	54	43,9	0,03	1,8 (1,1-3,0)
Подмывается в тазике	31	28,2	19	15,4	0,02	2,2 (1,1-4,1)
При подмывании используют средства гигиены	108	98,2	98	79,7	<0,001	13,8 (3,2-59,7)
Ежедневно	63	58,2	32	25,2	<0,001	3,8 (2,2-6,6)
несколько раз в неделю	34	30,9	23	18,7	0,03	2,0 (1,1-3,6)
Используют детское мыло	79	71,8	53	43,1	<0,001	3,4 (1,9-5,8)
Используют детский крем	87	79,1	71	57,7	<0,001	2,8 (1,6-5,0)
Вместо подмывания используют влажные салфетки	52	47,3	31	25,2	<0,001	2,7 (1,5-4,6)

p – вероятность справедливости нулевой гипотезы при сравнении с пациентками контрольной группы.

вил интимной гигиены («сверхгигиена» или недостаточная гигиена), что приводит к нарушению защитной функции слизистых оболочек нижнего отдела генитального тракта.

Выводы

Наиболее значимыми медико-социальными и гигиеническими триггерными факторами рецидивирования вульвовагинитов у девочек допубертатного возраста являются: использование родителями для ухода за наружными половыми органами девочек косметических гигиенических средств, в том числе детского мыла; ранний перевод на искусственное вскармливание или искусственное вскармливание с момента рож-

дения; наличие экстрагенитальной патологии, особенно болезней мочевыделительной системы, аллергических заболеваний, частых острых респираторных вирусных инфекций; недостаточное и неудовлетворительное качество питания; аллергическая реакция при использовании подгузника.

Список литературы

1. Вульвовагинит в раннем детстве: методическое руководство / Н. А. Кохреидзе [и др.]. – СПб., 2017. – 23 с.
2. Миронова, А.В. Возможности местного лечения воспалительных заболеваний наружных половых органов и влагалища у девочек / А. В. Миронова, И. И. Черниченко // Педиатр. – 2017. – Т. 8, вып. 3. – С. 88–93.

3. Yilmaz, A. Comparison of clinical and microbiological features of vulvovaginitis in prepubertal and pubertal girls / A. Yilmaz [et al.] // Journal of the Formosan Medical Association. – 2012. – Vol. 111 (7). – P. 392-396.
4. Giugno, S. Vulvovaginitis in a pediatric population: relationship among etiologic agents, age and Tanner staging of breast development / S. Giugno [et al.] // Arch. Argent. Pediatr. – 2014. – Vol. 112. – P. 65-74.
5. Чеботарева, Ю.Ю. Некоторые аспекты хронизации вульвовагинита у девочек с инфекциями мочевыделительной системы / Ю.Ю. Чеботарева, Г.М. Лефитов, З.А. Костоева. - Нефрология. – 2018. – Том 22, № 5. – С. 71-76.
6. Кохреидзе, Н.А. Ятрогенные причины затяжного течения вульвовагинита у детей / Н.А. Кохреидзе, Г.Ф. Кутушева // Репродуктивное здоровье детей и подростков. – 2015. – №5 (64). – С. 26-45.
7. Диагностика и лечение вульвовагинитов у девочек / С.Л. Косых [и др.] // Мать и дитя в Кузбассе. – 2012. – Т. 51, № 4. – С. 3-6.
8. Хурасева, А.Б. Факторы риска персистенции вульвовагинита у девочек и оптимизация терапии / А.Б. Хурасева // Репродуктивное здоровье детей и подростков. – 2014. – № 3. – С. 45-50.
9. Вульвовагинит у девочек в препубертатном и пубертатном периодах развития / Л.В. Адамян [и др.] // Проблемы репродукции. – 2018. – Т. 24, № 3. – С. 49-54.
10. An evaluation of the relationship between genital hygiene practices, genital infection [Text] / S. Sevil [et al.] // Gynecology & Obstetrics. – 2013. – Vol. 3 (6). – P. 187.
11. Severe Vaginal Burns in a 5-Year-Old Girl Due to an Alkaline Battery in the Vagina / A. Semaan [et al.] // J. Pediatr. Adolesc. Gynecol. – 2015. – Vol. 28 (5). – P. 147-148.
12. Recurrent paediatric pinworm infection of the vagina as a potential reservoir for *Enterobius vermicularis* / B. Kashyap [et al.] // J. Helminthol. – 2014. – Vol. 88 (3). – P. 381-383.
13. Клинико-анамнестические особенности сращения малых половых губ на фоне аллергического вульвита / З.К. Батырова [и др.] // Репродуктивное здоровье детей и подростков. – 2016. – № 3. – С. 59-68.
14. Значение аллергии в развитии хронического вульвовагинита / А.А. Павлова [и др.] // Акушерство и гинекология. – 2015. – № 9. – С. 68-74.
15. Современный подход в лечении острого бактериального вульвовагинита у девочек периода детства / З.К. Батырова [и др.] // Репродуктивное здоровье детей и подростков. – 2017. – № 6. – С. 40-44.
16. Beytler, I. Clinical presentation, diagnosis and treatment of vulvovaginitis in girls: a current approach and review of the literature / I. Beytler, S. Kavukcu // World J. Pediatr. – 2017. – Vol. 13 (2). – P. 101-105.
17. Роль гигиенических навыков в формировании микробиоценоза влагалища у девочек с учетом стадии полового развития / А.В. Казакова [и др.] // Репродуктивное здоровье детей и подростков. – 2017. – №1. – С. 82-98.

ОСОБЕННОСТИ ВЫНАШИВАНИЯ БЕРЕМЕННОСТИ У ЖЕНЩИН, ПРОЛечЕННЫХ ПО ПОВОДУ НАРУЖНОГО ГЕНИТАЛЬНОГО ЭНДОМЕТРИОЗА: ГОРМОНАЛЬНЫЕ, ГЕМОСТАЗИОЛОГИЧЕСКИЕ И ПЛАЦЕНТАРНЫЕ НАРУШЕНИЯ

М.А. Павловская, Л.В. Гутикова, Ю.В. Кухарчик
УО «Гродненский государственный медицинский университет»

Реферат

В статье представлены данные о клиническом течении гестационного процесса у 49 женщин, ранее пролеченных по поводу наружного генитального эндометриоза. Обосновано включение этих женщин в группу риска по нарушению маточно-плацентарного кровотока, аномалиям родовой деятельности, внутриутробному инфицированию плода. Установлены критические сроки гестации (5-8, 20-24, 30-33 нед.), которые связаны со снижением гормонопродуцирующей функции плаценты и активацией аутоиммунных процессов вследствие бактериальной и вирусной инфекции с нарушением сосудисто-тромбоцитарного и плазменного звеньев гомеостаза. Выявленные изменения требуют раннего назначения гестагенов, антиагрегантов или антикоагулянтов под контролем гемостазиограммы и проведения антибактериальной и противовирусной терапии по показаниям. Учитывая высокую частоту осложнений гестации у данной категории женщин, целесообразна дородовая госпитализация пациенток в стационар в 37-38 недель беременности.

Ключевые слова: генитальный эндометриоз, беременность.

Features of pregnancy in women treated for external genital endometriosis: hormonal, hemostasiological and placental disorders

M.A. Pavlovskaya, L.V. Gutikova, Yu.V. Kukharchyk
Educational Institution "Grodno State Medical University"

Abstract

The article reveals the data on clinical course of 53 women who have been treated for external genital endometriosis and are in the uterine and placental blood flow risk group. Critical periods in course of pregnancy (5-8 weeks, 20-24 weeks, 30-33 weeks) are established. These periods are connected with depression of hormone producing function of placenta and activation of autoimmune processes due to bacterial and virus infections with defect of vascular-thrombocytic and plasma component of homeostasis. The revealed abnormalities require early prescription of gestogens, antiaggregants or anticoagulants under control of hemostasiogram and prescribed antibacterial and antiviral therapy. Considering the high frequency of complications of gestation in this category of women is antenatal hospitalization of patients hospital at 37-38 week of pregnancy advisable.

Key words: genital endometriosis, pregnancy.

Адреса для корреспонденции:

М.А. Павловская, тел. моб.: +375 (29) 586-02-05, e-mail: whiteorchid1803@gmail.com
Л.В. Гутикова, e-mail: klam4@mail.ru
Ю.В. Кухарчик, тел. моб.: +375 (29) 788-66-17, e-mail: juliakukharchik@mail.ru

Введение

Эндометриоз является одной из самых актуальных проблем гинекологии. Частота этой патологии у женщин репродуктивного возраста варьирует от 7 до 25 %, причем в последние годы наблюдается тенденция к росту этой патологии [1-5].

Известно, что 30-40 % женщин с эндометриозом страдают бесплодием, и столько же не могут выносить беременность [2, 3]. Отрицательное влияние эндометриоза на течение беременности исследователи связывают с нарушением nidации плодного яйца из-за небольших размеров «имплантационного окна», а также уменьшения растяжимости и сократимости матки [6-9]. Вместе с тем, отмечено, что внедрение в практику 2-этапного метода лечения эндометриоза (лапароскопия с последующей гормональной терапией) позволило значительно уменьшить неблагоприятное течение гестационного процесса [10-12].

Противоречивые литературные данные об особенностях течения гестационного процесса, гормональных и гемостазиологических изменениях [12-15], а также недостаток информации о состоянии фетоплацентарного комплекса и морфологической картины последа у женщин, ранее леченных по поводу наружного генитального эндометриоза (НГЭ), явились основанием для проведения данного исследования.

Цель исследования – изучение особенностей течения гестационного процесса у женщин, пролеченных по поводу наружного генитального эндометриоза, а также выявление гормональных, гемостазиологических и плацентарных изменений.

Материалы и методы исследования

Обследовано 49 женщин (основная группа), ранее леченных по поводу НГЭ в возрасте от 21 до 42 лет (в среднем $29,3 \pm 1,6$ лет). Контрольную группу составили 28 здоровых женщин в возрасте от 20 до 36 лет (в среднем $26,3 \pm 1,5$ года) с нормально протекающей беременностью, которая закончилась физиологическими срочными родами через естественные родовые пути.

В основной группе длительность заболевания составила от 1,6 до 12 лет (в среднем $4,1 \pm 1,6$ лет). Первичным бесплодием страдали 30 (61,2 %), вторичным 19 (38,8 %) пациенток.

НГЭ был установлен в ходе лапароскопической операции, произведенной в раннюю лютеиновую фазу менструального цикла, и подтвержден результатами гистологического исследования. У всех пациенток маточные трубы были проходи-

мы. Спаечный процесс в малом тазу установлен в 40,8 % наблюдений. Всем пациенткам во время лапароскопии выполнялось: вылушивание эндометриоидных кист яичников, рассечение спаек, коагуляция очагов эндометриоза.

У всех женщин основной группы беременность наступила после гормонотерапии через 6-9 месяцев после ее окончания.

Для изучения системы гомеостаза у всех беременных основной и контрольной групп определяли тромбоцитарную агрегацию методом фотометрирования плазмы. В качестве индукторов агрегации использовали раствор АДФ в разведении 1:10. Концентрацию фибриногена методом Рутберга. Определение активированного времени рекальцификации (ABP), активированного частичного тромбопластинового времени (АЧТВ), протромбинового времени, активности антитромбина III проводилось с помощью одноканального коагулометра TROMBOTRACK, определение фибринолитической активности плазмы – по методу Kowalski.

Всем женщинам выполняли ультразвуковое сканирование плода, плаценты, доплерометрические исследования кровотока в системе мать-плацента-плод в динамике на аппарате Voluson с частотой датчика 3,5 МГц.

У 30 беременных основной группы и 20 контрольной определяли гормоны (прогестерон, эстриол, плацентарный лактоген) методом иммуноферментного анализа в динамике.

У 30 пациенток (20 основной и 10 контрольной группы) проведено морфологическое исследование центральной и периферической части плаценты. Кусочки плаценты, вырезанные через все слои, фиксировали в 10 %-м нейтральном растворе формалина с последующей заливкой в парафин и приготовлением срезов толщиной 7-10 мкм, окрашенных гематоксилином и эозином, а также на коллаген – по Ван Гизону.

Полученные данные обрабатывались общепринятыми статистическими методами (Statistica 10.0.).

Результаты и обсуждение

По нашим данным, у беременных, леченных ранее по поводу НГЭ, выявлена высокая частота экстрагенитальных хронических воспалительных заболеваний: хронический тонзиллит у 36 (73,5 %), хронический гастрит и холецистит у 38 (77,6 %), хронические бронхо-легочные заболевания у 12 (24,5 %), хронический пиелонефрит у 11 (22,4 %), НЦД по гипо- и гипертоническому типу у 15 (30,1 %), пролапс митрального клапана у 12 (24,5 %), язва желудка и 12-перстной кишки у 5 (10,2 %),

анемия у 16 (32,7 %), диффузный эутиреоидный зоб у 17 (34,7 %), что свидетельствует о снижении общей сопротивляемости организма и взаимном отягощении патологических состояний.

Кроме того, при проведении исследования содержимого из влагалища, цервикального канала шейки матки и мочи на наличие грамположительных и грамотрицательных организмов, дрожжеподобных грибов, генитальных микоплазм (*M. hominis*, *U. urealiticum*), хламидий, ЦМВ, герпеса с использованием культуральных методов, молекулярно-биологических методов, обнаружено, что у беременных женщин основной группы чаще встречались хламидии, *M. hominis*, *U. urealiticum*, дрожжеподобные грибы, герпес, ЦМВ, а именно кандиды – у 19 (38,7 %) женщин; уреаплазмы и микоплазмы – у 25 (51,0); хламидии – у 12 (24,4 %); герпес – у 36 (73,4 %); ЦМВ – у 24 (48,9 %) женщин.

При проведении сравнительной оценки особенностей клинического течения беременности и родов нами получены достоверные различия между основной и контрольной группой. Так, в основной группе в 3 раза чаще отмечены такие осложнения, как угроза прерывания беременности в сроке 5-8 и 20-24 недели, преэклампсия – хроническая гипоксия плода, нарушение маточно-плацентарного кровотока, преждевременное созревание плаценты и длительное отсутствие эффекта от их традиционной медикаментозной коррекции (табл. 1).

По нашим данным, у 20 (40,8 %) женщин основной группы беременность закончилась самопроизвольными родами (из них срочными – у 11 (22,4 %), преждевременными – у 9 (18,3 %) и у 25 (51,0 %) – операцией кесарева сечения в сроке 33-39 нед.).

Основными показаниями к операции кесарева сечения были: упорная слабость родовой деятельности, нарастание степени тяжести преэклампсии,

сочетание длительного бесплодия с возрастом первородящей, несостоятельность рубца на матке. В процессе самостоятельных родов у каждой второй роженицы основной группы и 10,7 % контрольной группы наблюдалась аномалия родовой деятельности.

Следует отметить неэффективность коррекции аномалий родовой деятельности у 15 женщин (30,6 %) основной группы и у 3 (10,7 %) контрольной. Второй и третий периоды родов протекали без осложнений. Кровопотеря у всех пациенток не выходила за рамки физиологической и составила 15-220 мл ($189,2 \pm 73,1$ мл).

Как в основной, так и в контрольной группе у 80 % женщин течение послеродового периода было гладким. У остальных родильниц отмечалась резорбционная лихорадка, субинволюция матки.

У 45 из 49 женщин основной группы (у 4 был самопроизвольный выкидыш в сроке 5-8 недель) и 28 контрольной группы родились 45 и 28 новорожденных соответственно. Перинатальные потери отсутствовали. Масса новорожденных в основной группе составила 3254 ± 128 г, в контрольной группе – 3654 ± 336 г. В основной группе женщин в асфиксии I-II ст. тяжести родились 6 (12,2 %) новорожденных, а также отмечена высокая заболеваемость новорожденных – 39 случаев (79,6 %) с преимущественным поражением ЦНС гипоксически-ишемического характера, что одинаково встречалось как после самопроизвольных родов, так и после операции кесарева сечения.

При анализе показателей системы гемостаза (табл. 2) у беременных основной группы имеется односторонний характер изменений в виде гиперагрегации тромбоцитов в ответ на индукторы, начиная с I триместра беременности, и одновременно активизируется плазменное звено гемостаза

Таблица 1. Особенности клинического течения беременности и родов у обследованных женщин

Клинические проявления	Основная группа, n=49	Контрольная группа, n=28
Угрожающий выкидыш (5-8 нед.)	17 (34,7 %)	2 (7,1 %)
Угрожающий поздний выкидыш (20-24 нед.)	7 (14,3 %)	-
Анемия I ст.	16 (32,7 %)	3 (10,7 %)
Самопроизвольный выкидыш в срок 5-8 нед.	4 (8,1 %)	-
Преэклампсия (32-37 нед.)	23 (46,9 %)	3 (10,7 %)
Преждевременное созревание плаценты	22 (44,9 %)	2 (7,1 %)
Нарушение маточно-плацентарного кровотока	24 (48,9 %)	-
Хроническая гипоксия плода	21 (42,9 %)	-
Преждевременное излитие околоплодных вод	18 (36,7 %)	2 (6 %)
Слабость родовой деятельности (первичная)	23 (46,9 %)	3 (10,7 %)
Самопроизвольные роды	20 (40,8 %)	26 (92,9 %)
Кесарево сечение	25 (51,0 %)	2 (7,1 %)
Масса новорожденных	3254 ± 128 г	3654 ± 336 г

Таблица 2. Показатели системы гемостаза у обследованных беременных ($M \pm m$)

Показатель	Основная группа, n=49			Контрольная группа, n=28		
	5-8 нед.	20-24 нед.	30-33 нед.	5-8 нед.	20-24 нед.	30-33 нед.
Фибриноген, г/л	2,6 $\pm$ 0,04	3,4 $\pm$ 0,08	5,0 $\pm$ 0,06	2,1 $\pm$ 0,02	2,7 $\pm$ 0,01	3,5 $\pm$ 0,04
РКФМ, мг/100 мл	4,2 $\pm$ 0,08	4,3 $\pm$ 0,07	5,7 $\pm$ 0,7	2,9 $\pm$ 0,4	3,7 $\pm$ 0,2	5,3 $\pm$ 0,3
p	>0,05	>0,05	>0,05	<0,05	<0,05	<0,05
ПДФ	6,1 $\pm$ 0,3	8,7 $\pm$ 0,4	9,2 $\pm$ 0,06	5,3 $\pm$ 0,5	6,5 $\pm$ 0,4	8,3 $\pm$ 0,7
p	>0,05	>0,05	>0,05	<0,05	<0,05	<0,05
Антитромбин П1, %	97,3 $\pm$ 4,1	96,1 $\pm$ 2,1	93,3 $\pm$ 1,1	98,4 $\pm$ 0,05	96,2 $\pm$ 2,1	95,1 $\pm$ 2,1
p	>0,05	>0,05	>0,05	<0,05	<0,05	<0,05
АЧТВ, сек.	39,6 $\pm$ 0,3	45,8 $\pm$ 0,3	46,3 $\pm$ 1,1	31,3 $\pm$ 0,2	39,6 $\pm$ 0,4	37,8 $\pm$ 0,05
p	>0,05	>0,05	>0,05	<0,05	<0,05	<0,05
АДФ- агрегация, %	47,3 $\pm$ 0,8	52,3 $\pm$ 0,76	55,7 $\pm$ 0,33	37,1 $\pm$ 0,45	39,1 $\pm$ 0,03	42,6 $\pm$ 0,9
p	<0,05	<0,05	<0,05	<0,05	<0,05	<0,05
АВР, с	58,9 $\pm$ 0,07	58,8 $\pm$ 0,87	57,3 $\pm$ 0,33	60,2 $\pm$ 0,2	62,3 $\pm$ 0,03	64,8 $\pm$ 0,5
p	>0,05	>0,05	>0,05	<0,05	<0,05	>0,05

(гиперфибриногенемия, появление маркеров хронического ДВС-синдрома (РКФМ и ПДФ)).

Следует отметить, что данные изменения в системе гемостаза у беременных, леченных ранее по поводу НГЭ, требовали своевременного назначения с I триместра беременности антиагрегантов до нормализации параметров гемостазиограммы.

Мы выявили особенности гормональной функции фетоплацентарного комплекса у обследованных женщин. Так, при определении содержания прогестерона в сроке 5-8 и 20-24 нед. (табл. 3) нами установлено достоверное снижение его уровней

В ходе исследования было установлено достоверное повышение эстриола в основной группе, что свидетельствует о состоянии особого напряжения фетоплацентарного комплекса, что в некоторых случаях может свидетельствовать о тенденции к декомпенсации.

При определении содержания плацентарного лактогена в крови беременных сравниваемых групп в сроке 20-24 и 30-33 нед. (табл. 5) выявлено достоверное его снижение у беременных основной группы по сравнению с контрольной, что является проявлением нарушения функциональной полноценности плаценты.

Таблица 3. Уровни прогестерона (нмоль/мл) у обследованных беременных ($M \pm m$)

Сроки беременности	Контрольная группа (n=20)	Основная группа (n=30)
5-8 недель	21,24 $\pm$ 0,44	11,38 $\pm$ 1,73*
20-24 недели	39,65 $\pm$ 1,72	21,54 $\pm$ 3,2*
30-33 недели	122,76 $\pm$ 4,21	71,51 $\pm$ 3,83*

* $p < 0,05$ – статистически значимые отличия

у беременных основной группы, что потребовало коррекции прогестероновой недостаточности.

Нами изучен также характер секреции эстриола (табл. 4) у беременных основной группы в сравнении с контрольной.

При исследовании плацент нам удалось выявить особенности их морфологической структуры. В наших наблюдениях все плаценты были однодолевые, дискообразной формы с центральным прикреплением пуповины.

Таблица 4. Содержание эстриола (нмоль/л) у обследованных беременных ($M \pm m$)

Сроки беременности	Контрольная группа (n=20)	Основная группа (n=30)
20-24 недели	10,57 $\pm$ 4,41	13,5 $\pm$ 6,75*
30-33 недели	31,22 $\pm$ 1,82	25,86 $\pm$ 5,76*

* $p < 0,05$ – статистически значимые отличия

Таблица 5. Содержание плацентарного лактогена (нмоль/л) у беременных, леченных по поводу НГЭ, в зависимости от наличия или отсутствия АТ к ХГ (М±m)

Сроки беременности (нед.)	Контрольная группа (n=20)	Основная группа (n=30)
20-24	95,65±3,21	55,45±6,0*
30-33	272,31±6,05	163,75±7,6*

* p<0,05 – статистически значимые отличия

Параметры плацент и плацентарно-плодовый коэффициент у обследованных женщин представлены в **таблице 6**.

Как видно из таблицы 6, в основной группе наблюдается снижение (на 22 %) по сравнению с контрольной группой массы плаценты на 14 % ее среднего диаметра. Обращает на себя внимание также уменьшение ППК, что следует рассматривать как дестабилизацию компенсаторно-приспособительных реакций (КПР) плаценты.

По нашим данным, морфологическая картина плацент контрольной группы была представлена в центральных отделах большим количеством мелких, хорошо васкуляризированных терминальных ворсин, незначительным расширением межворсинчатого пространства, единичными очагами фибриноидного некроза, незначительным количеством синцитиальных узелков. В периферических отделах плацент количество мелких терминальных ворсин и синцитиальных узелков было снижено. Это свидетельствует о преобладании в норме КПР в центральных отделах плаценты по сравнению с периферическими.

Морфологическое исследование последа в основной группе показало нарушение КПР, что выражалось в недостаточной или чрезмерной васкуляризации концевых ворсин, единичных некрозах стромы, резком расширении и полнокровии межворсинчатого пространства, большом количестве синцитиальных узелков, единичных очагов фибриноидного некроза и кровоизлияний.

В плодовых оболочках в 67,3 % случаев обнаружены инфильтраты из круглых клеток, а также клетки с карирексисом, что может свидетельствовать об инфицировании плаценты специфическим агентом (например, ЦМВ, герпес, хламидии, уреаплазма, микоплазма).

Более выраженные изменения в плаценте выявлены в 32,7 % случаев: массивное отложение фибриноида в области базальной пластины, коллагенизация стромы и бедность кровеносными сосудами створчатых и концевых ворсин, сужение межворсинчатого пространства, неравномерное увеличение количества очагов фибриноидного некроза, тромбоза, кровоизлияний в межворсинчатое пространство. КПР были слабо выражены как в центральных, так и в периферических отделах плаценты.

Таким образом, на основании проведенного нами исследования можно заключить, что женщины, ранее пролеченные по поводу НГЭ, входят в группу риска по нарушению маточно-плацентарного кровотока, аномалиям родовой деятельности, внутриутробному инфицированию плода, что связано со снижением гормонопродуцирующей функции плаценты и активацией аутоиммунных процессов вследствие бактериальной и вирусной инфекции с нарушением сосудисто-тромбоцитарного и плазменного звеньев гомеостаза.

Выводы

1. Беременные, леченные ранее по поводу НГЭ, входят в группу риска по осложненному течению гестации: невынашивание беременности, преэклампсия, нарушение маточно-плацентарного кровообращения, хроническая гипоксия плода, ускоренное созревание плаценты, аномалии родовой деятельности, преждевременное излитие околоплодных вод, внутриутробное инфицирование плода.

2. Критическими сроками гестационного периода для беременных, ранее леченных по поводу эндометриоза, можно считать: 5-8, 20-24, 30-33 нед.,

Таблица 6. Параметры плацент и плацентарно-плодовый коэффициент (ппк) у обследованных женщин

Обследованные женщины	Вес плаценты, г	Средний диаметр плаценты, см	ППК
Контрольная группа n=20	507,21±9,36	19,9±0,11	0,138±0,32
Основная группа, n=30	397,83±24,12*	17,3±0,12*	0,122±0,03*

*p<0,05 – статистически значимые отличия

что подтверждается снижением гормонопродуцирующей функции плаценты (уменьшение уровня эстриола, прогестерона и плацентарного лактогена) с нарушением сосудисто-тромбоцитарного и плазменного звеньев гемостаза.

3. Обнаруженные изменения требуют раннего назначения гестагенов, антиагрегантов или антикоагулянтов под контролем гемостазиограммы, а также при обнаружении инфекции - проведения антибактериальной и противовирусной терапии.

4. Учитывая высокую частоту осложнений гестации у данной категории женщин, целесообразна дородовая госпитализация пациенток в стационар в 37-38 недель беременности.

Список литературы

1. Адамян, Л. В. Эндометриозы: руководство для врачей / Л. В. Адамян, В. И. Кулаков. – М.: Медицина, 1998. – 317 с.
2. Сравнительная эффективность различных методов лечения бесплодия у пациенток с наружным генитальным эндометриозом / Н. И. Волков [и др.] // Журнал акушерства и женских болезней. – 2001. – Т. 50, № 3. – С. 25-27. – doi: 10.17816/JOWD95553.
3. Савицкий, Г. А. Перитонеальный эндометриоз и бесплодие / Г. А. Савицкий, С. М. Горбушин. – СПб.: Элби-СПб., 2002. – 170 с.
4. Balasch, J. Lack of endometriosis in patients with repeated abortion / J. Balasch, M. Creus, J. A. Vanrell // Hum. Reprod. – 1988. – Vol. 3, iss. 2. – P. 263-4. – doi: 10.1093/oxfordjournals.humrep.a136690.
5. Risks of adverse pregnancy outcome in endometriosis / I. Brosens [et al.] // Fertil. Steril. – 2012. – Vol. 98, iss. 1. – P. 30-5. – doi: 10.1016/j.fertnstert.2012.02.024
6. Endometriosis is associated with a decreased risk of pre-eclampsia / A. I. Brosens [et al.] // Hum. Reprod. – 2007. – Vol. 22, iss. 6. – P. 1725-9. – doi: 10.1093/humrep/dem072.
7. Endometriosis is a risk factor for spontaneous hemoperitoneum during pregnancy / A. I. Brosens [et al.] // Fertil. Steril. – 2009. – Vol. 92, iss. 4. – P. 1243-5. – doi: 10.1016/j.fertnstert.2009.03.091.
8. Preterm birth, ovarian endometriomata, and assisted reproduction technologies / S. Fernando [et al.] // Fertil. Steril. – 2009. – Vol. 91, iss. 2. – P. 325-30. – doi: 10.1016/j.fertnstert.2008.01.096.
9. Gainey, H. L. Endometriosis in pregnancy, clinical observations / H. L. Gainey, J. E. Keeler, K. S. Nicolay // Am. J. Obstet. Gynecol. – 1952. – Vol. 63, iss. 3. – P. 511-23. – doi: 10.1016/0002-9378(52)90066-5.
10. Endometriosis: Science and Practice / ed.: L. C. Giudice, J. L. H. Evers, D. L. Healy. – Wiley-Blackwell, 2012. – 581 p. – doi: 10.1002/9781444398519.
11. Adenomyosis and risk of preterm delivery / C. M. Juang [et al.] // BJOG. – 2007. – Vol. 114, iss. 2. – P. 165-9. – doi: 10.1111/j.1471-0528.2006.01186.x.
12. Obstetric outcome in women with endometriosis - a matched case-control study / M. Kortelahti [et al.] // Gynecol. Obstet. Invest. – 2003. – Vol. 56, iss. 4. – P. 207-12. – doi: 10.1159/000074815.
13. Endometriosis and spontaneous abortion rate: a cohort study in infertile women / R. Matorras [et al.] // Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol. – 1998. – Vol. 77, iss. 1. – P. 101-5. – doi: 10.1016/s0301-2115(97)00181-4.
14. Lag time between onset of symptoms and diagnosis of endometriosis / T. M. V. Santos [et al.] // Einstein. – 2012. – Vol. 10, iss. 1. – P. 39-43. – doi: 10.1590/s1679-45082012000100009.
15. A retrospective analysis of ovarian endometriosis during pregnancy / Y. Ueda [et al.] // Fertil. Steril. – 2010. – Vol. 94, iss. 1. – P. 78-84. – doi: 10.1016/j.fertnstert.2009.02.092.

ОСОБЕННОСТИ ОБМЕНА ЖЕЛЕЗА У НЕДОНОШЕННЫХ ДЕТЕЙ В НЕОНАТАЛЬНОМ ПЕРИОДЕ

В.Е. Потапова

УО «Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет»

Реферат

Одной из основных задач системы здравоохранения Республики Беларусь является снижение детской смертности и перинатальных потерь. В связи с этим изучение патогенеза распространенных заболеваний представляет высокий интерес. Одной из таких патологий является анемия у недоношенных детей. До настоящего времени молекулярные основы патогенеза этого заболевания изучены недостаточно. На настоящий момент нет единого мнения о необходимости обязательной профилактики анемии у недоношенных препаратами железа. Однако, дефицит железа приводит к необратимым повреждениям в головном мозге, особенно к изменениям в нейротрансмиттерах и поведенческим нарушениям. Обмен железа у недоношенных новорожденных.

Ключевые слова: новорожденный, недоношенность, анемия, сывороточное железо, ферритин, трансферрин.

Features of iron metabolism in premature infants in the neonatal period

V.E. Potapova

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

Abstract

One of the main objectives of the health system in the Republic of Belarus is to reduce child mortality and perinatal losses. In this regard the study of the pathogenesis of common diseases is of high interest. One of these pathologies is anemia in premature babies. To date, the molecular basis of the pathogenesis of this disease has not been sufficiently studied. At the moment, there is no consensus on the need for mandatory prevention of anemia in premature infants with iron preparations. However, iron deficiency leads to irreversible damage in the brain, especially to changes in neurotransmitters and behavioral disorders. Iron metabolism in premature newborns.

Key words: newborn, prematurity, anemia, serum iron, ferritin, transferrin

Одной из основных задач здравоохранения является снижение детской смертности и перинатальных потерь. В связи с этим изучение патогенеза распространенных заболеваний представляет высокий интерес. Одной из таких патологий является анемия у новорожденных и детей первого года жизни.

Анемии являются как самостоятельными заболеваниями, так и приобретенными осложнениями многих патологических процессов. До настоящего

времени молекулярные основы патогенеза этого заболевания изучены недостаточно. В структуре анемий у недоношенных детей важную роль играет ранняя анемия недоношенных. Согласно данным литературы, частота ее встречаемости варьирует от 40 до 90 % в зависимости от срока гестации, однако наши исследования показали, что даже у глубоко-недоношенных детей, у которых анемия возникает в 100 % случаев, классическая ранняя анемия недоношенных составляет не более 40 %.

Адреса для корреспонденции:

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

Нельзя исключить тот факт, что у недоношенных детей еще в неонатальном периоде одновременно могут встречаться как ранняя анемия, так и другие, в том числе дефицитные анемии. Наиболее частой из которых является железодефицитная [1, 3].

В раннем неонатальном периоде нет убедительных данных за железодефицитную анемию, но появляются признаки предшествующего железодефицитного состояния. Оно обуславливается особенными механизмами феррокинетики в организме недоношенного ребенка. За последние годы произошел значительный прогресс в понимании ранее мало изученных звеньев регуляции обмена железа. Благодаря новым технологиям раскрыты процессы, происходящие в организме здоровых людей, в большей степени исследования касаются взрослых или детей старшего возраста: изучены механизмы всасывания железа и взаимодействия факторов, влияющих на его метаболизм в норме и патологии [1, 2, 4]. Метаболизм железа является уникальным процессом и осуществляется целым рядом белков. К белкам, участвующим в абсорбции и регуляции гомеостаза железа в энтероцитах, относятся ферропортин, дивалентный металлотранспортер, дуоденальный транспортер – цитохром В, гефестин, железо-чувствительные элементы, железо-регуляторный белок, а также регуляторный пептид – гепсидин [2, 3, 5]. Особое внимание уделено гепсидину, который признан ключевым железорегуляторным гормоном, влияющим и на абсорбцию пищевого железа, и на высвобождение железа из макрофагов при его рециркуляции из стареющих эритроцитов. Гепсидин является медиатором развития так называемой анемии хронических воспалительных процессов и связующим звеном метаболизма железа и иммунного ответа. Приводятся сведения о взаимосвязи гепсидина с другими железорегуляторными протеинами и гипоксией индуцированным фактором, о механизмах некоторых форм железодефицитных состояний и перегрузки организма железом (Deicher R. (2017 г.), Hörl W. (2014 г.)). Однако, эти механизмы не до конца могут быть применимы для новорожденных детей, особенно недоношенных [3, 6].

Важно учитывать анатомо-физиологические особенности пищеварительной системы у данного контингента детей, особенно ферментативную активность. Всасывание железа из ионных соединений зависит от валентности ионов железа. Железо абсорбируется зрелыми энтероцитами в основном в виде ферро-ионов (двухвалентное железо). Трехвалентное железо (ферри-ионы) частично импортируются в энтероцит, но большая

часть восстанавливается до ферро-ионов. Ферри-ионы, взаимодействуя с муцином и β_3 интегрином, импортируются во внутриклеточное пространство энтероцита ворсинок слизистой оболочки двенадцатиперстной кишки при помощи внеклеточно расположенного шаперона – кальретикулинподобного мобилферрина. Определенная часть трехвалентных ионов на апикальной поверхности ворсинчатого эпителия под воздействием мембраносвязанной ферриредуктазы щеточной каймы энтероцита восстанавливается до двухвалентного состояния (ферро-ионов) (Майданник В. Г. (2012 г.)). Процесс восстановления железа зависит от многих факторов в частности от характера пищи, кислотности желудочного сока. Существует несколько способов перемещения железа из просвета кишечника в энтероциты, которые актуальны для новорожденных детей, не получающих гемового железа с пищей. Первый – образованный в желудке при участии соляной кислоты комплекс [железо (III) – муцин] взаимодействует с мембранным белком интегрином, железо переносится внутрь клетки и восстанавливается до ферро-ионов параферритином, и далее при помощи мобилферрина перемещается к месту использования. Роль этого пути очень низка, что обусловлено низкой продукцией соляной кислоты в желудке недоношенных новорожденных [3, 7, 8]. Второй – часть негемового железа (III) восстанавливается до ферро-ионов при помощи аскорбиновой кислоты или при участии ферриредуктазы и далее переносится внутрь белком DMT-1 (Roy C. (2011 г.), Enns C. (2013 г.)). Поэтому препараты двухвалентного железа обладают более высокой степенью биодоступности (Самсыгина Г. А. (2010 г.), Калашникова Г. В. (2012 г.), Hainsworth L. (2019 г.)).

Препараты железа неионных соединений представлены гидроксид-полимальтозным комплексом который состоит из многоядерных центров гидроксида Fe^{3+} , нековалентно связанных с молекулами полимальтозы. Неионная форма комплекса обеспечивает стабильность его структуры, постепенное освобождение от ферри-ионов, которые импортируются белком-транспортером в цитоплазму зрелого энтероцита ворсинки слизистой оболочки двенадцатиперстной и проксимальных отделов тонкой кишки [Коровина Н. А (2014 г.), Захарова И. Н. (2011 г.)]. В условиях недоношенности, учитывая незрелость энтероцита и ферментных систем организма, сниженную активность транспортных белков, плохую биодоступность железа грудного молока и его заменителей, высокую частоту воспалительных процессов и гипоксии, уместно предположить о неэффективности механизма поступления железа в организм с пищей [3, 8, 9, 11].

Возникает вопрос о сроках проведения медицинской профилактики железодефицитных состояний у недоношенных новорожденных, и, как следствие, профилактике железодефицитной анемии. В настоящее время нет четких регламентирующих документов, разрешающих или запрещающих применение препаратов железа у недоношенных детей. Железодефицитная анемия не рассматривается как специфичная для недоношенных детей нозология, хотя для этого есть все предпосылки. В инструкциях по применению препаратов железа и в методических рекомендациях по профилактике железодефицита у детей первого года жизни рекомендуется ферротерапия с 2 месяцев жизни, иногда с 4. При этом не учитывается факт низкого содержания железа в депо организма. С другой стороны, те препараты, которые рекомендованы к использованию у недоношенных детей, являются пероральными формами и преимущественно трехвалентными, что усложняет метаболизм этого микроэлемента [2, 10, 12].

Таким образом, изучение обмена железа в организме недоношенного ребенка является очень актуальным. Не выяснено, как регулируется процесс окисления железа в условиях морфологической и функциональной незрелости эритроцита. Не известно, что блокирует абсорбцию железа из препаратов и пищи в условиях недоношенности при доказанном дефиците микроэлемента в крови и депо. Не изучено, как работает механизм поступления железа в организм недоношенного ребенка в условиях перенесенной гипоксии и инфекционного процесса.

Цель работы: изучить особенности обмена железа у недоношенных новорожденных.

Материалы и методы

Для достижения поставленной цели нами было обследовано 74 ребенка, рожденных в сроке гестации 30 – 36 недель, находившихся на лечении в отделении для недоношенных детей УЗ ВОДКЦ.

Согласно протоколам МЗ РБ детям проводились следующие диагностические тесты:

1. Сбор данных анамнеза (анализ течения беременности и родов у матери, акушерско-гинекологического анамнеза и соматического здоровья матери, анализ физического развития, течения периода адаптации новорожденного).

2. Клиническое обследование по органам и системам.

3. Стандартные лабораторные методы (общий клинический анализ крови (уровень гемоглобина, количество эритроцитов, гематокритное число, количество ретикулоцитов, цветовой показатель, скорость оседания эритроцитов, количество

тромбоцитов, уровень лейкоцитов с подсчетом лейкоцитарной формулы), общий анализ мочи, копрограмма, биохимический анализ крови (глюкоза, билирубин общий, прямой и непрямой, общий белок, альбумин, электролиты, СРБ, креатинин, мочевины).

4. Морфологическое исследование периферической крови с помощью световой микроскопии.

5. Инструментальные методы исследования (УЗИ головного мозга, сердца и органов брюшной полости).

Для изучения обмена железа в организме ребенка определялись сывороточное железо, ферритин, трансферрин, растворимый рецептор трансферрина и церулоплазмин.

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

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

Анализ акушерско-гинекологического анамнеза включал:

- определение числа беременностей и родов у матери; исходы предыдущих беременностей;
- наличие гинекологической патологии: эрозии шейки матки, хронические и острые генитальные инфекции до настоящей беременности, врожденные аномалии развития половых органов матери и др.;
- особенности течения настоящей беременности: гестоз первой и второй половины беременности, гестационный сахарный диабет, пиелонефрит беременных, угроза прерывания беременности, истмико-цервикальная недостаточность, многоплодная беременность, выявленные инфекции, передающиеся половым путем и др.;

- особенности течения настоящих родов: длительность первого и второго периодов родов и безводного промежутка, количество и характеристика околоплодных вод, преждевременное излитие околоплодных вод, преждевременная отслойка нормально расположенной плаценты, краевое и центральное прикрепление плаценты и связанные с ними кровотечения, обвитие пуповины вокруг шеи плода, оперативное родоразрешение, аномалии родовой деятельности, срок преждевременных родов, аномалии плаценты и пуповины (короткая или длинная пуповина, гипоплазия плаценты и др.).

Анализ развития новорожденного включал определение массы, роста, окружности головы

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

Клиническое наблюдение за пациентами включало оценку неврологического и соматического статусов.

Статистический анализ результатов исследования был произведен и использованием аналитического пакета Statistica 10.0 (фирма Statsoft Inc.). Для проверки нормальности распределения изучаемых количественных признаков применялся тест Колмогорова-Смирнова, для выявления корреляционных взаимосвязей – ранговый анализ Спирмена. При проверке нормальности распределения выяснилось, что распределение части изучаемых признаков нормальным не является. Соответственно для дальнейшего статистического анализа полученных результатов использовались параметрические (для показателей с нормальным распределением) и непараметрические (для показателей, не подчиняющихся нормальному распределению) методы анализа. Достоверность различий между группами оценивали с помощью *t* критерия Стьюдента. Статистически значимыми считались различия и корреляция при значениях $p < 0,05$.

Результаты и обсуждения

Мы проанализировали состояние здоровья 74 женщин, родивших 74 недоношенных новорожденных детей. 65 % матерей исследуемой группы относились ко II группе здоровья, 35 % – к III. Экстрагенитальная патология имела место у 60 % беременных. Наиболее распространенными являлись хронический пиелонефрит, артериальная гипертензия, сахарный диабет, нарушение жирового обмена, миопия, эутиреоз, анемия.

40 % беременных до наступления настоящей беременности перенесли одну или несколько генитальных инфекций с наличием клинических проявлений конкретной инфекции.

Осложненное течение беременности наблюдалось у 100 % матерей, из них угроза прерывания у 100 %, многоводие у 55 %, маловодие у 23 %, задержка внутриутробного развития плода на разных сроках беременности у 43 %, хроническая внутриматочная гипоксия плода у 60 %, фетоплацентарная недостаточность у 50 %, истмико-цервикальная не-

достаточность у 64 %, кольпит у 72 %, гестоз второй половины беременности у 23 %.

Родоразрешено путем операции кесарево сечение было 80 % женщин. У 24 – наблюдался длительный безводный период.

Таким образом фон на котором протекала настоящая беременность, нельзя считать благополучным. Генитальная и экстрагенитальная патология способствовали преждевременному рождению детей и развитию у них различных патологических процессов.

Состояние здоровья детей исследуемой группы

В ходе исследования под нашим наблюдением находилось 74 недоношенных новорожденных со сроком гестации 30–36 недель ($34 \pm 1,25$). Дети лечились в педиатрическом отделении для недоношенных детей УЗ «ВОДКЦ».

Пациенты исследуемой группы при рождении имели вес $890-2280$ г ($1760 \pm 106,43$), длину тела $32-47$ см ($41,4 \pm 0,53$), окружность головы $26-34$ ($28,76 \pm 0,48$), окружность грудной клетки $24-33$ ($28,47 \pm 0,76$). 75 % новорожденных детей соответствовали своему гестационному возрасту, у 25 % имела место задержка внутриутробного роста: у 15 % – I степени, у 10 % – II степени.

Оценка по шкале Апгар на первой минуте жизни от 3 до 8 баллов ($4,9 \pm 0,69$). 70 % детей с рождения проводилась ИВЛ, длительность которой варьировала от 0 до 17 сут. ($3,56 \pm 0,29$ сут.). Оценка по шкале Сильвермана при рождении от 2 до 6 ($4,3 \pm 0,36$).

В клинической картине у обследованных детей доминировали признаки поражения ЦНС, причем ведущим явился синдром угнетения (75 %). Наряду с поражением ЦНС, наиболее часто в патологический процесс вовлекалась система органов дыхания. У обследованных детей также отмечались врожденные пороки сердца, неонатальная желтуха, вторичная кардиопатия. Всем детям проводилась терапия согласно выставленным диагнозам в соответствии с отраслевыми стандартами.

Из 74 обследованных пациентов было сформировано две исследуемые группы по наличию активного инфекционного процесса в организме ребенка: 1-я группа – 32 недоношенных ребенка с инфекционной патологией и 2-я группа – 42 недоношенных ребенка без инфекционной патологии. В подгруппе с инфекционной патологией находились дети с верифицированными диагнозами «Врожденная пневмония» и «Инфекция, специфичная для перинатального периода». В подгруппе без проявлений инфекционного процесса пациентам выставлялись диагнозы «Церебральное нетрав-

Таблица 1. Концентрация железа и церулоплазмينا в сыворотке крови

Дни наблюдения	Сывороточное железо		Церулоплазмин	
	1-я гр.	2-я гр.	1-я гр.	2-я гр.
10 - 21 день	15,76 [0,56; 38,23]*	22,95 [4,71; 47,65]	9,69 [0,92; 22,42]	9,06 [1,08; 20]

* $p^{1-2} < 0,05$.**Таблица 2.** Концентрация трансферрина, растворимого рецептора трансферрина и ферритина в сыворотке крови

Дни наблюдения	Трансферрин		Раств. рецептор трансферрина		Ферритин	
	1-я гр.	2-я гр.	1-я гр.	2-я гр.	1-я гр.	2-я гр.
10 - 21 день	143,7 [96,12; 240,15]*	167,75 [96,54; 331,33]	0,16 [0,017; 0,83]	0,17 [0,016; 2,16]	253,08 [65,35; 493,38]*	167,0 [21,88; 418,23]

* $p^{1-2} < 0,05$.

матическое кровоизлияние» и «Энцефалопатия новорожденного», «Врожденный порок сердца». Основная и контрольная группы были сопоставимы по гестационному возрасту, полу и массе тела при рождении. Обследование детей проводилось на 10–21 дни жизни (табл. 1, 2).

Уровень железа у детей первой группы был достоверно ниже, чем во второй - 15,76 [0,56; 38,23]* против 22,95 [4,71; 47,65], при стабильном показателе церулоплазмينا в обеих группах.

Трансферрин в 1-й группе был достоверно ниже 143,7 [96,12; 240,15]*, чем во второй, при отсутствии достоверных различий в уровне растворимого рецептора к трансферрину 0,16 [0,017; 0,83] и 0,17 [0,016; 2,16] соответственно.

Уровень ферритина в первой группе был достоверно выше в первой группе 253,08 [65,35; 493,38]* в сравнении со второй 167,0 [21,88; 418,23].

В результате рангового корреляционного анализа по методу Спирмена была выявлена взаимосвязь между сроком гестации и показателями сывороточного железа ($r=+0,44$, $p<0,001$), и ферритина ($r=+0,65$, $p<0,001$). Слабая взаимосвязь была между сроком гестации и растворимым рецептором трансферрина ($r=+0,31$, $p<0,01$).

Выводы

1. Выявлена зависимость свободного и депонированного железа от срока гестации и наличия инфекционного процесса.

2. Установлена зависимость транспортируемого железа от инфекционного процесса в организме недоношенного новорожденного, указывающая на повышение потребности в этом микроэлементе у недоношенных новорожденных с инфекционной патологией.

3. Полученные данные показывают необходимость коррекции железодефицита у недоношенных детей в неонатальном периоде.

Список литературы

1. Демихов, В.Г. Ранняя анемия недоношенных: оптимизация стратегии терапии / В.Г. Демихов, А.В. Дмитриев, О.А. Шокев // РЖДГиО., 2015. – Т. 2. № 1. – С. 81-87.
2. Зернова, Н.И. Анемии у недоношенных детей / Н.И. Зернова, Е.М. Плешкова, Л.И. Туркова, Т.И. Кузнецова // Смоленский медицинский альманах, 2016. – № 4. – С. 143 – 148.
3. Messer, Y. Erythropoietin and iron in the anemia of prematurity / Y. Messer // Escande B. – TATM. 2009 – P.15 – 17.
4. Widness, J.A. Pathophysiology, Diagnosis, and Prevention of Neonatal Anemia / J.A. Widness // Neo Reviews. 2010 – T.1 – P. 61.
5. Dutta, S. Guidelines for feeding very low birth weight infants / S. Dutta, B. Singh, L. Chessell // Nutrients. 2015 – 8; 7 (1). – p. 423 – 428.
6. Christensen, R.D. RBC transfusions in the NICU: guidelines, alternatives, outcomes / R.D. Christensen // Program and abstracts of the National Association of Neonatal Nurses 24th Annual Educational Conference. – September 24-27. 2008 – Ft. Lauderdale, Florida
7. Halperin, D. Effects of recombinant human erythropoietin in infants with the anemia of prematurity: a pilot study / D. Halperin // J. Pediatr. 2009 – № 116. – P. 779 – 786.
8. Goldenberg, R.G. Intrauterine infection and preterm delivery // R. G. Goldenberg, J. C. Hauth., W. W. Andrews / The New England Journal of Medicine. 2010 - Vol. 18. – P. 1500.
9. Juul S.E. Perinatal Iron Deficiency: Implications for Mothers and Infants / S.E. Juul // Neonatology. 2019 – 115 (3). – P. 269-274. DOI: 10.1159/000495978/ Pubmed.com
10. Rao, R. Perinatal aspects of iron metabolism / R. Rao, M.K. Georgieff // Acta Paediatr Suppl. 2002 – 91 (438). – P. 124 – 129. DOI: 10.1111/j.1651-2227.2002/ Pubmed.com
11. Esen, U.I. Iron deficiency anaemia in pregnancy: The role of parenteral iron / U.I. Esen // J Obstet Gynaecol. 2017 – 37 (1). – P.15-18. DOI:10.1080/01443615.2016.1180505/Pubmed.com
12. Carter, R. Iron deficiency anemia and cognitive function in infancy / R. Carter, J.L. Jacobson, M.J. Burden // Pediatrics. 2018 – 126 (2). – P. 427–434.

ВЛАГАЛИЩНЫЕ ВЫДЕЛЕНИЯ – НЕРЕШЕННАЯ ПРОБЛЕМА XXI ВЕКА**Определение pH как метод выбора
эмпирической терапии вагинозов и вагинитов****В.Е. Радзинский, С.Н. Занько, А.Ю. Журавлёв, О.К. Доронина****Реферат**

В клинической лекции изложены вопросы, связанные с особенностями диагностических возможностей в практике врача акушера-гинеколога с использованием новых технологий: влагалыщного зеркала с индикатором pH; ряда инструментов для цитологических методов исследования, включая жидкостную цитологию; аспирационной биопсии эндометрия.

Впервые подробно представлены последние мировые и отечественные клинические рекомендации, а также не публиковавшиеся ранее сравнительные характеристики различных модификаций инструментов, приведен полный перечень показаний и противопоказаний к их использованию в соответствии с официальными рекомендациями.

Издание предназначено для акушеров-гинекологов амбулаторного звена, родильных домов и гинекологических отделений, дерматовенерологов, урологов, врачей общей практики, слушателей всех форм НМО, аспирантов, клинических ординаторов и студентов медицинских вузов.

Ключевые слова: *влажалыщные бели, воспаление слизистой влагалыща, диагностика воспаления, pH метрия.*

VAGINAL DISCHARGE - UNSOLVED PROBLEM OF THE XXI CENTURY**Determination of pH as a method of choice for empirical therapy of vaginosis and vaginitis****V.E. Radzinsky, S.N. Zanko, A.Y. Zhuravlev, O.K. Doronina****Abstract**

The clinical lecture outlines the issues related to the features of diagnostic capabilities in the practice of obstetrician-gynecologist using new technologies: a vaginal speculum with a pH indicator; a range of instruments for cytological test methods including liquid cytology; endometrium aspiration biopsy.

For the first time the latest world and domestic clinical guidelines are presented in detail as well as previously unpublished comparative characteristics of various modifications of instruments, a complete list of indications and contraindications for their use in accordance with the official recommendations.

The article is intended for outpatient obstetricians-gynecologists, maternity hospitals and gynecological departments, dermatovenereologists, urologists, general practitioners, students of all forms of SMS, graduate students, clinical residents and students of medical universities.

Key words: *vaginal leucorrhea, inflammation of the vaginal mucosa, diagnosis of inflammation, pH measurement.*

Микрофлора влагалыща крайне важна для нормального функционирования мочеполовой системы женщины. При этом состав вагинальной микробиоты динамичен – на него влияют циклические колебания уровней половых гормонов и ассоциированная с ними смена фаз менструального цикла, сексуальная активность, использование средств

контрацепции, беременность, возраст и многие иные факторы. Краеугольный камень нормального микробиоценоза – лактобациллы, снижение количества которых наряду с ростом условных патогенов часто ведет к бактериальному вагинозу (БВ).

Дисбиотические нарушения во влагалыще в период беременности повышают риски воспаления

и преждевременных родов. Именно поэтому удивительный процесс взаиморегуляции вагинальной среды и микрофлоры стремится обеспечить нивелирование колебаний состава микроорганизмов и стойкое доминирование лактобацилл в течение всей гестации.

Поддержание микробиоценоза на протяжении беременности гораздо легче обеспечить при заблаговременном лечении заболеваний, сопровождающихся патологическими выделениями из половых путей, на этапе прегравидарной подготовки. При этом необходимо отметить, что эмпирическая терапия вагинальных инфекций – настоящее требование времени, поскольку женщины не готовы ждать результатов анализов и справедливо настаивают на быстром избавлении от интимного дискомфорта.

Именно поэтому российская клиническая практика в последние годы претерпела существенные изменения: если ранее наиболее частой рекомендацией было дожидаться результатов исследования микрофлоры, то сейчас оптимальным признано сразу же назначить препарат с широким спектром активности, а при необходимости – провести коррекцию эмпирической терапии по лабораторным результатам.

Тем не менее, ответить на вопрос, где проходит грань между нормо- и дисбиозом, отделяющая полезные и «нейтральные» бактерии от условных патогенов, иногда нелегко. Впрочем, можно сделать уверенный вывод: идеология «санации» и «стерильности» нижних половых путей, которая некогда доминировала в акушерстве и гинекологии, не только неактуальна – она вредна. Выбор эмпирической терапии необходимо осуществлять в рамках двухэтапных схем лечения, важный компонент которых – восстановление популяции лактобацилл.

Микрофлора влагалища: возможны варианты

Усредненную нормальную вагинальную микрофлору в глобальном масштабе, вероятно, охарактеризовать невозможно – различия слишком велики.

В 2011 г. специалисты Медицинской школы университета Мэриленда (Балтимор, США) во главе с Жаком Равелем (Jacques Ravel) впервые описали несколько типов вагинальных сообществ (community state type, CST) у здоровых женщин репродуктивного возраста. В их числе был и «безлактобациллярный» тип нормобиоза CST IV, для которого характерно доминирование

строгих и факультативных анаэробов. Его чаще наблюдали у представительниц небелых этносоциальных групп.

На первый взгляд эти данные опровергают теорию, что только сочетание массивной колонизации лактобациллами и низкой кислотности во влагалище (рН менее 4,5) служит синонимом нормальной, здоровой вагинальной среды. Тем не менее, есть основания предполагать, что анаэробный нормобиоз чаще всего переходит в дисбиоз и может быть ассоциирован с повышением риска персистенции вируса папилломы человека.

Сейчас балтиморские эксперты выделяют уже семь типов и тринадцать подтипов вагинальных сообществ – из-за выраженной гетерогенности «безлактобациллярный» тип был разделен на три: CST IV-A, -B и -C.

Идеология «санации» и «стерильности» нижних половых путей, которая доминировала в акушерстве и гинекологии, вредна. Выбор эмпирической терапии необходимо осуществлять в рамках двухэтапных схем, важный компонент которых – восстановление популяции лактобацилл.

Еще четырем CST присуще доминирование лактобацилл различных видов.

Именно эти варианты нормы наиболее актуальны для наших пациенток. До 80-х годов XX века в качестве доминирующего вида вагинальной микрофлоры рассматривали *L. acidophilus*. Углубленные таксономические исследования показали, что точнее говорить о мультивидовом комплексе *L. acidophilus*, который включает собственно *L. acidophilus*, а также часто преобладающие во влагалище здоровых женщин *L. crispatus*, *L. gasseri* и др.

Исследователи подчеркивают, что CST отражает состояние микробного сообщества в конкретный момент времени, а не служит постоянной характеристикой. Они могут «перетекать» из одного в другой. Тем не менее, лактобациллярное господство чрезвычайно важно для обеспечения здоровой экосистемы влагалища. Для реализации столь важной функции молочнокислых палочек есть несколько **основных механизмов**, позволяющих противостоять инфектам.

- Элиминация или ингибирование патогенов (в том числе *Chlamydia trachomatis*, *Neisseria gonorrhoeae*, возбудители вирусных заболеваний – ВИЧ, ВПГ 2-го типа) путем продуцирования молочной кислоты, бактериоцинов и перекиси водорода.

- Непосредственное разрушение молочной кислотой клеточной оболочки условных патогенов.

- Молочная кислота препятствует образованию биопленок условными патогенами.
- Формирование биопленок из производственных штаммов пробиотических лактобацилл под влиянием молочной кислоты.
- Формирование физического барьера для колонизации инфектов за счет заполнения «свободных мест» в микробном сообществе.
- Блокирование адгезии патогенных микроорганизмов (*Gardnerella vaginalis*, *Klebsiella pneumoniae*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Staphylococcus aureus*, *Trichomonas vaginalis*) к эпителиальным клеткам.

Таким образом, многие механизмы антимикробной защиты основаны на выработке молочной кислоты путем ферментации лактобактериями гликогена, накапливаемого в эпителиальных клетках влагалища под влиянием эстрогенов. Снижение кислотности вагинальной среды до уровня pH 4,0–4,5 создает неблагоприятные условия для жизнедеятельности большинства патогенов.

С чего начать?

Влагалищные выделения – самая частая причина обращений в женскую консультацию. Диагностический поиск в первую очередь включает «выбор» между тремя наиболее распространенными виновниками дискомфорта – БВ (на его долю приходится около половины эпизодов), кандидозным вульвовагинитом (КВВ) и трихомонадной инфекцией.

За ними следуют аэробный вагинит, который по-прежнему часто называют неспецифическим, иные инфекции, передаваемые половым путем (ИППП), многочисленные редкие вагинозы и вагиниты. Гигиенические нарушения, наличие инородного тела или свища, аллергические реакции в ответ на семенную жидкость, презервативы, прокладки, ткань белья – у патологических белей множество причин.

Диагностика и ведение пациенток с патологическими выделениями из половых путей – непростая клиническая задача, и актуальные гайдлайны не всегда однозначны. При обращении женщины первое, с чего следует начинать, – тщательно собрать анамнез.

Указания на любые особенности течения заболевания помогают определить дальнейшую тактику ведения: время появления жалоб, характер выделений (консистенция, цвет, а также объем, периодичность изменений), связь с общими (лихорадка) и местными симптомами (боль, диспареуния), нарушениями менструального цикла. Необходимо узнать у пациентки, какие диагностические иссле-

дования проводили ранее, принимала (или принимает) ли она антибактериальные препараты или другие лекарственные средства, уточнить используемые методы контрацепции, частоту смены половых партнеров.

При всей важности сбора анамнеза и последующего физикального осмотра опора исключительно на клинические проявления зачастую служит причиной выбора неверной терапевтической стратегии. Распространенное мнение, что большинство случаев патологических белей в практической деятельности связано с типичными симптомами и признаками, следовательно, верифицировать диагноз можно сразу, ошибочно.

Диагностика и ведение пациенток с патологическими выделениями из половых путей – непростая клиническая задача, и актуальные гайдлайны не всегда однозначны. При обращении женщины первое, с чего следует начинать, – тщательно собрать анамнез.

У пациентки с жалобами на вагинальный дискомфорт акушеру-гинекологу часто необходимо исключить гонококковую, трихомонадную и хламидийную инфекции, а также заражение *Mycoplasma genitalium*. Выявление любым способом абсолютного патогена – возбудителя ИППП – достаточное основание для оформления диагноза. При этом уже при определении КВВ возможны ошибки, несмотря на признанную характерной клиническую картину. Условный патоген *C. albicans* способен ограниченно колонизировать эпителий влагалища и в условиях нормобиоза, а также присутствовать при патологических белях иной этиологии.

Еще сложнее обстоит дело с диагностикой БВ. Во всем мире она основана на комбинации оценки симптомов и результатов лабораторного тестирования, но клиницисты практически единодушны – критерии Амсея и Ньюджента несовершенны, культуральное исследование неспецифично, а качественного определения ДНК гарднерелл (или иных анаэробов) недостаточно для подтверждения диагноза БВ.

Новые российские клинические рекомендации по ведению пациенток с БВ (2022) опираются исключительно на критерии Амсея, оптимально – с обнаружением ключевых клеток в мазке. Согласно им, о БВ свидетельствует сочетание как минимум трех из нижеперечисленных признаков.

- Наличие гомогенных беловато-серых выделений, равномерно распределенных по стенкам влагалища.
- Увеличение влагалищного pH более 4,5.

- Положительный тест с 10% раствором гидроксида калия (присутствие специфического запаха несвежей рыбы) – определение летучих аминов.
- Обнаружение в нативных препаратах или мазках, окрашенных по методу Грама, ключевых клеток.

Обращает на себя внимание упомянутый в гайдлайне тест с 10 % раствором гидроксида калия. В рутинной клинической практике хранение 10 % раствора КОН в кабинете врача не предусмотрено нормативными документами, а специального помещения не выделено. Между тем выполнение теста отнесено к оценке качества оказания медицинской помощи.

Одно это обстоятельство делает невозможным полноценное практическое применение критериев Амсея. Более того, как это ни печально, но микроскопию нативного мазка не выполняют практически нигде. Несмотря на очевидную эффективность и простоту, метод определения pH вагинального содержимого до сих пор так и не стал рутинным для акушеров-гинекологов, хотя целесообразность этой практики хорошо доказана. Наиболее часто в качестве причины называют отсутствие на рынке и/или дороговизну столь необходимых тест-полосок для офисной pH-метрии.

Несмотря на очевидную эффективность и простоту, метод определения pH вагинального содержимого в целях диагностики БВ до сих пор так и не стал рутинным для акушеров-гинекологов, хотя целесообразность этой практики хорошо доказана.

Помимо оценки клинической картины, врачу необходимо сразу же во время осмотра выполнить pH-метрию отделяемого из половых путей и параллельно отправить биологические материалы (вагинальный секрет, соскоб эпителия) на микроскопическое исследование.

Неудивительно, что выходом из положения – и при этом экономически чрезвычайно невыгодным! – в описанной ситуации служит широкое использование высокочувствительных методов амплификации нуклеиновых кислот. Это полимеразная цепная реакция (ПЦР), основанная на распознавании специфичных фрагментов ДНК и их многократном копировании, и ее аналог, разработанный для РНК, – изотермическая амплификация нуклеиновых кислот (*nucleic acid sequence-based amplification, NASBA*). Эти методы произвели революцию в молекулярной биологии, но их значение в диагностике БВ ограничено.

Определение гомеостаза влагалища – ключевой момент диагностики, который к тому же не требует времени (и праймеров!). Кислая среда ассоциирована с активным размножением лактобактерий, а щелочная – с дисбиотическими нарушениями. Именно поэтому важный и экономически целесообразный элемент выявления дисбиозов и вагинитов – регистрация pH вагинального содержимого.

Помимо оценки клинической картины, врачу необходимо сразу же во время осмотра выполнить pH-метрию отделяемого из половых путей и параллельно отправить биологические материалы (вагинальный секрет, соскоб эпителия – вагинального и/или цервикального) на микроскопическое исследование.

Все гениальное просто

В основе метода изучения pH влагалищных выделений лежит химическая реакция определения ионов водорода с помощью индикаторов. Изменение окраски индикатора сравнивают с эталонной, после чего и оценивают величину pH. Применение гинекологических зеркал со встроенным индикатором pH (производитель – Медицинское предприятие «Симург») – один из современных методов экспресс-диагностики состояния влагалищной микрофлоры (рис. 1).

Это усовершенствованное зеркало Куско, створка которого оснащена двумя индикаторами: активный нанесен на гидрофильную основу и предназначен для качественного определения уровня pH влагалищной среды. Изменение окраски индикатора с исходной синей на желтую или желто-зеленую происходит при pH 4,5 и менее (рис. 2). В этом случае имеют место идеальные условия для размно-



Рисунок 1. Зеркало гинекологическое (стерильное одноразовое) по Радзинскому–Занько с индикатором оценки pH среды влагалища.



Рисунок 2. Зеркало по Радзинскому–Занько с индикатором оценки pH среды влагалища. Уровень pH 4,5 или ниже.

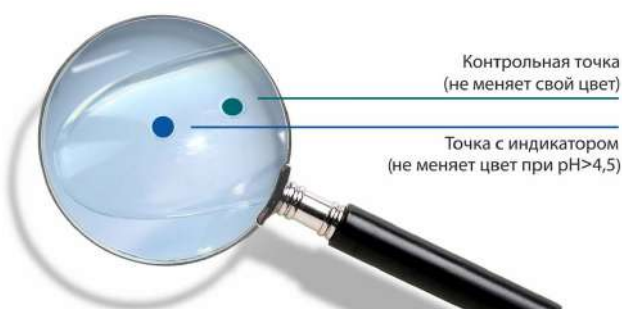


Рисунок 3. Зеркало по Радзинскому–Занько с индикатором оценки pH среды влагалища. Уровень pH более 4,5 (патологический).

жения палочек Додерлейна, что определяет высокую степень чистоты влагалищного содержимого.

Если оба индикатора остаются одного цвета, то уровень pH влагалищной среды более 4,5 (**рис. 3**). Это фон для возникновения БВ, аэробного вагинита и других нарушений. При такой ситуации следует расширить диагностический поиск и назначить соответствующее лечение, после которого добиться доминирования во влагалище лактобактерий и pH менее 4,5.

Диагностическое *ratio*

Как реализовать диагностическую стратегию с опорой на pH в современных условиях? Для врачей разработаны одноразовые перчатки для гинекологического осмотра с индикатором кислотности. Есть и весьма бюджетный вариант, доступный для любого учреждения здравоохранения, – тест-полоски («лакмусовые бумажки»). В свою очередь, пациентки охотно используют тест-прокладки, позволяющие самостоятельно корректировать схему лечения, сокращая число визитов к гинекологу. Еще одна крайне практичная разработка – специальное зеркало.

Опираясь на полученный уровень pH, особенности клинической картины и нюансы анамнеза, акушер-гинеколог вправе сформулировать пред-

варительное заключение, которое в свою очередь служит основанием для назначения эмпирической терапии еще до получения результатов анализов и верификации окончательного диагноза.

Результаты лабораторных исследований приходят не сразу – на их получение может уйти 4–5 дней или больше. И если не назначить пациентке эмпирическое лечение сразу, базируясь на результате pH метрии, то качество ее жизни останется неудовлетворительным на целую неделю дольше, чем это могло бы быть.

БВ, КВВ, аэробный вагинит и трихомонадная инфекция – нозологические формы, которые с большой вероятностью подтверждаются при микроскопическом исследовании. Спектр действия средства для эмпирической терапии должен «перекрывать» вероятные инфекции даже при их сочетании.

Корректировку лечения всегда можно выполнить после получения результатов анализов – или не выполнить, если своим назначением акушер-гинеколог точно «попал в мишень».

Спектр действия средства для эмпирической терапии вагинозов и вагинитов должен «перекрывать» вероятные инфекции даже при условии их сочетанности. Корректировку лечения всегда можно выполнить после получения результатов анализов.

В тех случаях, когда эмпирическая терапия не позволила нивелировать симптомы, «подоспевшие» лабораторные данные помогают определиться с дальнейшей тактикой. Полученные результаты могут свидетельствовать о текущей гонококковой или трихомонадной инфекции, а также об участии хламидий в воспалительном процессе. Эти варианты требуют применения таргетной терапии, а лечащему врачу к тому же необходимо заполнить и отправить извещение по форме о факте обнаружения специфических патогенов.

Изменение кислотности вагинального содержимого в сторону его увеличения – распространенный признак заболеваний, сопровождающихся патологическими выделениями из половых путей. Как можно более раннее выявление отклонений pH влагалища, несомненно, способствует своевременной верификации диагноза и началу лечения.

Лечить вагинальные инфекции категорически необходимо, и все нормативные документы призывают это делать. Однако, назначая антибактериальную терапию, нужно помнить о последствиях «стерильности». Свято место пусто не бывает – во время антимикробных войн страдают и без того поверженные лактобациллы.

Список литературы

1. Гинекология: Учебник для студентов учреждений высшего профессионального образования / Под ред. В. Е. Радзинского, А. М. Фукса. – 2-е изд. – М.: ГЭО-ТАР-Медиа, 2019. – 1098 с.
2. Савельева Г. М., Сухих Г. Т., Серов В. Н., Радзинский В. Е. Акушерство: Национальное руководство. – М.: ГЭО-ТАР-Медиа, 2022. – 1080 с.
3. Женская консультация: Руководство / Под ред. В. Е. Радзинского. – 4-е изд. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2021. – 576 с.
4. Saraf V. S., Sheikh S. A., Ahmad A. et al. Vaginal microbiome: normalcy vs dysbiosis // Arch. Microbiol. – 2021. – Vol. 203. – №7. – P. 3793–3802. [PMID: 34120200]
5. Препаративное акушерство / Под ред. В. Е. Радзинского, С. А. Князева, И. Н. Костина. – М.: Редакция журнала StatusPraesens, 2021. – 520 с.
6. Резолюция Совета экспертов по итогам заседания «Заболевания, сопровождающиеся патологическими выделениями из половых путей женщин» в рамках 33-го Европейского конгресса Международного союза по борьбе с инфекциями, передаваемыми половым путем. (Эстония. Таллин, 5–7 сентября 2019 года) // Акушерство и гинекология. – 2019. – №10. – С. 207–210.
7. Радзинский В. Е. Акушерская агрессия, в. 2.0. – М.: Редакция журнала StatusPraesens, 2017. – 872 с.
8. Ravel J., Gajer P., Abdo Z. et al. Vaginal microbiome of reproductive-age women // Proc. Natl. Acad. Sci. USA. – 2011. – Vol. 108. – Suppl. 1. – P. 4680–4687. [PMID: 20534435]
9. France M. T., Ma B., Gajer P. et al. VALENCIA: a nearest centroid classification method for vaginal microbial communities based on composition // Microbiome. – 2020. – Vol. 8. – №1. – P. 166. [PMID: 33228810]
10. Lauer E., Helming C., Kandler O. Heterogeneity of the species *Lactobacillus acidophilus* (Moro) Hansen and Moquot as revealed by biochemical characteristics and DNADNA hybridization // Zentralbl. Bakteriол. Mikrobiol. Hyg. 1 Abt. Orig. C. – 1980. – Vol. 1. – №2. – P. 150–168.
11. Kullen M. J., Sanosky-Dawes R. B., Crowell D. C., Klaenhammer T. R. Use of the DNA sequence of variable regions of the 16S rRNA gene for rapid and accurate identification of bacteria in the *Lactobacillus acidophilus* complex // J. Appl. Microbiol. – 2000. – Vol. 89. – №3. – P. 511–516. [PMID: 11021584]
12. Беременность ранних сроков. От прегравидарной подготовки к здоровой гестации / Под ред. В. Е. Радзинского, А. А. Оразмурадова. – 3-е изд. – М.: Редакция журнала StatusPraesens, 2018. – 800 с.
13. Радзинский В. Е., Хамошина М. Б., Раевская О. А. и др. Очерки эндокринной гинекологии / Под ред. В. Е. Радзинского. – М.: Редакция журнала StatusPraesens, 2020. – 576 с.
14. Godha K., Tucker K. M., Biehl C. et al. Human vaginal pH and microbiota: An update // Gynecol. Endocrinol. – 2018. – Vol. 34. – №6. – P. 451–455. [PMID: 29271266]
15. Хамошина М. Б., Хаддад Х., Оразмурадова А. А. Вагиноз и вагиниты, смешанные и редко встречающиеся // StatusPraesens. Гинекология, акушерство, бесплодный брак. – 2019. – №5 (61). – С. 73–77.
16. Amsel R., Totten P. A., Spiegel C. A. et al. Nonspecific vaginitis. Diagnostic criteria and microbial and epidemiologic associations // Am. J. Med. – 1983. – Vol. 74. – №1. – P. 14–22. [PMID: 6600371]
17. Lin Y. P., Chen W. C., Cheng C. M., Shen C. J. Vaginal pH value for clinical diagnosis and treatment of common vaginitis // Diagnostics (Basel). – 2021. – Vol. 11. – №11. – P. 1996. [PMID: 34829343]

НАРУШЕНИЯ ПОЛОВОГО РАЗВИТИЯ

Часть II.

Задержка полового развития

Н. П. Жукова, Н. И. Киселева, И. М. Арестова, О. И. Прусакова

УО «Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет»

Реферат

В клинической лекции освещены современные представления об этиологии, классификации, патогенезе задержки полового развития. Описана клиническая картина, лабораторная диагностика и лечение данной патологии.

Ключевые слова: задержка полового развития, клиническая картина, диагностика.

DISORDERS OF SEXUAL DEVELOPMENT

Part II.

Delayed sexual development

N.P. Zhukova, N.I. Kiseleva, I.M. Arestova, O.I. Prusakova

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

Abstract

The clinical lecture covers modern ideas about the etiology, classification, pathogenesis of delayed sexual development. The clinical picture, laboratory diagnostics and treatment of this pathology are described.

Key words: delayed sexual development, clinical picture, diagnostics.

Задержка полового развития

Задержка полового развития (ЗПР) – отсутствие проявлений полового созревания у девочек, хронологический возраст которых на 2,5 стандартных отклонения превышает средний возраст начала полового созревания (13 лет – для телархе и 15 лет – для менархе). Данное заболевание встречается у 33% девочек-подростков с гинекологическими заболеваниями.

Основные причины ЗПР:

- семейные (конституциональные);
- хромосомные заболевания и генная патология;
- врожденные или приобретенные повреждения ЦНС;
- гипогонадизм или удаление яичников;
- хронические соматические заболевания, приводящие к нарушению белкового обмена или к хронической гипоксии (заболевания печени, по-

чек, сердца, анемии, эндоинтоксикации);

- острые тяжело протекающие инфекционные заболевания (паротит, корь, краснуха, герпетический менингоэнцефалит);
- нервно-психические расстройства;
- психические и физические перегрузки;
- недостаточное, несбалансированное питание.

Классификация ЗПР

- Конституциональная задержка роста и полового созревания (задержка активации гипоталамического импульса генератора ЛРГ).
- Задержка полового развития центрального генеза (гипогонадотропный или вторичный гипогонадизм).
- Задержка полового развития яичникового генеза (гипергонадотропный или первичный гипогонадизм):

- синдром дисгенезии гонад и его варианты (синдром Шерешевского-Тернера);
- XX- и XY-дисгенезии гонад;
- другие формы первичной недостаточности яичников.

Конституциональная (идиопатическая) физиологическая задержка роста и полового созревания

По данным Dennis M. Styne, Melvin M. Grumbach (1998) у 0,6 % подростков половое созревание начинается позже 13 лет. Как правило, причины задержки физического и полового развития конституциональные. В семейном анамнезе таких пациентов имеются указания на задержку полового и физического развития у матерей, отцов, братьев и сестер (до 14-18 летнего возраста).

Основным клиническим признаком данного состояния является конституциональная задержка всех стадий физического развития. Дифференцировка костного скелета задерживается незначительно, костный возраст отстает от хронологического на 1-2 года. Телосложение у таких девочек астеническое, характерны высокорослость, иногда ожирение. Вторичные половые признаки недостаточно развиты. Так, молочные железы к 13 годам не превышают II степени по Таннеру, ареолы бледные, лобковое и подмышечное оволосение выражено скудно. Менархе отсутствует до 15-16 лет. При гинекологическом исследовании выявляется гипоплазия наружных и внутренних половых органов, что подтверждается данными УЗИ.

Уровни гонадотропных гормонов (ЛГ, ФСГ) и эстрадиола в сыворотке крови соответствуют нормам для начала пубертата или допубертатным значениям. Экскреция ЛГ и ФСГ в динамике носит ациклический характер.

Задержка полового развития центрального генеза (гипогонадотропный или вторичный гипогонадизм)

Задержка полового развития центрального генеза является по своей сути лишь симптомом патологических состояний различной этиологии и патогенеза. Первичное звено поражения может находиться в центральной нервной системе, гипоталамусе, гипофизе. Нарушения могут быть тяжелыми (органическими) и вызывать стойкий гипогонадизм или незначительными (функциональными) и ликвидироваться при соответствующей терапии.

Причины и патогенез

Наиболее частыми причинами нарушения функции ЦНС, приводящими к задержке полового развития, являются следующие:

- болезни ЦНС (опухоли, врожденные уродства, лучевая терапия);
- травматические и постинфекционные поражения ЦНС;
- наследственная патология (синдромы Прадера-Вилли и Лоренса-Муна-Бидля, болезнь Хенда-Шюллера-Крисчена);
- функциональная недостаточность гонадотропинов (тяжелые системные и хронические заболевания, нарушения питания, гипотиреоз, гиперпролактинемия, психогенная травма, нервная анорексия, чрезмерные психические и физические нагрузки, употребление наркотиков).

Патогенетические проявления ЗПР могут быть результатом:

- абсолютной или относительной недостаточности импульсной секреции ЛРГ или же нарушения амплитуды и частоты импульсов секреции ЛРГ;
- недостаточного образования и выделения нейротрансмиттеров;
- нарушения образования релизинг-гормонов (недостаток соматолиберина, пролактинингибирующего фактора или избыток тиролиберина);
- изолированной недостаточности ФСГ и ЛГ;
- изолированной гиперпродукции пролактина.

Клиническая картина

Клинические проявления ЗПР зависят от основного заболевания и весьма вариабельны.

Наиболее частыми клиническими признаками являются следующие: жалобы на отсутствие вторичных половых признаков или их недостаточное развитие в соответствующем возрасте, отсутствие менструации или выраженный гипоменструальный синдром. У большинства девочек с функциональным поражением ЦНС отмечаются высокий рост, евнухоидное телосложение (длинные конечности при относительно коротком туловище), отсутствие «феминизации фигуры». При гинекологическом исследовании выявляется гипоплазия наружных и внутренних половых органов.

У пациенток с органическими поражениями ЦНС часто, хотя и не всегда, преобладают жалобы, указывающие на поражение структур голов-

ного мозга (головная боль, нарушение зрения, экзофтальм и др.). Вторичные половые признаки в период пубертата практически отсутствуют. Наружные и внутренние половые органы недоразвиты. Рост невысокий, подкожная жировая клетчатка распределяется по женскому типу с максимальным отложением на животе (жировой «фартук»), груди, бедрах. На коже ягодиц, бедер, груди выявляются полосы растяжения.

Задержка полового развития яичникового генеза (гипергонадотропный или первичный гипогонадизм)

ЗПР яичникового генеза обусловлена недостаточной функцией яичников, связанной с непосредственным их поражением.

В основе данной патологии могут быть врожденные нарушения половой дифференцировки; дисгенезия гонад (синдром Шерешевского-Тернера); повреждение яичников инфекционным процессом (туберкулез, сифилис, эпидемический паротит); врожденная гипоплазия яичника; действие ионизирующего излучения; аутоиммунный оофорит; оперативное удаление яичников. В результате поражения яичников происходит уменьшение биосинтеза эстрогенов. По механизму отрицательной обратной связи повышается секреция гонадотропинов.

Клиническая картина весьма вариабельна и зависит от причинного фактора и времени воздействия.

Врожденный первичный гипогонадизм (синдром дисгенезии гонад и его варианты).

При повреждении яичников в детском возрасте вторичные половые признаки не формируются или выражены недостаточно. Так, молочные железы рудиментарны, оволосение на лобке и в подмышечных впадинах скудное – обусловлено действием андрогенов надпочечникового происхождения.

Девочки, в большинстве случаев, высокого роста, астенического телосложения, с удлинненными конечностями. Однако встречаются и пациентки с явными признаками физического недоразвития. Довольно часто на бедрах, животе и груди отмечается избыточное отложение жира. Кожа у девочек тонкая, сухая («старческая»), на лице бывают преждевременные морщины.

При гинекологическом исследовании отмечается недоразвитие наружных и внутренних половых органов. При развитии гипогонадизма в постпубертатном периоде недоразвития половых органов может не быть, но менструации прекращаются, и постепенно присоединяются признаки гипотрофии половых и молочных желез.

Диагностика

Диагноз ЗПР ставят на основании отсутствия появления вторичных половых признаков в возрасте 13 лет и менархе в возрасте 15 лет. Из жалоб особое внимание обращают на головные боли, повышение артериального давления, нарушение зрения, нарушение обоняния, слабость в одной или нескольких конечностях.

При изучении развития девочки отмечают следующие данные:

- наследственную патологию у близких родственников;
- наличие патологии у матери при вынашивании данной беременности, в родах и послеродовом периоде;
- инфекции и соматические заболевания, перенесенные и имеющиеся у ребенка от рождения до момента обследования;
- перенесенные травмы и операции;
- медикаментозные препараты и другие методы терапии, которые применялись для лечения девочки;
- наличие психических травм, физических перегрузок;
- нерациональность питания.

Осмотр этих пациенток позволяет выявить отсутствие или недоразвитие вторичных половых признаков; несоответствие показателей роста и массы тела хронологическому возрасту или диспропорции в развитии скелета; неправильное отложение жировой клетчатки; наличие гипоталамических знаков на коже; такие типичные симптомы дисгенезии гонад, как микрогнатия, рыбий рот, готическое небо, деформация зубов, эпикантус, птоз, низко-расположенные и деформированные уши, широкая щитоподобная грудная клетка, короткая шея с крыловидными складками и низкой границей оволосения затылка, переразгибание в локтевых суставах, гипоплазия ногтей и склонность к образованию келлоида, патологию левых отделов сердца. При гинекологическом исследовании обращают внимание на недоразвитие наружных и внутренних половых органов.

Из дополнительных методов исследования используют:

- регистрацию роста и массы тела, определение величины стандартных отклонений;
- ультразвуковое сканирование органов малого таза для уточнения размеров матки и яичников;
- лапароскопию с биопсией гонад при наличии показаний;
- консультацию невропатолога с исследованием

ем общей и очаговой неврологической симптоматики и анализом результатов ЭЭГ и РЭГ;

- компьютерную томографию головного мозга;
- консультацию окулиста с исследованием глазного дна и полей зрения;
- рентгенологическое исследование кистей рук, эпифизов лучевой и локтевой костей, черепа;
- исследование гормонов крови (ФСГ, ЛГ, АКТГ, ТТГ, СТГ, пролактина);
- проведение гормональных проб для дифференцирования уровня и тяжести поражения (гипоталамус, гипофиз, яичники);
- у всех низкорослых девочек, даже при отсутствии специфических признаков дисгенезии гонад, проводят определение кариотипа и полового хроматина.

Использование дополнительных методов исследования должно проводиться по показаниям. Так, например, при специфической внешности, известной под названием «фенотип Шерешевского-Тернера», нет необходимости в компьютерной томографии головного мозга, изучении гормонального профиля, консультациях невропатолога и окулиста, исследовании костного возраста и т.д. Для диагностики данного заболевания достаточно изучения клинической картины, УЗИ органов малого таза, определения полового хроматина и кариотипа.

Лечение

Лечение пациенток с ЗПР зависит от диагноза и характера патологии. Терапия должна быть комплексной и проводиться совместно с невропатологом, эндокринологом, педиатром, онкологом.

Конституциональная задержка полового развития, как правило, не требует медикаментозного лечения. Однако большинство из девочек, страдающих данной патологией, нуждаются в коррекции питания, нормализации режима труда и отдыха, снижении или устранении психических и физических перегрузок, санации очагов хронической инфекции, витаминотерапии. По психологическим причинам девочкам 13 лет и старше можно провести курс терапии эстрогенами в течение 3 месяцев. Если в течение последующих 3-6 месяцев не появятся признаки полового созревания, лечебный курс следует повторить. Когда костный возраст девочки достигает 13-14 лет, лечение отменяют, и половое созревание продолжается спонтанно.

При ЗПР центрального генеза лечение сложное и включает:

- ликвидацию очагов хронической инфекции;
- общеукрепляющие мероприятия (рациональ-

ное питание, режим труда и отдыха, исключение физических и психических перегрузок);

- лечение экстрагенитальной патологии (гипотиреоза, сахарного диабета и т.д.) и опухолей ЦНС;
- нормализацию состояния ЦНС;
- стимуляцию пубертатного скачка роста у девочек с задержкой роста;
- восполнение дефицита женских половых гормонов, стимуляцию и поддержание развития вторичных половых признаков.

Медикаментозное лечение включает:

1. Циклическую витаминотерапию с микроэлементами в обычных суточных дозировках по следующей схеме [Гуркин Ю.А., 2000]:

1-я неделя – витамины В1, Н, РР; кальций, магний;

2-я неделя – витамины С, В2, В5 и глютаминовая кислота;

3-я неделя – витамины В6, А, Е и верошпирон;

4-я неделя – витамин Е, верошпирон и янтарная кислота.

Курс лечения начинают с любого дня у неменструирующих девочек и с первого дня менструаций у менструирующих. Требуется 3-6 курсов без перерыва.

2. При отставании в физическом развитии необходимо назначать терапию соматотропином, гонадотропинами (префизоном или пергоналом) в сочетании с нестероидными анаболическими средствами (оротатом калия, глицерофосфатом кальция, инозимом), микроэлементами (сульфат цинка), ферментами (фестал, абомин, панзинорм).

3. Заместительную гормональную терапию начинают с назначения эстрогенных препаратов. Девочкам 12-13 лет назначают эстрогены в течение 6-12 мес. При появлении менструалоподобного кровотечения или не позднее, чем через 6 мес. после начала циклической терапии с 12-го по 21-й день каждого месяца добавляют гестагены. Лечение проводят в течение 6-12 мес. или до достижения костного возраста 14 лет.

4. В последние годы при лечении гипоталамических форм ЗПР используют гонадолиберин, вводимый в пульсирующем режиме каждые 90 мин подкожно или внутривенно. Однако в качестве рутинного метода индукции полового созревания у подростков эта терапия, также как и применение менопаузального и хорионического гонадотропина, не практикуется.

5. Для улучшения микроциркуляции в ЦНС возможно применение солкосерила или актовегина в течение 2-3 месяцев.

Немедикаментозное лечение включает:

- эндоназальный электрофорез кальция, витамина B1, 1% раствора новокаина;
- гальванизацию воротниковой зоны 2% раствором натрия бромидом;
- гомеопатические препараты (Barium carbonicum, Calcium carbonicum, Pulsatilla, Graphites, Sepia).

При задержке полового развития, связанной с потерей массы тела в результате нервной анорексии или косметического похудения, терапия гормонами противопоказана!

Лечение нервной анорексии показано только в специализированном психоневрологическом стационаре, где проводят психотерапию, восстанавливают адекватное питание.

Лечение ЗПР яичникового генеза основано на заместительной гормональной терапии, направленной на развитие вторичных половых признаков и регуляцию процессов роста скелета. Если диагноз первичного гонадизма не вызывает сомнения, то лечение начинают в возрасте 10-11 лет. Терапия не должна прерываться до окончания пубертатного периода. С окончанием формирования вторичных половых признаков и прекращением роста возможно эстрогены заменить на препараты растительного происхождения с эстрогеноподобным действием.

Список литературы

1. Гуркин, Ю.А. Гинекология детского и подросткового возраста: руководство для врачей / Ю.А. Гуркин, Н.Н. Рухляда. – М: ООО «Медицинское информационное агентство», 2019. – 392 с.
2. Дедов, И.И. Детская эндокринология / И.И. Дедов, В.А. Петеркова, О.А. Малиевский, Т.Ю. Ширяева. – Из-во: ГЭОТАР-Медиа, 2019. – 256 с.
3. Манухин, И.Б. Гинекологическая эндокринология. Клинические лекции / И.Б. Манухин, Л.Г. Тумилович, М.А. Геворкян, Е.И. Манухина. – Из-во: ГЭОТАР-Медиа, 2020. – 415 с.
4. Шабалов, Н.П. Диагностика и лечение эндокринных заболеваний у детей и подростков / Н.П. Шабалов. – Из-во: МЕДпресс, 2021. – 416 с.

РОЛЬ ПИТАНИЯ В ФОРМИРОВАНИИ ЗДОРОВЬЯ И ПРОФИЛАКТИКЕ ОЖИРЕНИЯ У ДЕТЕЙ

В.А. Прилуцкая¹, Т.А. Пискун²

¹УО «Белорусский государственный медицинский университет»

²ООО «Лодэ», Минск

Реферат

В статье представлен аналитический обзор литературных данных и результатов собственных исследований о роли питания в профилактике и лечении ожирения у детей различных возрастных групп. Перечисляются механизмы и основанные на них подходы к индивидуализации питания, выработке стратегии, позволяющей влиять на здоровье ребенка. Обзор содержит данные о современном понимании генетического механизма ожирения и о вероятных способах коррекции, освещен вклад особенностей течения беременности, соматической патологии беременной женщины и влияние грудного вскармливания на формирование здоровья ребенка.

Ключевые слова: младенцы, питание, ожирение, профилактика, беременность, грудное вскармливание.

THE ROLE OF NUTRITION IN HEALTH AND PREVENTION OF OBESITY IN CHILDREN

V.A. Prylutskaya¹, T.A. Piskun²

¹Educational Institution "Belarusian State Medical University"

²OBO "Lode", Minsk

Abstract

The article presents an analytical review of the literature data and the results of our own research on the role of nutrition in the prevention and treatment of obesity in children. The mechanisms and approaches based on them to the individualization of nutrition, the development of a strategy that allows you to influence the health of the child are listed. The hypotheses of nutrigenetics and nutrigenomics are listed. The review contains data on the current understanding of the genetic mechanism of obesity and on the likely ways to correct them, highlights the contribution of the health status of a pregnant woman and the impact of breastfeeding on the health of a child.

Key words: infants, nutrition, obesity, prevention, pregnancy, breastfeeding.

Введение

Ожирение – хроническое заболевание с многофакторной этиологией. Генетика, нерациональное питание, малоподвижный образ жизни, низкая физическая активность (ФА), экологические и социально-экономические факторы являются основными причинами ожирения и развития сопутствующих заболеваний [1]. Распространенность ожирения и связанных с ним кардиометаболических факторов риска у детей и подростков во всем

мире растет. Ключевая роль питания в профилактике и лечении хронических неинфекционных заболеваний общепризнана. Установлены многие из молекулярных механизмов, посредством которых питательные вещества влияют на функционирование организма. Это позволяет индивидуализировать стратегии питания, улучшающие здоровье людей различного возраста [2].

Цель: провести комплексную оценку и анализ роли питания в формировании здоровья, профилактике и лечении ожирения в детском возрасте.

Материалы и методы

Проведен анализ литературных источников (наблюдательных и клинических исследований и систематических обзоров), посвященных изучению влияния питания на здоровье детей, с общим количеством просмотренных работ 253, в том числе результатов собственных исследований [3, 4]. Проанализированы сведения из международных реферативных баз данных PubMed, Google Scholar, Scopus, eLibrary по следующим ключевым словам: «младенцы», «питание», «грудное вскармливание», «ожирение», «профилактика» и их сочетания преимущественно за период с 2012 по 2021 г. Окончательный список литературы был составлен на основе оригинальности, научной новизны и актуальности для данного обзора и представлен 56 источниками.

Результаты и их обсуждение

Основные понятия и термины

Избыточная масса тела (МТ) и ожирение у детей диагностируются на основании сопоставления антропометрических показателей ребенка с данными перцентильных таблиц или стандартных отклонений (англ. *SDS* – *standard deviation score*) индекса массы тела (ИМТ), разработанных с учетом гендерной принадлежности и возраста ребенка. Согласно рекомендациям Европейского общества детских эндокринологов для постановки диагноза «ожирение» используют следующий критерий – ИМТ ≥ 95 перцентил для пола и возраста. Величины индекса, соответствующие интервалу от ≥ 85 перцентили до < 95 -й перцентили, указывают на наличие избыточной МТ [5]. У детей младше 2 лет жизни ожирение устанавливают, если соотношение МТ к длине тела превышает 97,7-й перцентиль согласно разработанной ВОЗ таблице соответствия длины и массы тела для пола и возраста. Согласно рекомендациям ВОЗ, ожирение у детей и подростков также диагностируют при значениях *SDS* ИМТ $\geq +2,0$, а избыточную МТ – при *SDS* ИМТ от $+1,0$ до $+2,0$.

Геномика – научное направление, позволяющее идентифицировать гены человека и микрофлоры, характерной для данного конкретного организма, проанализировать влияние благоприятных и неблагоприятных генов на его здоровье [2, 6]. Эпигеномика изучает закономерности экспрессии генов под действием различных факторов как эндогенного, так и экзогенного генеза.

Активное исследование взаимосвязи генетики человека и оптимального для него рациона питания явилось основой нутригенетики. Нутригенетика

изучает взаимосвязи генов с пищей. К настоящему времени сформировались две ее ветви – нутригеномика и нутригенетика. Взаимодействие между алиментарными факторами среды и клеточными/генетическими процессами формулируется как нутригеномика. Нутригеномика изучает влияние употребляемой пищи на обмен веществ, а нутригенетика – влияние генотипа на развитие заболеваний, связанных с метаболизмом [2].

Для анализа изменений в экспрессии генов и метаболизма клетки в настоящее время используются различные технологии: эпигенетический анализ и анализ клеточных мРНК (транскриптома), белков (протеома), метаболитов (метаболома) (рис. 1).

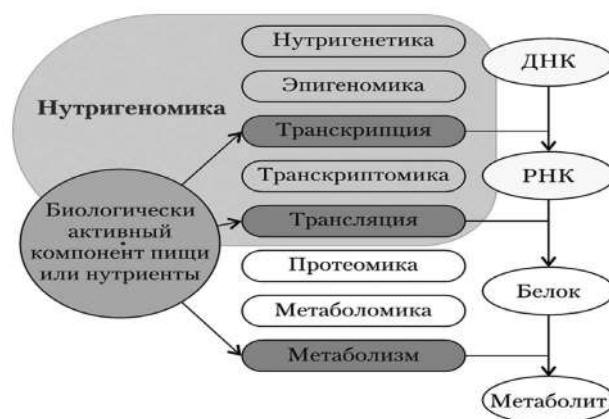


Рисунок 1. Взаимосвязь нутриентов и биологически активных компонентов пищи с характеристиками экспрессии генома, протеомики, метаболомики.

- Стратифицированное и адаптированное питание – технологии, обеспечивающие группировку людей с общими характеристиками и предоставление рекомендаций по питанию, которые подходят конкретной группе [6].
- Персонализированное питание – стратегия по составлению рациона питания и регулированию пищевых привычек, обеспечивающая рекомендации по питанию, максимально подходящие для конкретного человека.
- Точное питание – стратегия питания, при которой предполагается, что можно иметь достаточно количественное представление о сложных взаимоотношениях между человеком, потреблением им пищи, генотипом и фенотипом, чтобы предложить рекомендации по питанию, которые являются оптимальными для данного индивидуума с учетом всех проанализированных данных. Степень научной достоверности, необходимая для точного питания, намного выше, чем при других подходах.

Генетика

Полное картирование последовательности генома человека в ходе крупных международных проектов дало толчок к развитию индивидуализированной медицины, включая персонифицированное питание. Понимание генетического механизма в перспективе поможет разработать индивидуальные подходы к профилактике и лечению детского ожирения [7]. Установлено, что заболевания с менделевской наследственностью составляют около 5 % несиндромальных случаев ожирения, включая мутации рецептора лептина и BDNF, MC4R, MC3R и другие. Однако классически алиментарное ожирение признано мультифакториальным заболеванием с высокой наследуемостью (50–75 %) в случаях раннего начала. У детей, у которых до 5 лет развивается морбидное ожирение, следует исключать генетические причины: наследственная остеодистрофия Олбрайта, болезнь Альстром, Барде-Бидля, синдром Коэна, ломкой X-хромосомы, синдром Прадера-Вилли и др. [8].

Полногеномные ассоциативные исследования (англ. *genome-wide association studies*, GWAS) для избытка МТ выявили более 300 однонуклеотидных полиморфизмов (англ. *single nucleotide polymorphisms*, SNP). Гены, изучаемые при формировании ожирения, были выбраны в основном из-за их роли в регуляции приема пищи. Например, ген трансмембранного белка 18 (TMEM18) и рецептор меланокортина-4 (MC4R) выполняют функцию регулирования приема пищи; белок 2, связывающий жирные кислоты (FABP2), участвует в липидном обмене, а локус, связанный с ожирением (FTO), играет роль в дифференцировке адипоцитов. Так, из почти 100 идентифицированных локусов, составляющих примерно 2,7 % вариаций избыточной массы тела, FTO, MC4R и гены TMEM18 показали самые сильные ассоциации. На сегодняшний день ген с наиболее доказанной сильной связью с жировыми отложениями – FTO [9]. Для разработки новых профилактических и терапевтических средств для лечения ожирения потребуется время, поскольку необходимо подробное понимание того, как SNP влияет на фенотип, а биологические функции большинства этих локусов пока остаются неясными.

Данные о результатах подобных исследований у детей немногочисленны. Одно из исследований с большим количеством обследованных (280 мальчиков и 404 девочки) оценивало, как варианты NYD-SP18 и TMEM18 влияют на эффективность интенсивной стационарной диеты и программы снижения веса при ФА в течение месяца [10]. Ни NYD-SP18, ни вариант TMEM18 не были связаны

с изменениями антропометрических показателей после изменения образа жизни. Hiney et al. проанализировали параметры 282 детей с ожирением и не нашли доказательств влияния ни одного из 11 исследованных SNP, включая NEGR1, на потерю или восстановление веса через год после вмешательства [11]. Moleret et al. проанализировали влияние полиморфизмов, связанных с ожирением (FTO, MC4R, PPARG, TMEM18, IL6, ADIPOQ), и шкалы генетической предрасположенности (GPS) на антропометрические показатели, состав тела и кардиометаболические факторы риска при трехмесячном вмешательстве на основе индивидуальной диеты и программы ФА у 168 подростков с ожирением [12]. Авторы обнаружили, что GPS имеет статистически значимую взаимосвязь с SDS ИМТ и жировой МТ как на исходном уровне, так и после трехмесячной коррекции образа жизни, наблюдались улучшение метаболического профиля и лучшая реакция на ФА [12].

Анализ взаимодействия генов с окружающей средой и образом жизни показал, что условия, способствующие ожирению, способны усиливать генетический риск, однако можно снизить его, увеличив ФА и, возможно, избегая определенных пищевых компонентов. Результаты GWAS имеют клиническое значение для определения того, какие результаты можно было бы предотвратить с помощью вмешательств по снижению веса [13].

Метабомика

Идентификация биомаркеров пищевого происхождения позволяет узнать, как разные субъекты точно метаболизируют одну и ту же пищу и как такие пищевые метаболиты могут повлиять на состояние здоровья. Современные достижения науки о питании и новые технологии в области нутрициологии открывают возможности в получении эталонных значений пищевых метаболитов.

Исследования метаболома грудного молока (ГМ) основаны на результатах масс-спектрометрии и ядерно-магнитной спектрометрии. С помощью данных методов выделили такие мелкие молекулы, как ацилкарнитины, фосфолипиды, неэстерифицированные жирные кислоты, аминокислоты и органические кислоты. Благодаря современным исследованиям удалось установить, что метаболом ГМ напрямую связан с состоянием здоровья беременной [14].

Метабомика позволяет также оценивать экспрессию генов человека по продуктам его метаболизма. Убедительно доказано влияние продуктов метаболизма кишечной микробиоты на состояние здоровья детей и взрослых [6].

Микробиота

Микробиота взаимодействует с клетками хозяина, влияет на многие аспекты его физиологических и биохимических путей, участвующих в иммунитете и энергетическом гомеостазе, и признана «вторым геномом» человека. Рацион питания формирует состав микробиоты. Однако данные о воздействии диеты на микробиом и состав тела сложны и часто противоречивы.

Вариации генома человека напрямую влияют на метаболизм питательных веществ, так же как и микробиом кишечника. В связи с этим прецизионная микробиомика может быть описана как «использование микробиома кишечника в качестве биомаркера для прогнозирования влияния определенных диетических компонентов на здоровье хозяина и использования этих данных для разработки точной диеты и вмешательств, обеспечивающих оптимальный уровень здоровья» [15].

В обзоре Biesiekierski et al. микробиота описывается как инструмент прогнозирования поведения хозяина при диетических вмешательствах [15]. Однако текущие данные не позволяют установить, какие штаммы могут предсказать реакцию каждого человека на определенное диетическое вмешательство. Представляется важным знать статус микробиома каждого человека, поскольку он определяет реакцию [1]. Микробиота кишечника с низким разнообразием может выиграть от определенных диетических вмешательств, если они содержат даже минимальное количество реагирующих и действующих микроорганизмов. Пациенты с нерациональным питанием или низким потреблением пищевых волокон в течение длительного времени характеризуются потерей полезных микробных линий, что, в свою очередь, приводит к низкой эффективности коррекции рациона питания [1].

В исследовании Collado et al выявлено влияние прегравидарного ИМТ и увеличения МТ за время беременности на формирование микробиоты кишечника ребенка в течение первого полугодия жизни. Установлена прямая взаимосвязь между ИМТ женщины и количеством Bacteroidetes и Firmicutes у ребенка. Избыточная масса тела женщины и превышение должностных гестационных прибавок веса сочетались с низким уровнем Bifidobacterium у младенцев [16]. Более высокое количество Bifidobacterium, особенно младенческих штаммов, наблюдалось у детей от матерей с нормальной МТ и должностным увеличением МТ в течение беременности. Противоположная закономерность прослеживалась для Firmicutes (*Clostridium difficile*): их количество увеличено при избыточных прегравидарном весе, прибавке МТ во время гестации.

Понимание механизмов в становлении кишечной микробиоты ребенка, связи с состоянием здоровья матери, способом родоразрешения и важной роли младенческих штаммов Bifidobacterium в формировании метаболических и иммунных функций обеспечивают перспективу для ранней профилактики ожирения и метаболического синдрома. Изменение кишечной микробиоты может стать новым терапевтическим подходом в лечении ожирения, не обладающим никакими побочными эффектами [17].

Беременность и питательные вещества

Результаты исследований последних лет свидетельствуют о том, что детское ожирение и предрасположенность к метаболическим нарушениям могут быть сформированы внутриутробно. Даже на ранних этапах после зачатия плод способен развить ряд адаптационных реакций и изменений в гомеостатических системах, которые обеспечивают подготовку его к возможным неблагоприятным постнатальным условиям, а также несут ответственность за развитие заболеваний, в том числе хронической неинфекционной патологии [18].

Последствия недоедания во время беременности сказываются во взрослой жизни независимо от других факторов риска. Наиболее известным является масштабное наблюдение результата голода в Голландии, спровоцированного введением фашистской Германией в годы войны продовольственного эмбарго, когда матери детей потребляли всего 670 калорий в день. Было доказано, что голод во время беременности и дефицит МТ при рождении в сочетании с последовавшими особенностями метилирования ДНК значительно повысили риск развития метаболического синдрома, диабета, артериальной гипертензии и смертности от сердечно-сосудистых заболеваний [19].

Избыточная прибавка в весе во время беременности также связана с метаболизмом и изменением веса потомства. Кроме того, существенно возрастает вероятность развития гестационного диабета, преэклампсии и кесарева сечения [20]. Высокий удельный вес родов в сроке менее 37 недель у женщин с избыточной МТ и ожирением служит причиной роста алиментарно-зависимой патологии у потомства. Установлено, что в последующие возрастные периоды у младенцев, рожденных недоношенными, отмечается предрасположенность к отсроченному развитию метаболических нарушений [21]. Среди недоношенных детей значительно выше риск абдоминальной формы ожирения [22].

Таким образом, контроль веса во время беременности является ключевым элементом мониторинга здоровья матери и ребенка. Согласно систематическому обзору Tanentsapf et al. многочисленные диетические вмешательства эффективно контролируют вес при беременности, но их положительное влияние на потомство в долгосрочной перспективе остается дискуссионным [23]. Очевидно, дело не только в высоком потреблении энергии, но и в типе питательных веществ, которые женщины употребляют во время гестации. Показано, что вкусовые предпочтения беременной не только влияют на субъективный пищевкусовой выбор детей на протяжении всей жизни, но также могут влиять на состав тела и аппетит детей [24–26]. Так, например, установлена высокая корреляция между потреблением белка и жира детьми в возрасте 10 лет и приемом матерью этих макронутриентов во время беременности [27]. Взаимосвязь между насыщенными жирами и потреблением сахара с пищей во время беременности и МТ младенца была описана Murrin et al. [28].

В исследовании Antoun et al. [29] установлено, что материнская дисгликемия связана со значительными изменениями в эпигеноме потомства, провоцируя избыточное развитие жировой ткани. Эпигенетическое воздействие дисгликемии пренатальной материнской среды регулируется соблюдением требований к углеводной составляющей рациона питания (использованием продуктов и блюд с низким гликемическим индексом) и достаточным уровнем ФА женщины [29]. Целый ряд других факторов жизни матери тоже влияет на формирование здоровья младенца через эпигенетические механизмы, среди которых гестационный сахарный диабет, инфекционно-воспалительные заболевания, стрессы, употребление алкоголя и курение.

В исследовании Misan et al. участвовали 250 беременных. Опрос касался пищевого поведения (ПП) во время беременности, учитывали тип диеты, количество приемов пищи в день, перекусов между приемами пищи, потребление мяса, рыбы, молочных продуктов, хлеба, фруктов и овощей. 88,8 % респондентов не придерживались специальной диеты. Частота приема пищи была адекватной для большинства беременных женщин. Только 17,6 % из них ели рыбу с рекомендованной частотой, а 21,2 % выбрали нерекомендуемые виды. Почти 29,6 % женщин потребляли от 3 до 4 порций молока или молочных продуктов в день, а 16,8 % исключали молоко. Авторы сделали вывод, что уровень образования и гестационная прибавка веса были связаны с ПП женщин [30].

Грудное вскармливание

Грудное вскармливание (ГВ) обеспечивает детям и матерям неоспоримые преимущества для здоровья [1]. Доказано, что ГВ является ключевым компонентом в профилактике развития сердечно-сосудистых заболеваний, патологии иммунной и пищеварительной систем, имеет защитный эффект от лишнего веса [31, 32].

Влияние ГВ на АД в дальнейшей жизни является предметом длительных дискуссий. Данные двух когортных исследований в Шотландии, проведенных еще в 1950-х годах, подтвердили связь между высокобелковой диетой во время беременности и высоким АД у потомков в зрелом возрасте. Исследование 965 женщин и их потомства в Дании после 20-летнего наблюдения показали связь между повышенным потреблением матерью белка во время беременности и несколько более высоким уровнем АД у потомков [33]. В систематическом обзоре Martin et al. обобщено пятнадцать исследований, включающих суммарно 17503 человека. Меньший эффект ГВ на систолическое АД наблюдался в более крупных (более 1000 наблюдений) по сравнению с меньшими (менее 1000) исследованиями ($p=0,02$). Авторы сделали заключение, что даже небольшое снижение АД, связанное с ГВ, может иметь важные преимущества для здоровья на популяционном уровне [34].

Крупный мета-анализ продемонстрировал, что вероятность развития ожирения у детей, которых никогда не кормили грудью или кормили грудью менее шести месяцев, выше, чем для тех, кто находился на ГВ шесть месяцев или дольше [35].

Qiao et al. установили, что ГВ обратно пропорционально риску раннего дебюта ожирения у детей в возрасте от двух до шести лет [36]. Объединенное отношение шансов (OR) риска ожирения у дошкольников, когда-либо получавших ГВ, составило 0,83 (95% ДИ 0,73–0,94) по сравнению с их сверстниками, никогда не получавшими ГМ [36]. Модель случайных эффектов «доза–ответ» выявила статистически значимую отрицательную корреляцию между продолжительностью ГВ и риском ожирения. Один месяц ГВ был связан со снижением риска ожирения на 4,0 % (OR=0,96, 95 % ДИ 0,95–0,97).

В нашем исследовании младенцы с низкой МТ при рождении как в неонатальном периоде, так и на протяжении первого года жизни значительно реже получали исключительно ГМ по сравнению со здоровыми сверстниками ($p=0,002$). Были установлены статистически значимые корреляционные взаимосвязи продолжительности ГВ с показателями физического развития и адипокинового статуса у новорожденных и детей раннего возраста.

У маловесных детей на смешанном и искусственном вскармливании в 3 месяца жизни выявлены более высокий уровень ИФР-1 ($p=0,047$) и более низкая концентрация адипонектина ($p=0,045$) сыворотки крови, а у крупновесных при рождении трехмесячных детей, получавших заменители ГМ, отмечалось значимо более высокое содержание ИФР-1 ($p=0,029$) и инсулина ($p=0,015$) сыворотки, что может быть обусловлено протективным воздействием ГМ на этапе становления метаболизма в младенчестве у детей с отклонениями МТ при рождении [4].

Тип диетических компонентов, которые мать получает во время ГВ, является важной частью моделирования будущего здоровья детей. Tahir et al. описали обратную связь между более высококалорийным рационом питания матери в период беременности + три месяца после родов с весом ребенка от рождения до шести месяцев и процентом ГВ в шесть месяцев. Более высокое качество питания матери во время лактации было обратно пропорционально жировой массе младенца в возрасте шести лет жизни [37, 38].

Воздействие на младенцев различных вкусов через ГМ может формировать их пищевые предпочтения как в процессе отлучения от груди, так и в более позднем возрасте [39]. Brown A. и Lee M.D. продемонстрировали лучшую саморегуляцию питания детьми, включая лучшую чувствительность к сытости [40]. Доказано, что лептин непосредственно участвует в регулировании энергетического баланса и приема пищи и имеет решающее значение в программировании метаболических путей и детского аппетита, что могло бы объяснить защитный эффект ГВ в отношении детского ожирения, вероятно, из-за отсутствия в составе детских смесей лептина. Miralles O. et al. установили зависимость между концентрацией лептина у младенцев и в грудном молоке и ИМТ через два года [41]. Авторами показано, что умеренное количество лептина, поступающего с ГМ, защищает младенцев от избыточной МТ. Убедительно продемонстрировано, что более низкое содержание белка в ГМ по сравнению с молочными смесями является протективным фактором [42], а использование обогащенных формул приводит к увеличению жировой массы в возрасте от пяти до восьми лет жизни [43].

Исследование, проведенное Wu et al., продемонстрировало, что исключительно ГВ до пяти месяцев детей с высоким генетическим риском приводило к существенному снижению ИМТ [44]. Таким образом, ГВ является одним из основных возможных вмешательств для снижения риска ожирения у предрасположенных пациентов, а мероприятия по

поощрению ГВ в группе младенцев, имеющих ассоциированные с ожирением аллели, должны стать важной составляющей профилактики нарушений липидного обмена.

В настоящее время не вызывает сомнений, что вскармливание недоношенных ГМ значительно уменьшает вероятность многих заболеваний, улучшает пищевую толерантность, неврологические исходы и когнитивное развитие детей, снижает риск отдаленных нарушений обмена. Поэтому очень важным представляется мотивация беременных женщин кормить грудью. В нашем исследовании продемонстрировано, что большинство женщин (98,0 %) знали о преимуществах ГВ и планировали кормить ребенка ГМ, однако преждевременные роды и оперативное родоразрешение приводили к трудностям становления лактации. Недоношенные, рожденные через естественные родовые пути, прикладывались к груди в родзале статистически значимо ($p=0,03$) чаще по сравнению с рожденными путем абдоминального родоразрешения. К груди матери в родзале были приложены лишь недоношенные с МТ при рождении более 2000 г. Женщины, родившие детей с МТ менее 1500 г, молозиво и грудное молоко сцеживали достоверно реже ($p=0,04$) [3].

В литературе приводятся обобщенные данные о связи ГВ с риском рака в детском возрасте [45]. В мета-анализ, выполненный Su et al., включено 45 статей с участием 475 579 детей. В 33 исследованиях связи между ГВ и риском детской лейкемии объединенный риск составил 0,77 (95% ДИ 0,65–0,91). Установлена нелинейная взаимосвязь между продолжительностью грудного вскармливания и риском детской лейкемии ($p<0,001$). Наибольший защитный эффект ($OR=0,66$, 95% ДИ 0,62–0,70) наблюдался при продолжительности ГВ 9,6 мес. Авторы установили отрицательную корреляцию между ГВ и риском нейробластомы у детей. Не обнаружено зависимости между грудным вскармливанием и риском других видов рака [45].

Диетическая коррекция ожирения

Ordovás et al. предложили два уровня персонализации рекомендаций по питанию [6]. Первый уровень учитывает различные реакции на продукты и/или питательные вещества, обусловленные генотипическими или другими биологическими характеристиками. Следующий уровень включает в себя характеристику поведения и фенотипа субъекта с целью разработки индивидуальных рекомендаций по питанию. Вмешательства, основанные на этом уровне персонализации, учитывают возрастной период плода и ребенка [46].

Лечение ожирения основывается на изменении образа жизни, в основном, стереотипов питания и ФА. Метаанализ 16 рандомизированных контролируемых исследований отразил, что низкокалорийная средиземноморская диета в сочетании с ФА способствует большей потере веса, чем изолированная диета [47]. Согласно данным одних авторов, углеводные диеты, такие как средиземноморская, являются наиболее подходящими для коррекции ожирения, однако другие исследователи показывают большую потерю МТ при богатой белком диете [48]. Установлено, что диетические подходы с низким содержанием углеводов или низким гликемическим индексом также эффективны [49]. Большую роль исследователи отводят качеству и количеству жиров. Увеличение потребления полиненасыщенных жирных кислот омега-3 или омега-6 повышает уровень липидов в плазме и снижает риск сердечно-сосудистых заболеваний [50].

В систематическом обзоре, проведенном на взрослых, показано, что большинство макронутриентных диет в течение шести месяцев приводят к умеренной потере веса и существенному улучшению факторов риска заболеваний сердечно-сосудистой системы. Однако через 12 месяцев эффект снижения веса и снижения факторов риска в значительной степени исчезает [51]. В другом систематическом обзоре, включающем 14 клинических испытаний детей в возрасте от 6 до 18 лет жизни, эффективность вмешательств, основанных на диетах с низким содержанием жиров, сравнивалась с изокалорийными и диетами с низким содержанием углеводов. Было показано, что вес участников уменьшался за счет применения низкокалорийной диеты независимо от распределения макроэлементов [52].

Прогностические биомаркеры

В настоящее время продолжают исследования для выявления прогностических маркеров, позволяющих стратифицировать пациентов, которым могут помочь конкретные диетические мероприятия по снижению веса. Идентификация для каждого пациента таких критериев, как соблюдение диеты, психологические, социально-экономические факторы – отдельная актуальная научная проблема. Недавние исследования показали, что изменения в механизмах, связывающих метаболизм глюкозы с контролем аппетита, могут быть причиной вариабельности потери веса, наблюдаемой у пациентов с ожирением, соблюдающих одинаковую диету. В ходе исследования Astrup и Hjorth установлено, что у взрослых индивидуальная реакция на диету зависит от уровней глюкозы и инсулина натощак до

начала лечения [53]. На основе этих двух показателей можно составить оптимальный состав рациона для улучшения насыщения, соблюдения режима и потери веса. Авторами высказана гипотеза, что богатая углеводами пища может быть оптимальной для инсулиночувствительных людей с избытком МТ (тип А), а в меньшей степени у инсулинорезистентных пациентов с ожирением (тип В), и тем более у тучных пациентов с СД2 (тип С). Эта гипотеза основана на результатах анализа клинических испытаний (PREDIMED, NUGENOB и DiOGenes), которые показали, что назначение индивидуальной диеты для контроля веса на основе гликемического и инсулинемического статусов перспективно. Lister et al. пришли к выводу, что помимо снижения МТ, диета с пониженным содержанием углеводов может оптимизировать факторы риска СД2 у подростков [54]. Исследование DiOGenes – крупнейшее исследование по изучению влияния гликемического индекса и содержания белка в диете у детей. Показано, что изолированное изменение гликемического индекса или белковые диеты не оказывали влияния на состав тела. Низкобелковая диета в комбинации с высоким гликемическим индексом увеличивала жировые отложения, а комбинация высокого потребления белка с низким гликемическим индексом эффективна для снижения МТ детей [54].

Поведенческий уровень персонализированного питания

Существуют работы в области персонализированного питания, анализирующие наиболее важные аспекты в области мониторинга пищевых привычек, ПП, ФА и фенотипирования, а также актуальность новых положений нутригеномики, метаболомики и профилирования микробиоты [2].

Необходимо детализировать детерминанты выбора продуктов питания, такие как диетические компоненты, различные культурные и социальные факторы, когнитивно-аффективные факторы (воспринимаемый стресс, отношение к здоровью, депрессию), семейные, генетические и эпигенетические влияния на характеристики личности. Кроме того, на наш выбор влияет множество физиологических механизмов, включая сигналы в мозг из желудочно-кишечного тракта и жировой ткани, которые влияют не только на чувство голода и сытости, но и на мотивацию употреблять определенные питательные вещества, а также на вознаграждение, которое мы получаем от приема пищи. Для этого требуются современные экспериментальные модели, связывающие понимание результатов лабораторных исследований с реальными условиями жизни человека [1].

Коррекция расстройств пищевого поведения

Еще одна область исследований – взаимосвязь между ожирением и расстройствами пищевого поведения, поскольку расстройство ПП может предполагать существенное изменение терапевтического подхода к пациенту. Избыточный вес и ожирение увеличивают риск развития расстройств ПП [55]. Однако их оценка и лечение рассматриваются с достаточной осторожностью у детей, так как в центре внимания должен быть здоровый образ жизни, а не МТ ребенка. Имеющиеся данные свидетельствуют о том, что профилактика и лечение ожирения, если они проводятся правильно, не предрасполагают к расстройствам ПП. Разработка эффективных способов диагностики и конкретных методов лечения этих расстройств, сочетающих в себе пищевые, психологические, поведенческие и фармакологические методы, является важным шагом в развитии персонализированных терапевтических стратегий [55]. Авторы систематического обзора (PRISMA) показали, что мультидисциплинарное лечение не только снижает z-score ИМТ, но также положительно влияет на эмоциональное состояние пациентов [56].

Заключение

Формирование здоровья и профилактика ожирения в детском возрасте по-прежнему представляет собой серьезную проблему для научного сообщества и практического здравоохранения. Решающее значение имеет комплексный мультидисциплинарный подход, учитывающий различные области вмешательства. Индивидуализированное питание представляет собой новый и многообещающий подход к профилактике ожирения. Необходимы согласованные усилия исследователей-клиницистов и представителей фундаментальной науки, чтобы обеспечить базис для разработки и реализации новых профилактических стратегий. Комплексные программы, включающие несколько компонентов (в первую очередь питание и ФА), разные уровни (индивидуальный, семейный, коллективный) и пролонгированный характер, являются наиболее эффективными. Однако мультицентровых проспективных долгосрочных исследований в настоящее время не много. Перспективными являются дополнительные исследования на ранних этапах жизни с использованием новых предикторов в дополнение к ИМТ, таких как измерение жировой и нежировой массы, микробиом, качество жизни и экономическая эффективность. Врачи-педиатры и неонатологи, которые наблюдают за ребенком

с рождения, играют ключевую роль в формировании и мониторинге состояния здоровья, профилактике избыточной МТ и должны консультировать на ранней стадии, чтобы гарантировать активное участие семьи в вопросах питания и формирования здорового образа жизни, обеспечить междисциплинарное взаимодействие в комплексной профилактике ожирения в детском возрасте.

Список литературы

1. Alvarez-Pitti, J. Innovations in Infant Feeding: Future Challenges and Opportunities in Obesity and Cardiometabolic Disease / J. Alvarez-Pitti, A. Blas, E. Lurbe // *Nutrients*. – 2020. – Vol. 12, №11. – Art. 3508.
2. Precision nutrition: a review of personalized nutritional approaches for the prevention and management of metabolic syndrome / J. de Toro-Martín [et al.] // *Nutrients*. – 2017. – Vol. 9, №8. – Art. 913.
3. Прилуцкая, В.А. Оценка практики поддержки грудного вскармливания недоношенных новорожденных в стационарных условиях / В.А. Прилуцкая [и др.] // *Детская медицина Северо-Запада* – 2018. – Т. 7, №1. – С. 263–264.
4. Прилуцкая, В.А. Влияние грудного вскармливания на антропометрические показатели и гормональный статус крупновесных и маловесных детей в динамике первых двух лет жизни / В.А. Прилуцкая, А.В. Сукало // *Мед. журнал*. – 2022. – №2 (80). – С. 107–113.
5. Солнцева, А.В. Ожирение у детей: учебно-методическое пособие / А.В. Солнцева. – Минск: БГМУ, 2019. – 24 с.
6. Personalised nutrition and health / J.M. Ordovas [et al.] // *BMJ*. – 2018. – Vol. 361. – Art. bmj.k2173.
7. Nutrigenetics and nutrigenomics: Viewpoints on the current status and applications in nutrition research and practice / M. Fenech [et al.] // *J. Nutr. Nutr.* – 2011. – Vol. 4. – P. 69–89.
8. Farooqi, S. Genetics of obesity in humans / S. Farooqi, S. O'Rahilly // *Endocr. Rev.* – 2006. – Vol. 27. – P. 710–718.
9. Loos, R.J. The genetics of adiposity / R.J. Loos // *Curr. Opin. Genet. Dev.* – 2018. – Vol. 50, 86–95.
10. Body adiposity changes after lifestyle interventions in children/adolescents and the NYD-SP18 and TMEM18 variants / L. Zlatohlavek [et al.] // *Med. Sci. Monit.* – 2018. – Vol. 24. – P. 7493–7498.
11. No impact of obesity susceptibility loci on weight regain after a lifestyle intervention in overweight children / A. Hinney [et al.] // *J. Pediatric Endocrinol. Metab.* – 2013. – Vol. 26. – P. 1209–1213.
12. Obesity susceptibility loci on body mass index and weight loss in Spanish adolescents after a lifestyle intervention / A. Moleres [et al.] // *J. Pediatr.* – 2012. – Vol. 161, №3. – P. 466–470. e2.
13. Goodarzi, M. O. Genetics of obesity: what genetic association studies have taught us about the biology of obesity and its complications / M.O. Goodarzi // *Lancet Diabetes*

- Endocrinol. – 2018. – Vol. 6, №3. – P. 223–236.
14. Нетребенко, О.К. Грудное молоко как фактор программирования здоровья ребенка: исследование метаболизма, микробиома и их взаимосвязи. / О.К. Нетребенко, П.В. Шумилов, С.Г. Грибакин // Вопросы детской диетологии. – 2021. – Т. 19, №4. – С. 40–45.
 15. Biesiekierski, J.R. Can gut microbiota composition predict response to dietary treatments? / J.R. Biesiekierski, J. Jalanka, H.M. Staudacher // *Nutrients*. – 2019. – Vol. 11. – Art. 1134.
 16. Effect of mother's weight on infant's microbiota acquisition, composition, and activity during pregnancy: a prospective follow-up study initiated in early pregnancy / M.C. Collado [et al.] // *Am. J. Clin. Nutr.* – 2010. – Vol. 92, № 5. – P. 1023–1030.
 17. Кишечная микробиота и ее взаимосвязь с ожирением у детей / Д.В. Савчук [и др.] // Вопросы детской диетологии. – 2019. – Т. 17, № 5. – С. 54–61.
 18. Ahmadi, K. R. Opportunism: A panacea for implementation of whole-genome sequencing studies in nutrigenomics research? / K.R. Ahmadi, T. Andrew // *Genes Nutr.* – 2014. – Vol. 9. – Art. 387.
 19. Obesity at the age of 50 y in men and women exposed to famine prenatally / A. C. Ravelli [et al.] // *Am. J. Clin. Nutr.* – 1999. – Vol. 70. – P. 811–816.
 20. Ramachenderan, J. Maternal obesity and pregnancy complications: A review / J. Ramachenderan, J. Bradford, M. McLean // *Aust. N. Z. J. Obstet. Gynaecol.* – 2008. – Vol. 48. – P. 228–235.
 21. Отдаленные последствия недоношенности – метаболический синдром у детей и подростков: есть ли риск? / Ю.С. Рафикова [и др.] // *Неонатология: новости, мнения, обучение*. – 2019. – Т. 7, № 1. – С. 21–30.
 22. Increased adiposity in adults born preterm and their children / S. Mathai [et al.] // *PLoS One*. – 2013. – Vol. 20, № 8(11). – Art. e81840.
 23. Tanentsapf, I. Systematic review of clinical trials on dietary interventions to prevent excessive weight gain during pregnancy among normal weight, overweight and obese women / I. Tanentsapf, B.L. Heitmann, A.R. Adegboye // *BMC Pregnancy Childbirth*. – 2011. – Vol. 11. – Art. 81.
 24. Teegarden, S.L. Early life exposure to a high fat diet promotes long-term changes in dietary preferences and central reward signaling / S.L. Teegarden, A.N. Scott, T.L. Bale // *Neuroscience*. – 2009. – Vol. 162. – P. 924–932.
 25. Why is obesity such a problem in the 21st century? The intersection of palatable food, cues and reward pathways, stress, and cognition / M.J. Morris [et al.] // *Neurosci. Biobehav. Rev.* – 2015. – Vol. 58. – P. 36–45.
 26. Maternal high-fat intake alters presynaptic regulation of dopamine in the nucleus accumbens and increases motivation for fat rewards in the offspring / L. Naef [et al.] // *Neuroscience*. – 2011. – Vol. 176. – P. 225–236.
 27. Maternal macronutrient and energy intakes in pregnancy and offspring intake at 10 y: Exploring parental comparisons and prenatal effects / M.J. Brion [et al.] // *Am. J. Clin. Nutr.* – 2010. – Vol. 91. – P. 748–756.
 28. Murrin, C. Maternal macronutrient intake during pregnancy and 5 years postpartum and associations with child weight status aged five / C. Murrin, A. Shrivastava, C.C. Kelleher // *Eur. J. Clin. Nutr.* – 2013. – Vol. 67. – P. 670–679.
 29. Maternal dysglycaemia, changes in the infant's epigenome modified with a diet and physical activity intervention in pregnancy: Secondary analysis of a randomised control trial / E. Antoun [et al.]; UPBEAT Consortium // *PLoS Med.* – 2020. – Vol. 5, № 17 (11). – Art. e1003229.
 30. Nutritional behavior in pregnancy / N. Misan [et al.] // *Ginekol. Pol.* – 2019. – Vol. 90, № 9. – P. 527–533.
 31. Jackson, K.M. Breastfeeding, the immune response, and long-term health / K.M. Jackson, A.M. Nazar // *J. Am. Osteopath. Assoc.* – 2006. – Vol. 106. – P. 203–207.
 32. Polygenic prediction of weight and obesity trajectories from birth to adulthood / A. V. Khera [et al.] // *Cell*. – 2019. – Vol. 177. – P. 587–596.e9.
 33. Maternal macronutrient intake and offspring blood pressure 20 years later / L. Hrolfsdottir [et al.] // *J. Am. Heart Assoc.* – 2017. – Vol. 6. – Art. e005808.
 34. Martin, R.M. Breastfeeding in infancy and blood pressure in later life: systematic review and meta-analysis / R.M. Martin, D. Gunnell, G.D. Smith // *Am. J. Epidemiol.* – 2005. – Vol. 161, №1. – P. 15–26.
 35. The association between breastfeeding and childhood obesity: A meta-analysis / J. Yan [et al.] // *BMC Public Health*. – 2014. – Vol. 14. – Art. 1267.
 36. A meta-analysis of the association between breastfeeding and early childhood obesity / J. Qiao [et al.] // *J. Pediatr. Nurs.* – 2020. – Vol. 53. – P. 57–66.
 37. Prepregnancy weight excess and cessation of exclusive breastfeeding: A systematic review and meta-analysis / T.R. Flores [et al.] // *Eur. J. Clin. Nutr.* – 2018. – Vol. 72. – P. 480–488.
 38. Higher maternal diet quality during pregnancy and lactation is associated with lower infant weight-for-length, body fat percent, and fat mass in early postnatal life / M.J. Tahir [et al.] // *Nutrients*. – 2019. – Vol. 11, №3. – Art. 632.
 39. Mennella, J.A. Prenatal and postnatal flavor learning by human infants / J.A. Mennella, C.P. Jagnow, G.K. Beauchamp // *Pediatrics*. – 2001. – Vol. 107. – Art. E88. doi: 10.1542/peds.107.6.e88.
 40. Brown, A. Early influences on child satiety-responsiveness: The role of weaning style / A. Brown, M.D. Lee // *Pediatr. Obes.* – 2015. – Vol. 10. – P. 57–66.
 41. A physiological role of breast milk leptin in body weight control in developing infants / O. Miralles [et al.] // *Obesity*. – 2006. – Vol. 14. – P. 1371–1377.
 42. Impact of early rapid weight gain on odds for overweight at one year differs between breastfed and formula-fed infants / J.C. Trabulsi [et al.] // *Pediatr. Obes.* – 2020. – Vol. 15. – Art. e12688.

43. Lower protein content in infant formula reduces BMI and obesity risk at school age: Follow-up of a randomized trial / M. Weber [et al.]; European Childhood Obesity Trial Study Group // *Am. J. Clin. Nutr.* – 2014. – Vol. 99. – P. 1041–1051.
44. Exclusive breastfeeding can attenuate body-mass-index increase among genetically susceptible children: A longitudinal study from the ALSPAC cohort / Y. Wu [et al.] // *PLoS Genet.* – 2020. – Vol. 16. – Art. e1008790.
45. Breastfeeding and the risk of childhood cancer: a systematic review and dose-response meta-analysis / Q. Su [et al.] // *BMC Med.* – 2021. – Vol. 19, № 1. – Art. 90.
46. Fornari, E. Nutritional Strategies for Childhood Obesity Prevention / E. Fornari, M. Brusati, C. Maffei // *Life (Basel)*. – 2021. – Vol. 11, № 6. – Art. 532.
47. Mediterranean diet and weight loss: Meta-analysis of randomized controlled trials / K. Esposito [et al.] // *Metab. Syndr. Relat. Disord.* – 2011. – Vol. 9. – P. 1–12.
48. Effect of a 6-month vegan low-carbohydrate ('Eco-Atkins') diet on cardiovascular risk factors and body weight in hyperlipidaemic adults: A randomised controlled trial / D.J.A. Jenkins [et al.] // *BMJ Open.* – 2014. – Vol. 4. – Art. e003505.
49. Role of carbohydrate modification in weight management among obese children: A randomized clinical trial / S. Kirk [et al.] // *J. Pediatr.* – 2012. – Vol. 161. – P. 320–327.e1.
50. A Walnut-Enriched Diet reduces lipids in healthy caucasian subjects, independent of recommended macronutrient replacement and time point of consumption: a prospective, randomized, controlled trial / C. Bamberger [et al.] // *Nutrients.* – 2017. – Vol. 9. – Art. 1097.
51. Comparison of dietary macronutrient patterns of 14 popular named dietary programmes for weight and cardiovascular risk factor reduction in adults: systematic review and network meta-analysis of randomised trials / L. Ge [et al.] // *BMJ.* – 2020. – Vol. 369. – Art. m696.
52. Impact of dietary macronutrient distribution on BMI and cardiometabolic outcomes in overweight and obese children and adolescents: A systematic review / M.L. Gow [et al.] // *Nutr. Rev.* – 2014. – Vol. 72. – P. 453–470.
53. Astrup, A. Classification of obesity targeted personalized dietary weight loss management based on carbohydrate tolerance / A. Astrup, M.F. Hjorth // *Eur. J. Clin. Nutr.* – 2018. – Vol. 72. – P. 1300–1304.
54. The effectiveness of different diet strategies to reduce type 2 diabetes risk in youth / M.L. Gow [et al.] // *Nutrients.* – 2016. – Vol. 8. – Art. 486.
55. Golden, N.H. Preventing obesity and eating disorders in adolescents / N.H. Golden, M. Schneider, C. Wood; Committee on nutrition; Committee on adolescence; Section on obesity // *Pediatrics.* – 2016. – Vol. 138, № 3. – Art. e20161649.
56. Pediatric obesity and eating disorders symptoms: the role of the multidisciplinary treatment. A systematic review / R. De Giuseppe [et al.] // *Front. Pediatr.* – 2019. – Vol. 7. – Art. 68.

СОВРЕМЕННАЯ КЛАССИФИКАЦИЯ И ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ ХРОНИЧЕСКОЙ ТАЗОВОЙ БОЛИ

Л.Ф. Можейко, Е.Д. Маркова

УО «Белорусский государственный медицинский университет»

Реферат

Хроническая тазовая боль (ХТБ) – одна из серьезных проблем женского здоровья, свидетельствующая о наличии заболеваний, неблагоприятным образом отражающихся на репродуктивном здоровье и качестве жизни.

В статье приведен анализ патофизиологических и патоморфологических основ развития тазовой боли. Формирование ХТБ связано прежде всего с персистенцией эстрогензависимого воспаления и периферической и центральной сенситизацией нервной системы. Актуализация патогенетических механизмов развития ХТБ как главной цели лечения, позволит осуществить адекватный выбор медикаментозных средств для улучшения качества жизни таких пациентов.

Ключевые слова: хроническая тазовая боль, патогенез хронической тазовой боли, эндометриоз, МКБ-11.

MODERN CLASSIFICATION AND PATHOGENETIC ASPECTS OF CHRONIC PELVIC PAIN

L.F. Mozheiko, E.D. Markova

Educational Institution "Belarusian State Medical University"

Abstract

Chronic pelvic pain (CPP) is one of the serious problems of women's health indicating the presence of diseases that adversely affect reproductive health and quality of life. The article provides an analysis of the pathophysiological and pathomorphological foundations of the development of pelvic pain. The formation of CPP is associated primarily with the persistence of estrogen-dependent inflammation and peripheral and central sensitization of the nervous system. Actualization of the pathogenetic mechanisms of the development of CPP as the main goal of treatment, will make it possible to make an adequate choice of medications to improve the quality of life of such patients.

Key words: chronic pelvic pain, pathogenesis of chronic pelvic pain, endometriosis, ICD-11.

Введение

Боль – особый вид чувствительности, неприятное ощущение или эмоциональное переживание, связанное с повреждающим действием патогенного фактора на ткани, которое приводит к снижению качества жизни [1]. Как стрессовый фактор боль сопровождается отрицательной психоэмоциональной реакцией, которая побуждает к действиям, направленным на устранение причины этого негативного ощущения, в чем и заключается ее главный физиологический смысл [2, 3]. В то же время, боль не только психофизиологический феномен,

она является важнейшим симптомом острых и хронических заболеваний, поэтому жалобы на болевые ощущения должны помогать врачу в диагностическом поиске их причины.

Боль, локализованную в нижних отделах живота и спины, крестце, промежности принято называть тазовой. Учитывая временные характеристики, она бывает острой и хронической. И если острая боль несет в себе важную физиологическую нагрузку, то хроническая боль – патологична по определению [4].

Считается, что в структуре причин обращений к акушеру-гинекологу лидирующие позиции зани-

мают жалобы пациентки на влагалищные выделения, на втором месте – нарушения менструального цикла, и только третье место занимают жалобы на боль в области таза и промежности [5]. Однако казуистичность ситуации заключается в том, что статистически верная «иерархия» жалоб отличается от реальных учетных данных. Так, при детальном сборе анамнеза выясняется, что болевые ощущения накануне и после менструаций, после родов, при хронических воспалительных процессах, эндометриозе, лейомиоме нередко воспринимаются женщиной как вариант «нормы». Из этого становится очевидной проблема чрезвычайной распространенности многофакторного патологического состояния – хронического тазового болевого синдрома [5, 6, 7].

Согласно определению экспертов британской Королевской коллегии акушеров-гинекологов (RCOG), ХТБ – интермиттирующая или постоянная боль в нижней части живота или малом тазу продолжительностью не менее 6 месяцев, которая не связана исключительно с дисменореей или диспареунией и не сопряжена с беременностью. По данным экспертов Американской коллегии акушеров-гинекологов (ACOG), опубликованным в 2020 г., циклическая тазовая боль является вариантом ХТБ в случае, если она имеет значимые когнитивные, поведенческие, сексуальные и эмоциональные последствия [8].

В международных обзорах 2021 г. временной компонент определения срока боли как хронической имеет тенденцию к сокращению и ХТБ определяют как постоянную прогрессирующую боль, существующую не менее 3 месяцев, а также ассоциированную с негативными когнитивными, поведенческими, сексуальными и эмоциональными последствиями [8].

Результаты современных исследований подтверждают высокую распространенность ХТБ среди женского населения: от 6 до 25 % пациенток репродуктивного возраста испытывают хронический болевой синдром [8, 9]. Подавляющее большинство (81%) таких женщин предъявляют жалобы на циклическую тазовую боль, тогда как нециклическая боль составляет не более 24 % от всех обращений к врачу, а диспареунию диагностируют в каждом пятом случае (21 %) [10]. Верификация диагноза ХТБ вынуждает врачей прибегать к хирургическим методам: практически треть (27 %) диагностических лапароскопических операций выполняют в поисках причин ХТБ [10,11]. Однако даже после полного клинического обследования у каждой третьей пациентки причину ХТБ выявить не представляется возможным.

Нередко трудность диагностики связана с тем, что ХТБ может являться не только симптомом или синдромом, но и самостоятельным заболеванием [8]. Действительно, у 73 % пациенток хроническая тазовая боль выступает симптомом гинекологических заболеваний, в то время как у 22 % женщин она обусловлена экстрагенитальной патологией, у 1 % – психическими нарушениями и в 4 % наблюдений носит нейрогенный характер [8, 10].

Особую сложность для врача представляет кодирование диагноза ХТБ в медицинской документации. В МКБ 10-пересмотра в класс XIV («Болезни мочеполовой системы») отнесены нозологические формы, объединенные разделом N94 «Болевые и другие состояния, связанные с женскими половыми органами и менструальным циклом».

N94.0 Боль в середине менструального цикла

N94.1 Диспареуния (за исключением психогенной диспареунии F52.6).

N94.2 Вагинизм (за исключением психогенного вагинизма F52.6).

N94.3 Синдром предменструального напряжения.

N94.4 Первичная дисменорея.

N94.5 Вторичная дисменорея.

N94.6 Дисменорея неуточненная.

N94.8 Другие уточненные состояния, связанные с женскими половыми органами и менструальным циклом.

N94.9 Состояния, связанные с женскими половыми органами и менструальным циклом неуточненные.

Определения перечисленных выше состояний не являются оптимальными для кодирования ХТБ, так как они не отражают хронический характер болей.

Тазовая боль как болезнь может быть также кодирована в классе XVIII «Симптомы, признаки и отклонения от нормы, выявленные при клинических и лабораторных исследованиях, не классифицированные в других рубриках».

R10 Боли в области живота и таза; исключено: боли в спине (M54), метеоризм и родственные состояния (R14), почечная колика (N23).

R10.2 Боли в области таза и промежности.

R10.3 Боли, локализованные в других областях нижней части живота.

R10.4 Другие неуточненные боли в области живота.

Код R10.2 «Боли в области таза и промежности», на первый взгляд, охватывает все клинические ситуации ХТБ, тем не менее это не позволяет полноценно охарактеризовать состояние, что не нашло широкого применения в клинической прак-

тике [8, 10]. Однако в краткосрочной перспективе ситуация, вероятно, изменится. В МКБ 11 пересмотра выделена глава 21 «Симптомы, признаки и клинические находки, не классифицируемые в других рубриках». В разделе «Боль», под кодом MG30 появилась новая дефиниция – «Хроническая боль – персистирующая или рецидивирующая в течение более 3-х месяцев» [8].

Одним из главных принципов классификации хронической боли в МКБ-11 является выделение хронической первичной боли (MG30.0), хронической вторичной мышечно-скелетной боли (MG30.3) и хронической вторичной висцеральной боли (MG30.4) [12].

Согласно мнению экспертов ВОЗ, первичная хроническая боль – многофакторное состояние, когда в болевой синдром вносят вклад биологические, психологические и социальные составляющие [8].

В МКБ-11 первичная хроническая боль – самостоятельный диагноз, выставить который возможно независимо от подтвержденных биологических и психологических составляющих проблемы, помимо ситуаций, когда иной диагноз помогает лучше объяснить симптоматику [8, 10, 12]. В свою очередь, в зависимости от этиологического фактора, хроническая первичная боль в МКБ-11 подразделяется на хроническую первичную висцеральную боль (MG30.00), хроническую распространенную боль (MG30.01), хроническую первичную мышечно-скелетную боль (MG30.02), хроническую первичную головную боль или рото-лицевую боль (MG30.03) [12].

Экспертами также введено несколько кодов для вторичной хронической боли, связанной с онкологической патологией или хирургическим вмешательством в анамнезе, соматической (мышечно-скелетной), висцеральной, нейропатической и др.

Хроническая вторичная мышечно-скелетная боль в МКБ-11 подразделяется по своему происхождению на хроническую вторичную мышечно-скелетную боль вследствие стойкого воспаления (MG30.30), связанную со структурными изменениями (MG30.31), вследствие заболевания нервной системы (MG30.32) [12].

Хроническая вторичная висцеральная боль по этиологическому фактору также подразделяется в МКБ-11 на хроническую висцеральную боль от механических факторов (MG30.40), от сосудистых механизмов (MG30.41), от стойкого воспаления (MG30.42) [8, 9, 12].

Один из новых принципов классификации хронической боли в МКБ 11 пересмотра – патофизиологический, в отдельную рубрику вынесена

нейропатическая боль (MG30.5), принципы лечения которой основываются на патофизиологических механизмах, с разделением на хроническую центральную нейропатическую боль (MG30.50) и хроническую периферическую нейропатическую боль (MG30.51) [8, 12].

Необходимо отметить факт классификации хронической боли в МКБ-11 согласно этиологического фактора хронической боли: выделена боль послеоперационная (MG30.21), посттравматическая (MG30.20), связанная с онкологическими заболеваниями (MG30.1) [12].

Принимая во внимание многогранный и неоднозначный характер проблемы ХТБ, во многом связанный с диагностикой и верификацией, рациональным решением для его преодоления является междисциплинарное врачебное взаимодействие. Новые принципы классификации ХТБ, прописанные в МКБ-11, несомненно, будут способствовать лучшей диагностике хронической боли не только акушерами-гинекологами, но врачами других специальностей, помогая выработать оптимальную стратегию лечения боли у такой категории пациентов.

Этиология и факторы риска ХТБ

ХТБ может быть проявлением гинекологических, неврологических, урологических, психологических нарушений, заболеваний ЖКТ, опорно-двигательного аппарата, а также их комбинации. [8] У большинства пациентов (73 %), страдающих ХТБ, выявляют нарушения в репродуктивной системе, а у оставшейся четверти женщин причиной болевого синдрома являются либо экстрагенитальные заболевания, либо она так и остается неясной [3]. При дифференциальной диагностике врач акушер-гинеколог вначале должен исключить наиболее частые причины, связанные с гинекологическими заболеваниями [8, 10], в частности, аномалии развития половых органов, первичную дисменорею, овуляторный синдром, хронические воспалительные заболевания органов малого таза, спаечный процесс в малом тазу, послеоперационный болевой синдром, эндометриоз, лейомиому матки, объемные образования яичников, синдром Аллена-Мастерса, онкологические заболевания половых органов, хроническую варикозную болезнь тазовых вен, травмы и инородные тела органов малого таза, генитальный пролапс. В случае исключения гинекологической патологии следует думать об экстрагенитальных причинах ХТБ [12, 13]: урологических (мочекаменная болезнь, интерстициальный цистит, нефролитиаз,

опухоли мочевого пузыря), заболеваниях ЖКТ (колит, дивертикулит, синдром раздраженного кишечника), нарушениях опорно-двигательного аппарата (межпозвоночные грыжи, кокцигодия, коксартроз), нервно-мышечных нарушениях (тазовый ганглионеврит, люмбоишиалгия, рассеянный склероз, спазм мышц тазового дна, синдром ущемленных тазовых нервов, синдром «конского хвоста»), онкологических заболеваниях (опухоли кишечника, новообразования мочевыделительной системы), психологических (стресс, психические расстройства, депрессия).

В ряде случаев можно предположить, что боль вызвана одним заболеванием, однако часто причиной боли у пациенток является комбинация различных патологических состояний, имеющих сходные проявления клинического течения, что существенно затрудняет диагностику конкретного фактора, инициировавшего патологический процесс [9, 12, 13].

По данным ряда исследований, существует прямая корреляция между видом родоразрешения и последующим развитием хронического тазового болевого синдрома [6, 8, 9]. Так, в одной из работ исследовали 40 участниц с хроническими болями в области таза или промежности. В большинстве случаев (95 %) в анамнезе были роды через естественные родовые пути с последующим наложением швов на промежность (90 %), что сопровождалось сильной острой болью в течение первой недели после родов (62 %). В последующем, после родовая боль стала причиной снижения сексуальной активности (80 %), нарушений мочеиспускания (28 %) и дефекации (38 %). Отмечено, что 78 % женщин испытывали боль в течение года и более после родоразрешения [8].

Кесарево сечение также относят к факторам риска развития ХТБ. Существуют данные, согласно которым у 28 % пациенток постоянные боли в области таза развиваются после планового КС спустя 3 месяца от проведенной операции, у 20 % сохраняются на протяжении 6 месяцев и более [8]. По данным Lavand'homme P., опубликованным в «Minerva Anestesiologica» в 2019 году, хроническая боль в анамнезе после КС наблюдается у 6,1-11,5 % женщин [8, 9]. Непосредственным предиктором развития ХТБ, дисменореи и диспареунии может стать послеоперационный рубец на матке [8, 10, 11]. Однако существует и полярное мнение: ряд авторов считает, что кесарево сечение, частота которого непрерывно растет во всем мире, связано с минимальной вероятностью развития ХТБ, а индивидуальные факторы риска зависят не только от степени повреждения тканей. Так, боль в области

рубцов, нередко возникающая после родов, часто имеет нейропатический компонент [8].

Важно отметить, что психологические факторы (депрессия, стресс, тревожность) могут стать причиной развития ХТБ. Установлено, что стресс ассоциирован с повышенным напряжением мышц, особенно тазового дна [5]. Это напряжение может вызвать боль непосредственно в мышцах и привести к раздражению нерва, провоцируя развитие вульводинии [8, 9, 12].

Тщательный анализ психологических нарушений, поведенческих изменений при ХТБ – необходимое условие для определения специфичности реакции на боль, характеристики качества жизни пациентки и самое главное – для оценки эффективности проведенного лечения [5, 6, 8, 10]. При ярко выраженной катастрофизации состояния пациентки, страдающие ХТБ, чувствуют себя гораздо хуже, чем те, кто может рационально оценивать проблему [5, 8, 10]. Умение управлять психологическими и поведенческими последствиями боли существенно улучшает показатели качества жизни женщины.

Патогенез ХТБ

Общеизвестно, что ХТБ является не только симптоматическим проявлением какого-либо заболевания, но и правомерно может быть самостоятельным диагнозом, что отражено в МКБ 11-го пересмотра.

ХТБ редко является проявлением одного патологического процесса. Даже при наличии очевидного источника боли в ее патогенезе чаще всего участвуют воспалительные или нейропатические изменения центральной и/или периферической нервной системы, и это является одной из причин, по которой многие пациенты с ХТБ имеют сразу несколько разных диагностических заключений. Именно поэтому логичнее рассматривать ХТБ как самостоятельный диагноз, а ассоциированные с болью состояния – как триггеры боли [8, 10].

Патогенетические детерминанты развития ХТБ условно делятся на три группы:

1. Механизмы непрерывной боли связанные с воспалением, которые могут вовлекать соматические или висцеральные ткани.
2. Механизмы хронической боли, которые, в частности, затрагивают центральную нервную систему (ЦНС).
3. Эмоциональные, когнитивные реакции и механизмы [8, 10].

Все анатомические структуры таза являются потенциальными источниками боли. Кроме матки и придатков вероятными источниками болевого

сигнала могут стать мочевой пузырь, кишечник, мышцы тазового дна, кожа, а также компоненты периферической и центральной нервной системы [5, 6].

Висцеральные тазовые органы (мочевой пузырь, кишечник, матка, яичники) иннервированы симпатическими афферентными волокнами, которые сходятся в многочисленных симпатических ганглиях малого таза, например, в ганглиях верхнего подчревного сплетения или в непарном ганглии симпатического нервного ствола [8].

Передача болевого сигнала от матки, мочевого пузыря и, частично, влагалища, мышц тазового дна осуществляется посредством симпатических афферентных волокон, образующих синапсы в дорсальном роге спинного мозга [5, 6, 14]. К стимулам, вызывающим активацию висцеральных ноцицепторов, относят ишемию, раздражение поверхностей внутренних органов химическими веществами, спазм гладких мышц и перерастяжение полых органов, а также натяжение соединительной ткани вокруг или внутри органов [14]. Висцеральная боль воспринимается как диффузная и плохо локализованная вследствие низкой плотности чувствительной иннервации и выраженного расхождения висцеральных симпатических афферентов в ЦНС [12, 13, 14]. Хорошо локализованная боль обычно соматического или нейропатического происхождения [8].

Причины формирования висцеральной боли кроются в механизмах периферической и центральной сенситизации нервной системы [3, 5, 8, 14].

Периферическая сенситизация, или повышение чувствительности ноцицепторов к воздействию повреждающих стимулов, проявляется снижением порога и увеличением возбудимости периферических окончаний ноцицепторов, передающих ноцицептивный сигнал от периферических тканей (кожи, мышц, суставов и внутренних органов) по нервам в ЦНС (задние рога спинного мозга, ствол, таламус и соматосенсорную кору головного мозга) [12, 14].

Периферическая сенситизация висцеральных афферентов и активация афферентов внутренних органов эндогенными медиаторами, такими как CGRP (calcitonin gene-related peptide), субстанция Р, гистамин, фактор роста нервов (NGF), простагландины и брадикинин, играют важную роль в возникновении боли [5, 14]. Именно такой механизм развития ХТБ характерен для эндометриоза и интерстициального цистита [6, 8, 10].

Другим важным фактором периферической сенситизации является аномальное или избыточное функционирование нервных окончаний.

Периферическое нервное повреждение связано с большей потерей мелких С-волокон, чем крупных Аδ-волокон, которые, соответственно, развивают новые ветви, замещая вакантные места С-волокон в желатинозной субстанции спинного мозга (II и III пластины задних рогов спинного мозга). Это может вносить вклад в развитие аллодинии – снижения порога боли, в результате чего нормальный, неболевой стимул приводит к возникновению болевых ощущений [14].

Экспрессия фактора роста нервов (NGF) зависящая, в свою очередь, от эстрогенной стимуляции и экспрессии гена WT1, обеспечивающего в числе прочих функций нейрональное развитие [5, 6, 14], предопределяет собственную активность ноцицепторов. Увеличение продукции NGF приводит к повышению количества рецепторов, связанных с демиелинизированными С-волоконками, и периферической сенситизации. Из этого следует, что эстрогенную стимуляцию следует рассматривать как возможный фактор повышения болевой чувствительности наряду с генетической предрасположенностью к избыточной реакции на боль. Зависимость боли от колебаний уровня гормонов в разные фазы менструального цикла и периоды жизни женщины позволяет рассматривать тазовую боль как исключительно женскую проблему [5].

Всплеск активности периферических ноцицепторов провоцирует повышенную возбудимость центральных нейронов. Изменяется сила синаптических связей между ноцицепторами и нейронами задних рогов спинного мозга, появляется так называемая стимулзависимая синаптическая пластичность или центральная сенситизация [13, 14].

Центральная сенситизация – это повышение возбудимости нейронов в ЦНС, в первую очередь в задних рогах спинного мозга, вследствие которого «нормальные» по интенсивности стимулы начинают продуцировать аномальный ответ. Дополнительный вклад в центральную сенситизацию вносит активация молчащих синапсов дорсального рога и глии [14].

Так, например, при висцеральной гипералгезии начинают восприниматься внутренностные стимулы, которые обычно имеют подпороговый уровень и не осознаются. Именно в результате этого при центральной сенситизации стимулы, которые обычно не ощущаются, вызывают чувство наполнения мочевого пузыря и кишечника и необходимость совершить мочеиспускание или дефекацию. Неболевые ощущения интерпретируются как боль, а вызывающие ее раздражители в обычных условиях могут давать усиленную реакцию с повышением восприятия болевого ощущения [12, 14].

Установлено, что существуют нисходящие боль-ингибирующие и боль-облегчающие пути, которые идут от головного мозга. В нисходящих боль-ингибирующих сигнальных путях участвует ряд нейромедиаторов и нейромодуляторов (опиоиды, 5-гидрокситриптамиин, g-аминомасляная кислота, нейрокинин I и норэпинефрин). Нарушенная активность антиноцицептивной системы играет важную роль в сохранении хронической боли и служит механизмом формирования поведенческих, эмоциональных расстройств, тревоги и депрессии [5, 8, 14].

Традиционно клиницисты стремятся идентифицировать висцеральное происхождение ХТБ, нередко игнорируя ее соматический компонент. Вследствие висцеро-соматического рефлексa стимуляция висцеральных ноцицепторов может приводить к формированию фокуса раздражения в мышцах нижних отделов живота и тазового дна – источников соматической ХТБ [5]. Активация симпатических эфферентов вызывает сокращение мышечных волокон с формированием триггерных точек (отдельные участки болезненности в мышцах, которые при стимуляции вызывают сильную боль и дискомфорт) и нарушение мышечной активности. Эти патофизиологические процессы обуславливают персистенцию локальной боли даже после устранения ее первичной причины [8, 14]. Результатом служит боль, связанная с физической активностью, которая может быть вызвана такими простыми действиями, как ходьба или поднятие тяжестей. Отчасти эти процессы могут стать причиной диспареунии [10].

У женщин с ХТБ, связанной с эндометриозом, часто наблюдают миофасциальную дисфункцию и сенсibilизацию за пределами области таза (в шейном, грудном, пояснично-крестцовом отделе позвоночника), которые могут быть вызваны или поддерживаться продолжающимся спазмом мышц тазового дна.

Вовлекающие ЦНС механизмы могут вызвать комплексные синдромы тазовой боли, затрагивающие одновременно несколько структур. Кроме изменения чувствительности различных органов малого таза, эти нарушения на уровне ЦНС могут быть ответственны за гиперактивность и спазм гладкой мускулатуры в толстом кишечнике и мочевом пузыре – возможными результатами могут стать задержка мочи и запор [14].

Необходимо обратить внимание на то, что в своей практике врач акушер-гинеколог также сталкивается с пациентками, страдающими невропатической тазовой болью.

Причиной невропатической боли могут быть повреждения нервной системы на любом уровне, начиная от периферических сенсорных нервов и заканчивая корой больших полушарий. Однако наиболее частым источником неврогенной боли в клинической практике является поражение периферических нервов. Такие ощущения, как жжение, тепло, аллодиния, гиперестезия, «стреляющие» боли и/или онемение, нередко формируемые пациенткой, могут быть результатом неврологического расстройства [14]. Как правило, такая боль имеет четкую локализацию. В то же время ХТБ висцерального или соматического генеза, наиболее часто связанная со значительными изменениями в ЦНС (центральная сенситизация), также может привести к симптомам гипералгезии или аллодинии. Из этого следует очевидным факт рассмотрения ХТБ с невропатическими симптомами и без них отдельно, что требует привлечения к диагностике врача-невролога [8, 14].

Все больший интерес вызывает исследование роли микробиома человека в патогенезе различных заболеваний. Существует большое количество подтвержденных данных о прямой корреляции между изменением состава микробиома и развитием множества заболеваний и состояний, включая воспалительные заболевания кишечника, колоректальный рак, ожирение, метаболический синдром, сахарный диабет 2-го типа, рак молочной железы, аутоиммунные заболевания, расстройства аутистического спектра, посттравматическое стрессовое расстройство, включая изменения реакции на висцеральную боль [3, 8, 10].

Большой интерес представляет концепция бактериальной контаминации при эндометриозе, основанная на обнаружении высоких уровней *E.coli* и концентрации липополисахаридов в менструальной крови и перитонеальной жидкости у пациенток с этой патологией. Исследователи наблюдали большое количество, выраженное видовое разнообразие бактерий в полости матки и высокую распространенность хронического эндометрита у женщин с эндометриозом по сравнению с контрольной группой, при этом выраженность эндометрита усиливалась после лечения агнРГ.

У женщин с эндометриозом, в качестве терапии получавших препараты агнРГ, частота встречаемости лактобацилл в полости матки значительно снижена по сравнению с женщинами без подобного лечения, однако колонизация стрептококками, стафилококками и энтеробактериями увеличена, что вероятно, способствует дальнейшему усугублению прогрессирования эндометриозидных поражений и ХТБ [8].

В содержимом эндометриoidных кист яичников также выявляли большое количество стрептококков и стафилококков по сравнению с кистами иной этиологии. Согласно одной из концепций, выраженная колонизация грамположительными бактериями приводит к устойчивому воспалению из-за высокого содержания липополисахаридов, что формирует порочный круг, ведущий к развитию и усугублению эндометриоза [8, 10].

Взаимосвязь между составом микробиома и функционированием органов и систем остается малоизученной, однако понимание этих взаимодействий совершенствуется. Являются ли изменения в составе биоты ЖКТ и урогенитального тракта пациенток с ХТБ различной этиологии прямой причиной или сопутствующим обстоятельством боли – пока неизвестно. Однако принимая во внимание влияние микробиома на системное воспаление, модуляцию болевого ответа, нельзя исключить, что бактериальная колонизация может играть ключевую роль в патогенезе ХТБ. Будущие исследования микробиома смогут открыть новые подходы к диагностике и терапии ХТБ и ассоциированных с ней состояний [6, 8, 10].

Наиболее частой причиной или симптомом ХТБ у женщин является эндометриоз – заболевание, связанное с ростом ткани, подобной эндометрию за пределами матки, – которое поражает приблизительно 10 % женщин детородного возраста, стоит на третьем месте среди гинекологических заболеваний по частоте госпитализаций и на первом – по показаниям к гистерэктомии [10, 12, 13]. Основными симптомами, характерными для эндометриоза, являются тазовая боль и бесплодие. При наличии ХТБ эндометриоз обнаруживается в 71 % случаев, сочетание ХТБ и бесплодия, обусловленного эндометриозом – у 84 % больных [15].

Имеется несколько теорий возникновения и распространения эндометриоза: транспортная (имплантационная, трансплантационная, иммиграционная, лимфогенная, гематогенная и ятрогенная диссеминация), метастатическая, эмбриональная, гормональная, иммунологическая, генетическая [3, 5, 6], но ни одна из них не раскрывает должным образом основные этапы развития заболевания: имплантацию и превращение клетки эндометрия в эндометриoidный очаг [10].

Происхождение боли при эндометриозе нельзя объяснить только развитием спаечного процесса или попаданием частиц эндометрия и крови на брюшину. Вероятно, не столько сами эндометриoidные гетеротопии, сколько факторы, обуславливающие их выживание и инвазию, становятся причиной болевого симптома [16, 17,

18]. Такими факторами могут являться дисменорея, периодически возникающая нециклическая тазовая боль, боль во время овуляции, а также разнообразные болевые симптомы со стороны желудочно-кишечного тракта и мочевых путей во время менструации, реализующие в органах малого таза персистирующую воспалительную реакцию, на фоне которой создаются лучшие условия для имплантации и развития клеток эндометрия, ретроградно попадающих в брюшную полость во время менструации. Таким образом, боль может стать как причиной развития эндометриоза, так и его следствием [19, 20, 21].

В лечении пациенток с ХТБ и эндометриозом рассматривают несколько возможных новых подходов. Исследователи изучают перспективы антагонистов ГнРГ, агонистов активируемых пероксисомными пролифераторами рецепторов типа γ (peroxisome proliferator-activated receptors- γ , PPAR- γ), каберголина, $\alpha 2$ -макроглобулина и др. В рекомендациях ESHRE по ведению пациенток с эндометриозом, опубликованных в 2022 г., антагонисты ГнРГ отнесены к средствам второй линии терапии ХТБ наряду с агнРГ [6, 8, 10].

В комплексном лечении ХТБ, ассоциированной с эндометриозом, возможно применение агониста ГнРГ Луприд Депо (3,75 мг внутримышечно 1 раз в 4 недели) совместно с фитопрепаратом Климадинон (по 1 таблетке 2 раза в день) на протяжении 4 месяцев. Климадинон, основным эффектом которого является серотонинергическое действие, устраняет дисбаланс в серотонинергической, ГАМК-ергической и норадренергической нейрональных системах на фоне снижения уровня эстрогенов. Восстановление баланса нейрональных систем ЦНС способствует снижению порога неадекватного восприятия хронической тазовой боли. На фоне такого лечения пациентки отмечают уменьшение выраженности алгезии или ее полное купирование, а также улучшение качества жизни.

Таким образом, хроническая тазовая боль, несомненно, лидирующий фактор снижения качества жизни женщин репродуктивного возраста. Врачи акушеры-гинекологи – специалисты, которые одни из первых сталкиваются с такими пациентами, поэтому понимание этио-патогенетических механизмов и морфологии боли будет способствовать более точной верификации гинекологической патологии, лежащей в основе ХТБ, своевременному назначению эффективной терапии, что благоприятно скажется на психоэмоциональном состоянии и качестве жизни женщин фертильного возраста [12, 13].

Список литературы

1. Vorob'eva O.V. Khronicheskie tazovye boli: fokus na miofascial'nyi bolevoi sindrom myshts tazovogo dna [Chronic pelvic pain: a focus on myofascial pain syndrome of the pelvic floor muscles]. *Consilium Medicum*. 2012; 6 (14): 14–8. (in Russian)
2. Savel'eva G.M. (2017) *Ginekologiya: Nacional'noe rukovodstvo* [Gynecology: a National Guide]. M.: GEOTAR-Media, 1008 p.
3. International pelvic pain society (IPPS). URL: <https://www.pelvicpain.org/>.
4. Adamyan L.V., Sharov M.N., Sonova M.M. (2013) Novyj vzglyad na hronicheskuyu tazovuyu bol' v ginekologicheskoy praktike [A new perspective on chronic pelvic pain in gynaecological practice]. *Effektivnaya farmakoterapiya. Nevrologiya i Psihiatriya*, vol. 3 (32).
5. Kuznetsova I.V. (2017) Chronic pelvic pain as a female problem. *Gynecology*, vol. 19 (3), pp. 62–67.
6. Radzinskij V.E., Orazov M.R., Kostin I.N. (2019) Hronicheskaya tazovaya bol' v ginekologicheskoy praktike [Chronic pelvic pain in gynecological practice]. *Doktor.Ru*, vol. 7. (162), pp. 30–35.
7. Osipova N.A., Zazerskaya I.E. (2015) Clinico-pathophysiological and pharmacological aspects of chronic pelvic pain in gynecological practice. *Consilium Medicum*, vol. 17 (6), pp. 56–60.
8. Хроническая тазовая боль: версии, контрарверсии, перспективы / В.Е. Радзинский, М.Р. Оразов, Р.Е. Орехов и соавт.; под ред. В.Е. Радзинского, М.Р. Оразова. – М.: Редакция журнала StatusPraesens, 2022. – 184 с.
9. Lavand'homme P. Postpartum chronic pain // *Minevra Anesthesiol.* – 2019. – Vol. 85. – №3. – P. 320-324.
10. Очерки эндокринной гинекологии / В.Е. Радзинский, М.Б. Хамошина, О.А. Раевская и соавт. под ред. В.Е. Радзинского. – М.: Редакция журнала StatusPraesens, 2020. – 576 с.
11. Dubossarskaya Yu.A., Dubossarskaya Z.M. (2013) Sindrom hronicheskoy tazovoy boli na urovne mezhdisciplinarnogo obshcheniya [Chronic pelvic pain syndrome in interdisciplinary communication]. *Medicinskie aspekty zdorov'ya zhenshchiny*, vol. 3 (67), pp. 5–16.
12. Бофанова Н.С., Масаева Р.Р., Вербицкая О.С., Колдова Т.Г., Ядренцева У.В. Хроническая боль в Международной классификации болезней 11-го пересмотра. *Российский журнал боли*. 2021; 19 (1): 36–39. <https://doi.org/10.17116/pain20211901136>
13. Можейко, Л.Ф. Эффективность лечения хронической тазовой боли, обусловленной дисгормональной патологией матки у женщин фертильного возраста / Л.Ф. Можейко, Е.Д. Маркова // *Репродуктивное здоровье. Восточная Европа*. – 2022. – Т. 12. – №2. – С. 155-164.
14. Davydov OS. The peripheral and central mechanisms of transition of acute to chronic pain and the possible role of cyclooxygenase-2 inhibition in the prevention of pain syndrome chronization. *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika* = *Neurology, neuropsychiatry, psychosomatics*. 2016; 8 (2): 10–16. DOI: <http://dx.doi.org/10.14412/2074-2711-2016-2-10-16>
15. Repina V.V., Danilov A.B., Vorob'yova Yu.D. (2014) Hronicheskaya tazovaya bol': Chto vazhno znat' nevrologu [Chronic pelvic pain: what a neurologist should know]. *Russkij medicinskij zhurnal*, no 4, pp. 51.
16. Romm A. Chronic pelvic pain. *General Gynecologic and Menstrual Health Concerns*. 2011; 242–254. Accessed August 2, 2018. Available at: <https://slidex.tips/download/chronic-pelvic-pain-aviva-romm> 164 "Reproductive health. Eastern Europe", 2022, volume 12, №2
17. Adamyan L. V. (ed) (2015) *Cochetannye dobrokachestvennye opuholi i giperplasticheskie processy matki (mioma, adenomioz, giperplaziya ehndometriya). Proekt klinicheskikh rekomendacij po vedeniyu bol'nyh* [Combined benign tumors and uterine hyperplastic processes (myoma, adenomyosis, endometrial hyperplasia). Draft clinical guidelines on case management]. M., pp. 13–16. (In Russian)
18. Buyanova S.I., Logutova L.S., Gorbunova T.N. (2003) Reproduktivnii prognoz pri miome matki [Reproductive prognosis for uterine myoma]. *Ros. vestn. akusher-ginekolog.*, vol. 3, no 4, pp. 47–49.
19. Korotkih I.N., Kuranosova I.Yu. (2006) Prognozirovaniye retsidivov miomi matki u patsientok, perenesshih konservativnuyu miomektomiyu [Predicting the recurrence of uterine myomas in patients who underwent conservative myomectomy]. *Nauch.-med. vest. Tsentral'nogo Chernozem'ya*, no 26, pp. 73–76.
20. Zhang X, Lu B, Huang X, Xu H, Zhou C, Lin J. (2010) Innervation of endometrium and myometrium in women with painful adenomyosis and uterine fibroids. *Fertility and Sterility*, vol. 94 (2), pp. 730–737. Available at: <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2009.03.026>
21. Davydov OS. The peripheral and central mechanisms of transition of acute to chronic pain and the possible role of cyclooxygenase-2 inhibition in the prevention of pain syndrome chronization. *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika* = *Neurology, neuropsychiatry, psychosomatics*. 2016; 8 (2): 10–16. DOI: <http://dx.doi.org/10.14412/2074-2711-2016-2-10-16>

АСПИРИНОРЕЗИСТЕНТНОСТЬ В ГРУППЕ МАТЕРИНСКОГО РИСКА

Е.П. Ганчар¹, М.В. Кажина^{1,2}

¹ГУО «Гродненский государственный медицинский университет»

²ООО «Клиника женского здоровья»

Введение

В современном акушерстве признана эффективность применения низких доз ацетилсалициловой кислоты (АСК) в профилактике преэклампсии (ПЭ), задержки роста плода, преждевременных родов [1]. Ацетилсалициловая кислота (АСК, аспирин) в низких дозах тормозит агрегацию тромбоцитов, а также ингибирует вазоконстрикцию, обусловленную тромбоксаном, и тем самым предотвращает патологический тромбоз в плаценте. Вместе с тем исследования показали, что терапия АСК предупреждает только 25% неблагоприятных тромботических событий. Изучение данного феномена привело к появлению такого понятия, как «аспиринорезистентность» [2]. Несмотря на то, что в медицинской литературе данный термин используется очень часто, в акушерстве эта проблема пока изучена недостаточно.

Цель

Изучить частоту встречаемости аспиринорезистентности у женщин группы риска по развитию ПЭ, фетоплацентарной недостаточности, тромбоэмболическим осложнениям.

Материалы и методы

Для достижения поставленной цели были обследованы 62 беременные с риском развития ПЭ, фетоплацентарной недостаточности, тромбоэмболических осложнений в сроке 13-14 недель (стратификация материнского риска проведена согласно клиническому протоколу «Медицинское наблюдение и оказание медицинской помощи женщинам в акушерстве и гинекологии», 2018 г.). Все пациентки получали стандартную терапию, включающую АСК – 75 мг/сутки. Отягощенный акушерский анамнез (мертворождения, выкидыши, случаи смерти детей в неонатальном периоде) был выявлен у 41 (66,1 %) пациентки, рождение маловесных детей в анамнезе – у 12 (19,4%), угроза прерывания беременности – у 38 (61,3 %), преэклампсия в предыдущей беременности – у 7 (11,3 %).

Исследование агрегации выполнялось на автоматическом анализаторе функции тромбоцитов Multiplat (ROCHE Diagnostics GmbH, Германия). Аспиринорезистентность фиксировалась по данным ASPI-test при значении AUC выше 30 U.

Результаты и обсуждение

Изучение агрегатограмм показал, что аспиринорезистентность выявлена в 19 (30,6 %) случаях (ASPI-test-56,5 [50,5-67,8] U), в 43 (69,4 %) случаях пациенты были чувствительны к ацетилсалициловой кислоте (ASPI-test-26 [24,5-28,2] U).

Очевидно, что ожидаемый профилактический эффект АСК у пациенток с выявленной аспиринорезистентностью получен не будет. В данной ситуации необходимо рассматривать вопрос об увеличении дозы АСК до 100-150 мг/сутки под контролем агрегатограммы, сочетанное применение АСК с другими дезагрегантами. В литературе описаны множество факторов, приводящих к аспиринорезистентности: усиление образования метаболитов арахидоновой кислоты по липоксигеназному пути, низкая приверженность пациентов к лечению аспирином, неадекватность его дозировки; полиморфизм генов циклооксигеназы; воспалительные процессы, стрессы. [2].

Таким образом, многие вопросы феномена аспиринорезистентности остаются нерешенными, либо малоизученными. Не разработан четкий алгоритм ведения беременных высокого материнского риска с учетом феномена аспиринорезистентности.

Выводы

1. У женщин группы риска по развитию ПЭ, фетоплацентарной недостаточности, тромбоэмболических осложнений аспиринорезистентность в сроке беременности 13-14 недель выявлена в 19 (30,6 %) случаях.
2. Полученные результаты требуют персонализированного подхода в назначении АСК с целью эффективной профилактики гестационных осложнений.

Список литературы

1. Ацетилсалициловая кислота в профилактике преэклампсии и ее осложнений. Современные представления о группах риска / П. А. Кузнецов, Л. С. Джохадзе, В. В. Шамугия и др. // РМЖ. Мать и дитя. – 2022. – № 1. – С. 28-34.
2. Ardeshtna, D. The dilemma of aspirin resistance in obese patients / Ardeshtna, D., Khare, S., Jagadish, P., Bhattad, V., Cave, B., & Khousam, R. // Annals of Translational Medicine. – 2019. – Т. 7. № 17. – Р. 4.

РОССИЙСКИЙ РЕКОМБИНАНТНЫЙ Фоллитропина альфа: ОТ РАЗРАБОТКИ И КОНТРОЛЯ КАЧЕСТВА ДО РЕАЛЬНОЙ КЛИНИЧЕСКОЙ ПРАКТИКИ

М.А. Ползиков¹, М.В. Синегубова^{1,2}, И.И. Воробьев^{2,3}, А.А. Клишин⁴, Д.В. Еремин^{1,2},
Н.А. Орлова², Н.В. Орлова⁴

¹ООО «АйВиФарма», Москва

²ФГУ «Федеральный исследовательский центр «Фундаментальные основы биотехнологии» РАН»

³ФГБУН Институт биоорганической химии им. академиков М.М. Шемякина и Ю.А. Овчинникова РАН

⁴ФГУП «Государственный научно-исследовательский институт генетики и селекции промышленных микроорганизмов Национального исследовательского центра «Курчатовский институт»

Введение

Лекарственный препарат Примапур® - биоаналоговый фоллитропин альфа, полностью разработан и производится по полному циклу в Российской Федерации в виде одноразовой преднаполненной шприц-ручки. Примапур® получают с помощью технологии рекомбинантных ДНК, с момента регистрации в РФ в 2019 г. выпущены в гражданский оборот 25 серий готовой лекарственной формы препарата, изготовленные из 13 промышленных серий субстанции. Оригинальные, так и биоаналоговые биотехнологические лекарственные препараты, включая фоллитропин альфа, обязаны подвергаться посерийным испытаниям на предмет соответствия качества как фармацевтической субстанции, так и готовой лекарственной формы. Требования к качеству фоллитропина альфа регламентированы в соответствующем разделе Европейской Фармакопеи (ЕФ) и обязаны соблюдаться производителями во всем мире. Также, эффективность и безопасность биоаналогового фоллитропина альфа должна быть продемонстрирована как в рандомизированных слепых проспективных регистрационных клинических исследованиях I и III фазы, так и в условиях реальной клинической практики, способствуя переносу результатов на более широкую популяцию пациентов.

Материалы и методы

Использованы методы и нормы для контроля качества субстанции фоллитропина альфа, описанные в ЕФ (изд. 10), а также серии субстанции российского фоллитропина альфа, входящего в состав Примапур®, произведенные в 2020-2021 гг. [1]. Для оценки эффективности и безопасности биоаналогового фоллитропина альфа было проведено ретроспективное, наблюдательное, анонимное, когортное исследование 5484 циклов овариальной стимуляции, проведенных в 35 клиниках вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ), с использованием препарата Примапур®, на неселективной популяции пациенток с показаниями к применению методов ВРТ (ClinicalTrials.gov: NCT04854707) [1].

Результаты и их обсуждение

Для десяти серий субстанции российского фоллитропина альфа получены следующие средние значения по измеряемым параметрам: (1) доля окисленных форм фоллитропина альфа - 1,6 % (макс. допустимое значение по нормам ЕФ 6%); (2) доля свободных субъединиц фоллитропина альфа - 0,5 % (макс. допустимое 3 %); (3) содержание олигомеров фоллитропина альфа - 0,06 % (макс. допустимое 0,5 %); (4) Z-индекс (степень гликозилирования фоллитропина альфа) - 214 (норма от 177 до 233); (5) удельная биологическая активность - 13,3 МЕ/мкг (норма от 10.9 до 17.0 МЕ/мкг). Текущие результаты показали полное соответствие выпускаемого фоллитропина альфа всем действующим нормам качества, предъявляемым к лекарственным препаратам, содержащим в качестве действующего вещества рекомбинантный фоллитропин альфа. Проведенное ретроспективное наблюдательное исследование является самым масштабным исследованием в России в области репродуктивного здоровья человека. Общая клиническая эффективность овариальной стимуляции проведенных циклов с использованием биоаналогового фоллитропина альфа составила (N=5484): аспирированные ооциты 9,5±7,2, зрелые (МII) 6,8±6,6, оплодотворенные (2PN) 6,1±5,8, частота наступления клинической беременности на перенос (ЧНБ) 38,4%. Результаты подтверждают эффективность и безопасность биоаналога фоллитропина альфа Примапур® в неселективной популяции пациенток с применением различных протоколов ВРТ в реальной практике репродуктолога.

Список литературы

1. Sinigubova M, Vorobiev I, Klshin A, Eremin D, Orlova N, Orlova N, Polzikov M. Purification Process of a Recombinant Human Follicle Stimulating Hormone Biosimilar (Primapur®) to Yield a Pharmaceutical Product with High Batch-to-Batch Consistency. *Pharmaceutics*. 2022; 14 (1): 96.

ТЕЗИСЫ III РЕСПУБЛИКАНСКОЙ НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКОЙ КОНФЕРЕНЦИИ
«ВСПОМОГАТЕЛЬНО-РЕПРОДУКТИВНЫЕ ТЕХНОЛОГИИ: ПРОБЛЕМЫ И ПЕРСПЕКТИВЫ»
г. Витебск, 24-25.11.2022 г.

ТАКТИКА ЛЕЧЕНИЯ БЕСПЛОДИЯ У ЖЕНЩИН С МЕТАБОЛИЧЕСКИМ СИНДРОМОМ

М.В. Кажина^{1,2}, Е.П. Ганчар¹, Г.С. Лазута³

¹ГУО «Гродненский государственный медицинский университет»

²ООО «Клиника женского здоровья»

³ГУЗ «Городская поликлиника № 3»

Введение

Несмотря на высокую частоту распространенности и всестороннее изучение патогенетических основ метаболического синдрома (МС), способствующие совершенствованию фармакотерапии данного заболевания, до настоящего времени проблема выбора метода лечения остается актуальной. Традиционная терапия пациентов с МС с нарушением менструальной функции и хронической ановуляцией, включающая применение гестагенов, индукторов овуляции, не всегда способна восстановить ритм менструаций и фертильность. Ввиду того, что в основе МС лежит инсулинорезистентность, для его терапии применяют инсулинсенситайзеры – препараты, увеличивающие чувствительность тканей к инсулину, к которым относятся бигуаниды (метформин). Актуальным является изучение метформина в качестве индуктора овуляции у пациентов с МС. Также определенный клинический интерес представляет витаминopodobное вещество – мио-инозитол – потенциальный сенситизатор инсулина, способствующий коррекции метаболического профиля.

Цель

Оценить эффективность комплексной терапии (метформин, мио-инозитол) в восстановлении фертильности у женщин с МС.

Материалы и методы

Обследованы 82 пациентки с МС в возрасте от 24 до 35 лет (средний возраст $29,7 \pm 5,2$ года), страдающие бесплодием. Ановуляция подтверждена сонографически и лабораторно. Индекс массы тела (ИМТ) составил – $33,5 \pm 3,3$ кг/м². Клинические признаки андрогенизации были отмечены у 51 (63%); среднее значение гирсутного числа по шкале Ферримана-Голлвея составило $15,3 \pm 0,7$. Нарушение функции яичников было диагностировано у всех пациентов. У 24,7% женщин была выявлена ановуляция на фоне регулярного ритма менструации, у 55,6% – на фоне олигоменореи, у 19,7% – на фоне вторичной аменореи. Средняя длительность нарушений менструального цикла составила $7,5 \pm 1,4$ года. Синдром поликистозных яичников (СПКЯ) выявлен у 75,3% женщин с МС. Длительность бесплодия составила $4,8 \pm 1,5$

года. Всем пациентам были даны четкие диетические рекомендации, предлагалось ведение пищевого дневника. Проводилась постепенная коррекция питания и введение умеренно гипокалорийной диеты. Рекомендовалась физическая нагрузка: по 30-60 мин. в день умеренные динамические нагрузки ежедневно; по 30 мин. 3-4 раза в неделю; интенсивные физические нагрузки (езда на велосипеде (30 мин.), ходьба быстрым шагом (3 км за 30 мин.); плавание 2 раза в неделю (40 мин.)). Всем пациентам назначен метформин перорально в режиме увеличения дозы каждую неделю с выходом в 2000 мг/сутки, мио-инозитол 4 г/сутки в течение 3-6 мес.

Результаты и их обсуждение

На фоне предложенной терапии средние уровни глюкозы натощак достоверно не изменились. При этом не было ни одного случая развития гипогликемической реакции.

Мониторинг гормональных параметров показал, что на фоне комплексной терапии средний уровень ЛГ уменьшился в 1,2 раза, индекс ЛГ/ФСГ – в 1,5 раза ($p < 0,05$), уровень свободного тестостерона снизился в 2 раза, уровень АМГ – снизился в 2,5 раза ($p < 0,05$).

В течение 3-6 мес. комплексной терапии наблюдалось снижение массы тела на $12,9 [10,6-13,8]$ кг, что составило $11,5 \pm 2,4\%$ от исходного. Клиническая эффективность комплексной терапии, оцениваемая по восстановлению ритма менструаций, была достигнута у 64,2% пациентов. Наступление беременности на фоне терапии отмечено у 33,3% женщин. Значительного улучшения клинических признаков гиперандрогении не наблюдалось, средний показатель гирсутного числа значительно не изменился и составил $14,8 \pm 0,7$, и $12,7 \pm 0,7$, соответственно ($p > 0,05$).

Выводы

1. Комплексная терапия, сочетающая диетические рекомендации, физическую нагрузку, прием метформина (2000 мг/сут.), мио-инозитола (4 г/сут.), у женщин с МС способствует редукции массы тела.

2. Доказана эффективность предложенной терапии, проявляющаяся нормализацией менструального цикла (64,2 %) и восстановлением фертильности (33,3 %).

ПОКАЗАТЕЛИ ЛЕГОЧНОГО КРОВОТОКА ПРИ ОЦЕНКЕ СТЕПЕНИ ЗРЕЛОСТИ ЛЕГКИХ ПЛОДА

В.А. Крамарский, Ю.В. Трусов, Н.И. Файзулина

Иркутская государственная медицинская академия последипломного образования – филиал
ФГБОУ ДПО «Российской медицинской академии непрерывного последипломного образования»

Введение

Морфоструктурное изменение легочной ткани в зависимости от степени ее созревания должно сопровождаться изменением периферического кровотока, и поэтому мы поставили перед собой цель определить характеристики периферического кровотока легочной ткани у плодов с разной степенью зрелости легких.

Материал и методы

У 88 беременных женщин была произведена ультразвуковая оценка кровотока периферических отделов легких и печени плода на разных сроках беременности. Из обследованных: 30 женщин в сроке 22-28 недель беременности (1 группа), 22 в сроке 29-35 недель (2 группа) и 36 человек в сроке более 36 недель (3 группа).

У 5 (6,25%) человек были преждевременные роды, которые произошли на 35-37 неделе беременности. У 8 человек оценку процесса родов и состояния новорожденных проследить не удалось. У 75 (93,75%) женщин роды произошли в срок, из которых 6 (8%) завершились кесаревым сечением.

Ультразвуковое доплерометрическое исследование кровотока проводилось в правом левом квадранте легочной ткани плода и левой доле печени. Для контроля и сравнения определяли и сравнивали эхо-структуру легочной ткани и печени плода. При оценке кровотока автоматически рассчитывался индекс резистентности (IRC).

Полученные результаты

В первой группе женщин со сроком беременности от 22 до 28 недель во всех случаях преобладала эхо-положительная картина структуры печени по сравнению с эхо-структурой легких, что указывало на незрелость легочной ткани плода. При этом IRC печени имел статистически значимую разницу с аналогичным показателем легких плода и составил в среднем $0,68 \pm 0,005$, в то время как IRC легких в среднем составлял $0,79 \pm 0,02$ ($P < 0,001$). Во второй группе женщин со сроком беременности от 29 до 36 недель сохранялась та же картина, но со снижением показателей IRC как печени, так и легких. Средний IRC печени в этой группе женщин составил $0,53 \pm 0,003$ и был достоверно меньше аналогичного показателя печени в первой группе обследованных ($P \leq 0,05$). А средний IRC легких плода составил $0,5 \pm 0,02$ с колебанием от 0,45 до 0,55 и печени $0,5 \pm 0,03$ с колебанием от 0,47 до 0,59. В то же время сравнительная эхо-структура пече-

ни и легких плода показала совпадение эхо-структуры печени и легочной ткани плода только в 14 (63,6%) наблюдениях, а в 8 (37,4%) картина была интерпретирована как выраженная незрелость легочной ткани плода. При этом в этой группе женщин из 8 человек 3 имели срок беременности 34-35 недель, что свидетельствует об отсутствии абсолютной значимости срока беременности при оценке степени зрелости легких плода.

Подтверждением высказанной идеи являются также результаты сравнения эхо-структуры печени и легких плода в третьей группе женщин, срок беременности которых превысил 36 недель. Поэтому на достаточную степень зрелости легких плода указывала более выраженная эхо-структура легких плода по сравнению с эхо-структурой его печени в 28 (77,8%) наблюдениях. В то же время в 6 (16,7%) случаях эхо-структура печени была идентична эхо-структуре легких плода, подтверждая умеренную незрелость легочной ткани. При этом сроки беременности были пограничными у 4 человек (36-37 недель) и в двух случаях 38-39 недель. В двух наблюдениях сравнительные характеристики эхо-структуры печени и легких плода указывали на выраженную незрелость легочной ткани, а срок беременности в этих наблюдениях был равен 36 и 38 неделям беременности. IRC в этих наблюдениях был соответственно равен 0,56 на 36 неделе и 0,52 на 38 неделе.

Таким образом, с увеличением срока гестации сохраняется закономерность снижения IRC как печени, так и легких, при этом сравнительные характеристики эхо-структуры печени и легких плода не всегда совпадают с особенностями кровотока в этих органах.

Выводы

Таким образом, оценка кровотока с определением IRC в периферических отделах легочной ткани плода отражает степень зрелости легочной ткани.

Сравнительная оценка эхоструктуры печени и легких плода менее объективна, чем оценка кровотока в легких плода при определении степени их зрелости.

При незрелости легочной ткани плода IRC их периферических отделов составляет 0,7 и более. При средней степени зрелости легких плода IRC колеблется от 0,6 до 0,7, а при достаточной степени зрелости легких плода IRC составляет 0,55 или менее, в то время как IRC печени и легких плода обычно существенно не различаются.

Список литературы

1. Изобретение: «Способ определения степени зрелости легких плода человека». № 2 646 570 от 05.03.2018. Авторы: Крамарский В.А., Трусов Ю.В.
2. Крамарский В.А., Трусов Ю.В., Ковальчук А. «Ультразвуковое наблюдение беременных женщин» Иркутск. 2021., РИО ИГМАПО., 63 с.
3. Приказ Министерства здравоохранения Российской Федерации от 20 октября 2020 года № 1130 «Об утверждении порядка оказания медицинской помощи по профилю «акушерство и гинекология».

МЕДИКО-ГЕНЕТИЧЕСКОЕ КОНСУЛЬТИРОВАНИЕ ПРИ ПЛАНИРОВАНИИ ВСПОМОГАТЕЛЬНЫХ РЕПРОДУКТИВНЫХ ТЕХНОЛОГИЙ У ПАЦИЕНТОВ С ВПЕРВЫЕ ВЫЯВЛЕННЫМ РАКОМ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

О.В. Прибушеня¹, И.Л. Дусь¹, В.Ю. Демидчик², С.Е. Шелкович³

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

²ГУ «Республиканский научно-практический центр онкологии и медицинской радиологии имени Н.Н. Александрова»

³ГУО «Белорусская медицинская академия последипломного образования»

Введение

В последние годы отмечена мировая тенденция к росту заболеваемости РМЖ среди молодых женщин в возрасте до 35 лет, в котором реализуется основной репродуктивный потенциал. По данным ряда авторов число выявления РМЖ в возрастной группе до 35 лет составляет около 13 % [1]. В то же время отмечается тенденция к увеличению возраста женщин в момент их первых родов [2]. Диагностика семейных форм рака привела к необходимости проводить медико-генетическое консультирование членам семьи больного пациента, оценивать риски для потомков, сибсов и иных родственников. Специализация клинического генетика для работы с онкологическими пациентами требует новых знаний, понимания как основ генетики, наследования, так и специфики онкологических заболеваний. Генетический консультант в практике онкологических клиник является составной частью большой команды, работающей для сохранения жизни и здоровья тяжелобольных пациентов и проведения медицинской профилактики рака.

Материалы и методы

Всего проведен анализ 29 родословных пробандов с впервые выявленным РМЖ. Средний возраст пациенток с РМЖ составил $34 \pm 5,93$ года, в группе подготовки к ВРТ – $31 \pm 4,58$ лет. У всех женщин собран генеалогический анамнез, составлены родословные, заполнены медико-генетические карты.

Результаты

Оценен онкологический статус пациенток в группе подготовки к ВРТ: стадия заболевания I – была у 4 (3-Ia,

1-Ib) пациенток, стадия II у – 13 (8-IIA, 5 – IIB), стадия III у – 4. По молекулярно-генетическим подтипам РМЖ пациентки распределены следующим образом: люминальный A – у 4 (19%), люминальный B HER2/neu положительный – у 7 (33,3%), люминальный B HER2/neu отрицательный – у 6 (28,7%) и триплетнегативный – у 4 (19%) пациенток.

Семейная форма установлена в 12 (41,4%) случаях, в группе с семейной формой рака средний возраст составил $35 \pm 6,68$ ($p \pm 0,05$). Всего в 12 семьях пораженных РМЖ вместе с пробандом оказалось 27 человек. Во всех случаях тип передачи по родословной соответствовал аутосомно-доминантному. В 9 случаях передача была по материнской, в 3 – по отцовской линии. Из 12 семей тестирование на мутацию в гене BRCA1/2 проведено у 10, ответ получен для 9 семей и в 3 (33,3%) случаях тест оказался положительным. Из 17 наблюдений не-семейной формы РМЖ, тестирование на носительство мутации в гене BRCA проведено у 10 пациенток, в 1 случае установлена мутация 4153 del A в гене BRCA1 (10%). В группе с семейной формой рака были выявлены еще 8 пораженных членов с другими формами рака: 5 мужчин и 3 женщины. Помимо РМЖ, часто встречался рак желудка (12%) и рак кишечника (12%). Таким образом, на 1 пробанда приходится 2,3 пораженных члена семьи или 1,4 без учета самого пробанда.

Проведен анализ родословных, в которых пробанд был единственным с РМЖ – не-семейная форма. Из 17 родословных в 10 (58,8%) были установлены другие онкологические заболевания в семье. Всего заболевших иными формами рака оказалось 15 человек. Структура онкологической заболеваемости очень гетерогенна. Наиболее часто встречался рак кишечника – 13%. Таким

Адреса для корреспонденции:

О. В. Прибушеня, тел.: +375 (17) 254-62-53, e-mail: pribushenya@yandex.ru

В. Ю. Демидчик, тел. моб.: +375 (29) 135-57-63, e-mail: valeridemidchik@icloud.com

С. Е. Шелкович, тел. моб.: +375 (29) 382-82-29, e-mail: s.shelkovich@mail.ru

образом, в группе несемейной формы РМЖ на 1 пробанда приходится 1,9 пораженных родственников или 0,8 без учета самого пробанда. При проведении сравнения групп с семейной и несемейной формой рака достоверные различия не установлены ($p > 0,05$).

При проведении консультирования относительно программ ВРТ 25 % семьям было отказано в связи со стадией заболевания и с осложненным гинекологическим анамнезом. Еще в 16,7 % случаях пациенты отказались сами. В 58,3 % – проведена процедура ВРТ. Во всех случаях индукция овуляции выполнялась летразолом/фемарой, гонал, цетрин по схеме. Срок стимуляции составил $11,2 \pm 2,16$ дня, количество фолликулов $10,4 \pm 2,51$, яйцеклеток – $9,0 \pm 2,91$. Всего количество полученных эмбрионов составило 4,7(2-7), подверглись витрификации – 3,7 (2-7).

Заключение

У молодых женщин, включенных в исследование, с впервые установленным РМЖ, несмотря на то, что большинство из них состоит в браке, к моменту заболевания репродуктивная функция не реализована. В 41,4 % случаев наблюдается семейная форма РМЖ. ВРТ проведено в 58,3 % и в 85,7 % завершилась витрификацией яйцеклеток или эмбрионов. Отказ от проведения ВРТ был связан как со стадией РМЖ, так и с осложненным гинекологическим анамнезом, приводящим к риску осложнений ВРТ.

Список литературы

1. Azim HA Jr, Santoro L, Pavlidis N, Gelber S, Kroman N, Azim H, Peccatori FA. Safety of pregnancy following breast cancer diagnosis: a meta-analysis of 14 studies. *Eur J Cancer*. 2011 Jan;47(1):74-83. doi: 10.1016/j.ejca.2010.09.007
2. Lambertini M, Del Mastro L, Pescio MC, Andersen CY, Azim HA Jr, Peccatori FA, Costa M, Revelli A, Salvagno F, Gennari A, Ubaldi FM, La Sala GB, De Stefano C, Wallace WH, Partridge AH, Anserini P. Cancer and fertility preservation: international recommendations from an expert meeting. *BMC Med*. 2016 Jan 4;14:1. doi: 10.1186/s12916-015-0545-7. PMID: 26728489; PMCID: PMC4700580.

ОСОБЕННОСТИ ГОРМОНАЛЬНОГО ГОМЕОСТАЗА ВО ВРЕМЯ БЕРЕМЕННОСТИ И В ПОСЛЕРОДОВОМ ПЕРИОДЕ У ЖЕНЩИН С МИОМОЙ МАТКИ

Ю.В. Кухарчик, Т.А. Колесникова¹, И.И. Кузьмич¹

УО «Гродненский государственный медицинский университет»

¹УЗ «Гродненский областной клинический перинатальный центр»

Течение беременности на фоне миомы матки (ММ) осложняется увеличением частоты преждевременных родов, плацентарных нарушений и синдрома задержки роста плода. Число случаев оперативных родоразрешений у пациенток этого контингента составляет 60-80 % [1, 2, 3].

Цель работы: оценить особенности гормонального статуса у женщин с миомой матки во время беременности и в послеродовом периоде.

Материалы и методы исследования

Нами обследованы 72 беременные женщины, находящиеся на стационарном лечении в УЗ «Гродненский областной клинический перинатальный центр». Контрольную группу составили 36 пациенток, не имеющих ММ. Основную группу составили 36 женщин с ММ. У всех обследованных женщин оценивали течение беременности и исходы родов, определяли уровни гормонов. Забор венозной крови осуществляли в сроке гестации 37 недель, на 5-7 день и через 1 месяц после родов.

Определение содержания гормонов (прогестерон, пролактин, эстрадиол) в плазме крови проводилось методом иммуноферментного анализа с использованием автоматического иммуноферментного анализатора «SUNRISE» (TEKAN, Австрия). Полученные материалы обработаны с использованием стандартных компьютерных программ «STATISTICA 10.0», «Microsoft Excel».

Результаты и их обсуждение

Пациенты, участвующие в исследовании, были сопоставимы по возрасту ($28,63 \pm 5,52$ и $28,02 \pm 4,25$ лет в контрольной и основной группах, соответственно ($p_{\text{Kruskal-Wallis}}=0,6306$)).

У 77,5% женщин основной группы ММ впервые выявлена на УЗИ в I триместре беременности.

Все пациентки основной группы с миоматозными узлами в диаметре более 5 см и с нарушением маточно-плацентарного кровотока были родоразрешены путем операции кесарево сечение с последующей миомэктомией в 100% случаев.

В 37 недель беременности у женщин основной груп-

пы нами установлено достоверное снижение уровня эстрадиола до $2895 \pm 203,58$ пг/мл по сравнению с показателями группы контроля ($3842 \pm 258,31$ пг/мл; $p \leq 0,05$).

Следует отметить, что достоверных различий в изменении концентрации эстрадиола в сыворотке крови на 5-7 день после родов не отмечалось. Через один месяц после родов уровень эстрадиола у женщин после миомэктомии был достоверно выше, чем у женщин контрольной группы ($p \leq 0,05$). Уровень прогестерона в сыворотке крови, определяемый в контрольной и основной группах, в сроке беременности 37 недель достоверно не отличался и составил $649,86 \pm 12,7$ и $632,42 \pm 10,5$ нмоль/л, соответственно. При оценке уровня пролактина в группах анализа в 37 недель беременности не отмечено достоверного изменения уровня этого гормона, тогда как на 5-7 сутки и через 1 месяц после родоразрешения уровень пролактина в основной группе достоверно ниже, чем в группе контроля ($p \leq 0,05$).

Выводы

Таким образом, патологическая трансформация матки при фибромиоме является фоном для осложненного течения гестационного процесса, послеродового периода, что отражается в общей реакции организма, сопровождающейся изменением гормонального гомеостаза.

Список литературы

1. Случай разрыва матки во время беременности после консервативной миомэктомии без ушивания матки в анамнезе / Ю.Э. Ушаков [и соавт.] // Таврический медико-биологический вестник. – 2013. – Т.16. – № 2. – Ч. 2. – С. 166 – 168.
2. Хаитова, Д.Т. Возможности реализации репродуктивной функции женщин с миомой матки после эмболизации маточных артерий / Д.Т. Хаитова, Л.Ю. Давидян // Ульяновский медико-биологический журнал. – 2013. – № 3. – С. 76-85.
3. Uterine Fibroids: Pathogenesis and Interactions with Endometrium and Endomyometrial Junction / A. Ciavattini [et al.] // Obstet. Gynecol. Int. - 2013. - №12. - P. 173-184.

АНТЕНАТАЛЬНАЯ ГИБЕЛЬ ПЛОДА НА ФОНЕ COVID-19. КЛИНИЧЕСКИЕ СЛУЧАИ

Е. П. Ганчар¹, Л. В. Гутикова¹, В. Л. Зверко², Е. В. Лучко¹, Е. И. Лупачик³, Е. Н. Пашенко²

¹УО «Гродненский государственный медицинский университет»

²ГУЗ «Гродненский областной клинический перинатальный центр»

³ГУЗ «Гродненское областное клиническое патологоанатомическое бюро»

Реферат

Введение. Антенатальная гибель плодов у пациенток с COVID-19 описана в единичных случаях. Изучение причин неблагоприятных исходов беременности, особенно при легкой и среднетяжелой формах заболевания, не приводящих к тяжелой дыхательной и полиорганной недостаточности, актуально для тактики ведения беременности и выработки мер профилактики гестационных осложнений у пациенток с Covid-19.

Цель исследования: провести анализ 3 клинических случаев антенатальной гибели плода у пациенток с COVID-19.

Материалы и методы. Представлены 3 случая антенатальной гибели плодов у беременных пациенток с COVID-19 и отягощенным акушерским анамнезом, произошедшие в третью волну эпидемического процесса (2021 г.). Антенатальная гибель плода зарегистрирована у одной пациентки в сроке беременности 273 дня (массой 3 450 г), у второй пациентки – в сроке 177 дней (массой 840 г), у третьей пациентки – 238 дней (двойня, массой 1 610 г, 1700 г.) на 5-й, 8-й, 10-й день заболевания. Описаны морфологические изменения в плацентах у данных пациенток: преобладали признаки тромбозов, инфарктов, воспалительной реакции, в 2 случаях выявлен тромбоз сосудов пуповины.

Заключение. Анализ каждого случая антенатальной гибели плода у беременных пациенток с COVID-19 является основой для формирования рекомендаций по профилактике перинатальных осложнений.

Ключевые слова: беременность, COVID-19, антенатальная гибель плода, тромбоз.

ANTENATAL FETAL DEATH AND COVID-19. CLINICAL CASES

E. P. Ganchar¹, L. V. Gutikova¹, V. L. Zverko², E. V. Luchko¹, E. I. Lupachik³, E. N. Pashenko²

¹Educational Institution "Grodno State Medical University"

²State Healthcare Institution "Grodno Regional Clinical Perinatal Center"

³State Healthcare Institution "Grodno Regional Clinical Pathological and Anatomical Bureau"

Abstract

Introduction: Antenatal fetal death in patients with COVID-19 has been described in isolated cases. The study of the causes of adverse pregnancy outcomes especially in mild and moderate forms of the disease that do not lead to severe respiratory and multiple organ failure is relevant for pregnancy management tactics and the development of measures to prevent gestational complications in patients with Covid-19.

The purpose of the study: to analyze 3 clinical cases of antenatal fetal death in patients with COVID-19.

Materials and methods. Three cases of antenatal fetal death in pregnant patients with COVID-19 and a burdened obstet-

Адреса для корреспонденции:

Е. П. Ганчар, тел. моб.: +375 (29) 160-00-41, e-mail: lena-ganchar@rambler.ru

ric history that occurred during the third wave of the epidemic process (2021) are presented. Antenatal fetal death was registered in one patient at 273 days of pregnancy (weighing 3450 g), in the second patient at 177 days (weighing 840 g), in the third patient at 238 days (twins, weighing 1610 g, 1700 g) at the 5th, 8th, 10th day of illness. Morphological changes in the placenta in these patients are described: signs of thrombosis, infarction, and inflammatory reaction predominated; in 2 cases thrombosis of the umbilical cord vessels was detected.

Conclusion: The analysis of each case of antenatal fetal death in pregnant patients with COVID-19 is the basis for the formation of recommendations for the prevention of perinatal complications.

Key words: pregnancy, COVID-19, antenatal fetal death, thrombosis.

Введение

В XXI веке в качестве возбудителя внебольничной пневмонии с «атипичным» течением приобрела актуальность новая коронавирусная инфекция. За последние 20 лет коронавирусы (CoV) вызвали уже третью вспышку заболеваемости:

- 2002-SARS (тяжелый острый респираторный синдром), возбудитель SARS-CoV - летальность среди беременных женщин до 25 %.
- 2012-MERS (ближневосточный респираторный синдром), возбудитель MERS-CoV - летальность среди беременных женщин до 37 %.
- 2019-COVID-19 (коронавирусная болезнь 2019 г.), возбудитель SARS-CoV-2 [1].

COVID-19 продолжает оставаться одной из ведущих проблем современной медицины. 11 марта 2020 г. Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ) объявила о стремительном росте заболеваемости новой коронавирусной инфекцией и назвала ситуацию пандемией [2, 3]. В 2021 г. заболеваемость определялась наиболее агрессивным дельта-штаммом SARS Cov-2, характеризующимся быстрым поражением легких и развитием полиорганной недостаточности [4].

Беременные женщины с наличием хронических заболеваний более подвержены вирусным и бактериальным инфекциям, что во многом обусловлено нарушением физиологической толерантности их организма, направленной на вынашивание аллоантигенного плода. При этом характерные для беременности адаптационные изменения, такие как иммунологическая перестройка организма, повышение объема циркулирующей крови, увеличение потребности в кислороде, могут способствовать высокой восприимчивости к инфекциям и увеличению риска развития осложнений [5].

Опыт предыдущих эпидемий SARS и MERS продемонстрировал, что инфекционный процесс у беременных повышает риски материнской и перинатальной смертности, задержки внутриутробного развития плода и преждевременных родов [6, 7]. С учетом полученных ранее данных, вполне

закономерна постановка вопроса о возможном неблагоприятном влиянии инфекции SARS-CoV-2 на течение и исход беременности [8].

Профилактика неблагоприятных исходов беременности у пациенток с COVID-19 должна быть основана на анализе причин антенатальной гибели в каждом конкретном случае. Полученные результаты позволят разработать рекомендации по ведению пациенток, особенно при легкой и среднетяжелой форме заболевания.

Во время пандемии УЗ «Гродненский областной клинический перинатальный центр» (УЗ «ГОКПЦ») был перепрофилирован для оказания специализированной помощи беременным и родильницам с COVID-инфекцией. В общей сложности в нашем стационаре пролечена 561 пациентка с коронавирусной инфекцией, проведено 434 родов у пациенток с COVID-19, прошло 23 случая тяжелой формы заболевания с благоприятным исходом, 3 случая антенатальной гибели плода. При наблюдении и лечении пациенток в первую, вторую и четвертую волны эпидемиологического процесса перинатальных потерь зарегистрировано не было, в третью волну в 3 случаях произошло мертворождение.

Цель исследования: провести анализ 3 клинических случаев антенатальной гибели плода у пациенток с COVID-19.

Материалы и методы

Клинический случай 1

Пациентка Т., 38 лет, поступила в ГУЗ «Гродненский областной клинический перинатальный центр» из района области 29.09.2021 г. с диагнозом: Беременность 271 день. Миома матки. Возрастная первородящая. Резус-отрицательная принадлежность крови матери. Коронавирусная инфекция, легкая форма (ПЦР SARS Cov-2 от 27.09.2021).

Из анамнеза: Пациентка родилась доношенным ребенком. Росла и развивалась соответственно возрасту. Менархе с 13 лет, половая жизнь с 24 лет. Миома матки выявлена в 2017 г., находилась

на диспансерном наблюдении. Первая беременность наступила в 2020 г., исход – неразвивающаяся беременность в сроке 6 недель. Настоящая беременность вторая по счету, без прегравидарной подготовки. Состояла на диспансерном учете с 1 триместра, наблюдалась регулярно. Ультразвуковое исследование (УЗИ) плода было проведено в скрининговые сроки: 12, 19-20, 32-33 недели. В сроке 26, 29-30 недель находилась на стационарном лечении по поводу угрозы прерывания беременности. В сроке беременности 29 недель с целью профилактики реус-иммунизации введен Резонатив.

Масса пациентки – 76 кг, рост – 165 см, ИМТ – 27,9 кг/м². Прибавка массы тела – 17 кг.

Заболела остро, 27.09.2021 г., появились жалобы на общую слабость, заложенность носа, сухой кашель, повышение температуры тела до субфебрильных цифр. 29.09.2021 г. была направлена в ГУЗ «ГОКПЦ» для стационарного лечения.

При поступлении состояние пациентки было удовлетворительным, жалобы на заложенность носа, сухой кашель, гемодинамика стабильная, частота дыхательных движений (ЧД) 16 в мин, сатурация 99 %, температура тела 36,7 °С. Было проведено клиничко-лабораторное обследование. Назначена терапия: обильное питье до 2 л в сутки, инфузионная терапия: р-р глюкозы 5 % – 500 мл с витамином С 5 мл в/внутривенно, 1 раз в сутки; низкомолекулярные гепарины в профилактической дозе – Фрагмин 5 000 Ед п/кожно, 1 раз в сутки, парацетамол 0,5 г при гипертермии выше 38 °С; назальный душ. По результатам лабораторных данных отмечалось повышение уровня С-реактивного белка (21 мг/л), остальные показатели в пределах нормы. Выполнена рентгенография грудной клетки – патологии не выявлено.

По данным УЗИ (29.09.2021 г.): плод в головном предлежании, масса плода – 3750±500 г. Простая фетометрия: бипариетальный размер (БПР) – 96 мм, окружность живота (ОЖ) – 361 мм, длина бедра – 73 мм. Расширенная фетометрия: объем грудной клетки (ОГ) – 346 мм, лобно-затылочный размер (ЛЗР) – 121 мм. Внутренние органы – без особенностей. Плацента по задней стенке, толщина 35 мм. 1-кратное обвитие пуповины вокруг шеи. Количество околоплодных вод – умеренное. По правой боковой стенке интерстициально-субсерозный узел 56х46 мм, в области перешейки узлы диаметром 52, 24 мм. Допплерометрия: кровоток не нарушен. Заключение: беременность 39-40 нед. Узловая миома матки. Маточно-плодово-плацентарный кровоток не нарушен. По данным кардиотокографии (29.09.21, 30.09.21) состояние плода оценивалось как удовлетворительное (Stv – от

6,5 до 10,3). Шевеления плода пациентка ощущала хорошо, жалоб на изменение характера шевелений – не было.

01.10.2021 г. на 5-й день заболевания и на 3-й день пребывания пациентки в стационаре диагностирована антенатальная гибель плода. Учитывая наличие у пациентки множественной узловой миомы матки, перешеечное расположение узла, родоразрешена путем операции кесарева сечения. Родился мертвый доношенный плод мужского пола, массой – 3 450 г, длиной – 54 см. Была выполнена консервативная миомэктомия – удалено 3 миоматозных узла размером 50×45, 40×40, 25×25 мм.

На 2-е сутки после родоразрешения (6-й день болезни) отмечалось ухудшение состояния пациентки, проводилась интенсивная терапия инфекции COVID-19 в условиях отделения интенсивной терапии и реанимации УЗ «ГОКПЦ», выписана из стационара на 24 сутки в удовлетворительном состоянии.

Результаты патологоанатомического вскрытия: при исследовании трупа новорожденного отмечалось выраженное общее венозное полнокровие внутренних органов; обнаружена жидкая кровь в полостях сердца и просвете крупных сосудов, выявлены множественные диапедезные единичные мелкоточечные и мелкоочаговые геморрагии в серозных оболочках сердца и легких, капсуле вилочковой железы, крупноочаговые – в надпочечниках, диапедезные – в веществе головного мозга, аспирированные околоплодные массы с кровью в просвете альвеол. Отмечался слабо выраженный аутолиз внутренних органов и мягких тканей.

Исследование последа: при макроскопическом исследовании размер плаценты 22×16×2 см. Прикрепление пуповины к плаценте – боковое, длина – 52 см, визуализируется тромбоз сосудов пуповины на протяжении 8 см.

При микроскопическом исследовании ткани плаценты с диссоциированным созреванием ворсин, увеличением числа синцитиальных почек (рис. 1), множественными очагами кальциноза (рис. 2), отложением фибрина в межворсинчатом пространстве, в плацентарной ткани повсеместно встречались обширные кровоизлияния в межворсинчатое пространство и кавернозно расширенные сосуды (рис. 3), некоторые из которых были тромбированы, что привело к образованию крупнофокусных инфарктов (рис. 4). Выявлен отек амниона, секторальный тромбоз сосудов пуповины.

На основании данных, полученных при вскрытии и морфологическом исследовании последа, был сформулирован окончательный патологоанатомический диагноз.

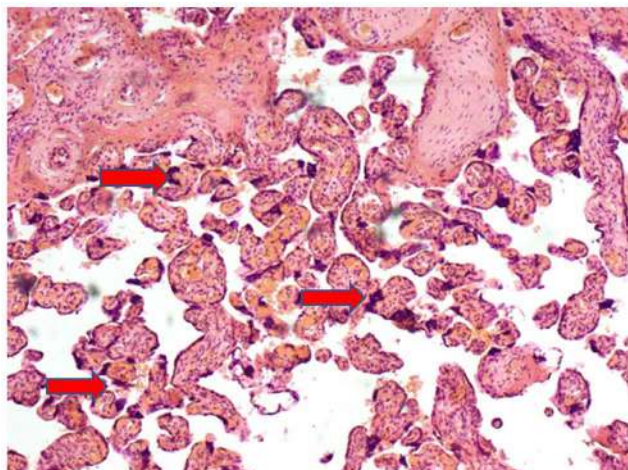


Рисунок 1. Микроскопическое исследование плаценты. Синцитиальные почки. Ув. $\times 100$. Окраска – гематоксилин-эозин.

Основное заболевание: (P20.0)

Внутриутробная (антенатальная) гипоксия плода, впервые отмеченная до начала родов: выраженное общее венозное полнокровие внутренних органов; жидкая кровь в полостях сердца и просвете крупных сосудов, множественные диапедзные единичные мелкоточечные и мелкоочаговые геморрагии в серозных оболочках сердца и легких, капсуле вилочковой железы, крупноочаговые – в надпочечниках, диапедзные – в веществе головного мозга, аспирированные околоплодные массы с кровью в просвете альвеол. Слабо выраженный аутолиз внутренних органов и мягких тканей.

Патология последа

Ткани плаценты с диссоциированным созреванием ворсин, увеличением числа синцитиальных почек, множественными очагами кальциноза, отложением фибрина в межворсинчатом простран-

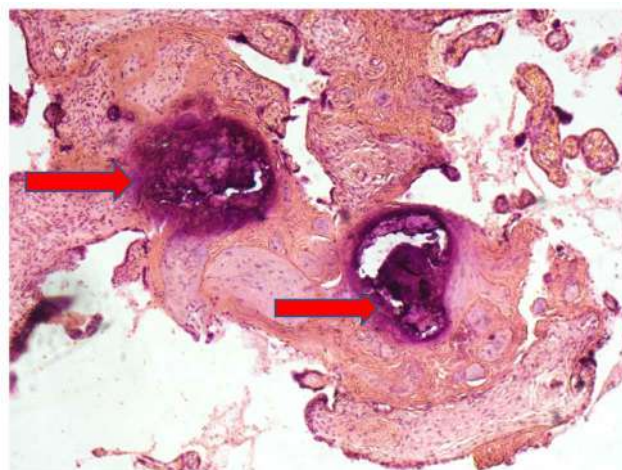


Рисунок 2. Микроскопическое исследование плаценты. Очаги кальциноза. Ув. $\times 100$. Окраска – гематоксилин-эозин.

стве и очаговым межворсинчатым тромбозом, отеком амниона, секторальным тромбозом сосудов пуповины.

Клинико-анатомический эпикриз: причина антенатальной гибели плода – острая внутриутробная гипоксия плода, обусловленная нарушением фето-, маточно-плацентарного и пуповинного (секторальный тромбоз сосудов пуповины) кровотока, обусловленного патологическими изменениями в плаценте.

Клинический случай 2

Пациентка Ж., 36 лет, поступила в ГУЗ «ГОКПЦ» 08.11.2021 г. с диагнозом: Антенатальная гибель плода. Беременность 177 дней. Коронавирусная инфекция, среднетяжелая форма (ПЦР SARS Cov-2 от 04.11.2021). Внегоспитальная двусторонняя полисегментарная пневмония. ОАА. Дважды оперированная матка. Хронический тонзиллит. Эрозия шейки матки.

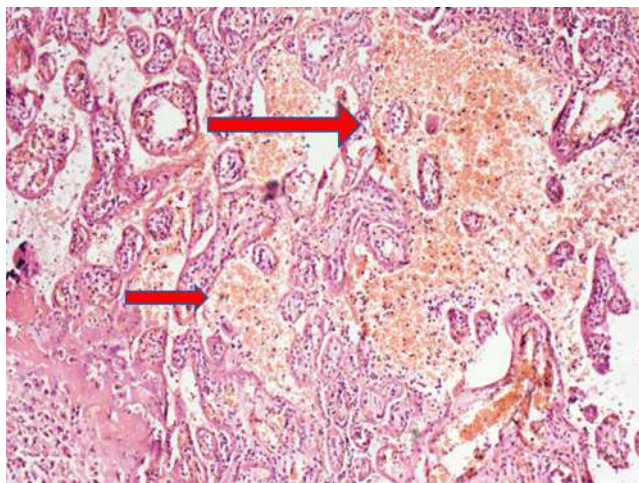


Рисунок 3. Микроскопическое исследование плаценты. Кровоизлияния в межворсинчатое пространство. Ув. $\times 100$. Окраска – гематоксилин-эозин.

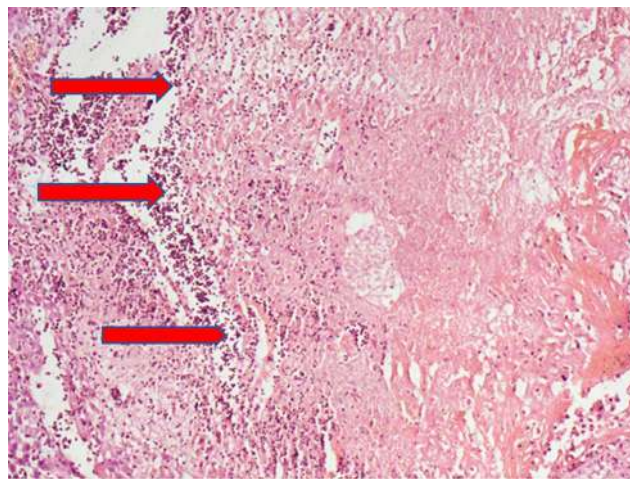


Рисунок 4. Микроскопическое исследование плаценты. Крупноочаговый инфаркт. Ув. $\times 100$. Окраска – гематоксилин-эозин.

Из анамнеза: пациентка родилась доношенным ребенком. Росла и развивалась соответственно возрасту. Менархе с 12 лет, половая жизнь с 19. В анамнезе – 2 родов. В 2010 г. – срочные роды (кесарево сечение по поводу слабости родовых сил, не поддающейся медикаментозной коррекции), ребенок весом 3650 г с синдромом Дауна. В 2017 г. – преждевременные роды, в сроке беременности 30 нед., тяжелая преэклампсия, ребенок 920 г, умер в возрасте 1 мес. Настоящая беременность третья по счету, прегравидарная подготовка проведена. Состояла на диспансерном учете с 1 триместра, наблюдалась регулярно. УЗИ плода было проведено в скрининговые сроки: 12, 19-20 нед. Учитывая отягощенный генетический анамнез, возраст женщины, выполнен амниоцентез в сроке беременности 18 нед.

Масса тела – 67 кг, рост – 161 см, ИМТ – 25,8 кг/м². Прибавка массы тела за беременность – 3 кг.

Заболела остро, 01. 11. 2021 г., появились жалобы на общую слабость, заложенность носа, сухой кашель, аносмию, повышение температуры тела до субфебрильных цифр. Получала лечение амбулаторно: парацетамол 0,5 г при гипертермии выше 38 °С (не более 4,0 г/сут.), обильное теплое питье не менее 1,5-2 л, антиагрегантную терапию – ацетилсалициловая кислота 75 мг/сут. 08. 11. (на 8-й день болезни) обратилась в женскую консультацию с жалобами на отсутствие шевелений плода с 07. 11., диагностирована антенатальная гибель плода. Амбулаторно выполнена компьютерная томография (КТ) грудной клетки, заключение: признаки воспалительных изменений в обоих легких (двусторонняя полисегментарная пневмония), КТ-1 – 10 %. Экстренно госпитализирована в УЗ «ГОКПЦ».

При поступлении состояние пациентки было удовлетворительным, жалобы на заложенность носа, сухой кашель, аносмию, гемодинамика стабильная, частота дыхательных движений (ЧД) 16 в мин, сатурация 98 %, температура тела – 36,6 °С. Было проведено клиничко-лабораторное обследование. В общем анализе крови выявлены следующие отклонения: тромбоцитопения – $77 \times 10^9/\text{л}$, повышение уровня палочкоядерных нейтрофилов – 9 %, лимфоцитопения – 10 %; в биохимическом анализе крови: снижение уровня общего белка – 52,6 г/л, повышение уровня С-реактивного белка (СРБ) – 67 мг/л, АлАТ – 45,5 Ед/л, АсАТ – 77,9 Ед/л, ЛДГ – 354,4 Ед/л, креатинкиназы – 42,8 Ед/л, ферритина – 423,8 мкг/л; в показателях гемостазиограммы: гипофибриногенемия – 2,13 г/л, повышение уровня Д-димер – 2983 нг/мл.

Учитывая отягощенный акушерский анамнез (дважды оперированную матку), пациентка была родоразрешена путем операции кесарева сечения

08. 11. 2021 г. Родился мертвый недоношенный плод мужского пола, массой – 840 г, длиной – 32 см.

Послеродовый период протекал без осложнений. Выписана на 11-е сутки.

Результаты патологоанатомического вскрытия: при исследовании трупа новорожденного отмечалось выраженное общее венозное полнокровие внутренних органов; жидкая кровь в полостях сердца и просвете крупных сосудов. При микроскопии органов гистологическое строение соответствовало гестационному возрасту, были обнаружены множественные диапедезные и мелкоочечные единичные – мелкоочаговые и мелкопятнистые геморрагии в серозных оболочках сердца и легких, в капсуле вилочковой железы, очаговые – в надпочечниках, диапедезные – в веществе головного мозга, скудные аспирированные околоплодные массы в просвете альвеол.

Исследование последа: при макроскопическом исследовании размер плаценты 13×12×1,0 см. Прикрепление пуповины – центральное, длина – 46 см.

При микроскопическом исследовании ткани плаценты незрелого строения с кровоизлияниями в межворсинчатом пространстве, множественными воспалительными заболеваниями (рис. 5) – гнойным интервиллезитом, базальным децидуитом, париетальным хориоамнионитом. Множественными кавернозно расширенными, отдельно тромбированными сосудами и крупнофокусными инфарктами в их области. Отек вартонова студня пуповины, секторальный пристеночный тромбоз сосудов пуповины.

На основании данных, полученных при вскрытии и морфологическом исследовании последа, был сформулирован окончательный патологоанатомический диагноз.

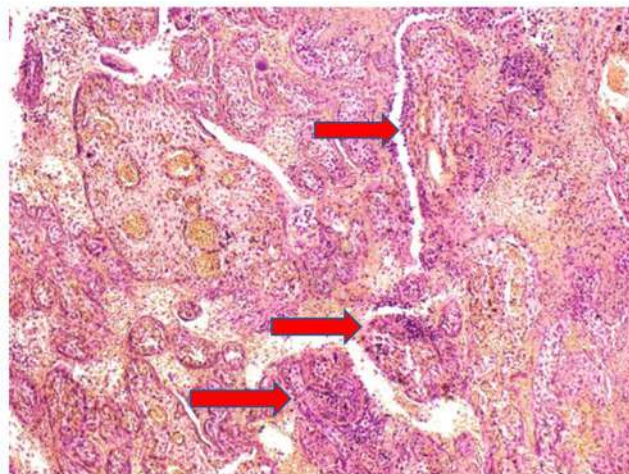


Рисунок 5. Микроскопическое исследование плаценты. Воспалительные изменения в плаценте. Ув. × 100. Окраска – гематоксилин-эозин.

Основное заболевание: (P20.0)

Внутриутробная гипоксия плода, впервые отмеченная до начала родов: выраженное общее венозное полнокровие внутренних органов; жидкая кровь в полостях сердца и просвете крупных сосудов, множественные диапедезные и мелкоочечные единичные – мелкоочаговые и мелкопятнистые геморрагии в серозных оболочках сердца и легких, капсуле вилочковой железы, очаговые – в надпочечниках, диапедезные – в веществе головного мозга, скудные аспирированные околоплодные массы в просвете альвеол.

Патология последа

Ткани плаценты незрелого строения с кровоизлияниями в межворсинчатом пространстве, гнойным интервиллезитом, базальным децидуитом, париетальным хориоамнионитом. Множественными кавернозно расширенными, отдельно тромбированными сосудами и крупнофокусными инфарктами в их области. Отек вартонова студня пуповины, секторальный пристеночный тромбоз сосудов пуповины.

Клинико-анатомический эпикриз

Причина антенатальной гибели плода – острая внутриутробная гипоксия плода, обусловленная нарушением фето-, маточно-плацентарного и пуповинного (секторальный тромбоз сосудов пуповины) кровотока, обусловленного патологическими изменениями в плаценте.

Клинический случай 3

Пациентка Ц., 33 года, поступила в ГУЗ «Гродненский областной клинический перинатальный центр» 05.01.2021 г. с диагнозом: 1 период 1 преждевременных родов монохориальной диамниотической двойней в головном предлежании плодов в сроке беременности 238 дней. Антенатальная гибель плодов. ОАГА. Беременность после ЭКО. МАС: аномально расположенная хорда левого желудочка, митральная регургитация 1 степени, трикуспидальная регургитация 1 степени. Н0. Сложный миопический астигматизм ОИ. Субклинический гипотиреоз, медикаментозная компенсация, Резус-отрицательная принадлежность крови матери. Коронавирусная инфекция, легкая форма (ПЦР SARS Cov-2 от 28.12.2020, Ig M SARS Cov-2 от 05.01.2021).

Из анамнеза: пациентка родилась доношенным ребенком. Росла и развивалась соответственно возрасту. Менархе с 13 лет, половая жизнь с 18 лет. Первичное бесплодие эндокринного генеза 9 лет. Неудачная попытка ЭКО в 2017 г. В 2019 г. – полип

эндометрия, гистерорезектоскопия. Настоящая беременность первая по счету, прегравидарная подготовка проведена. Состояла на диспансерном учете с 1 триместра, наблюдалась регулярно. УЗИ плода было проведено в скрининговые сроки: 12, 19-20, 30-31 недель. Пациентке с 1 триместра проводилась гормональная поддержка гестагенами (натуральный микронизированный прогестерон 400 мг/сут.). В сроке беременности 29 недель с целью профилактики резус-иммунизации введен Резонатив. В сроке беременности 30-32 недели находилась на стационарном лечении по поводу угрозы прерывания.

Масса тела – 78 кг, рост – 164 см, ИМТ – 29,0 кг/м². Прибавка массы тела за беременность – 13 кг.

Заболела остро, 26.12.2020 г., появились жалобы на общую слабость, заложенность носа, сухой кашель, повышение *t* до субфебрильных цифр. Обратилась к терапевту на 3-й день заболевания. Получала лечение амбулаторно: парацетамол 0,5 г при *t* выше 38 °С (не более 4,0 г/сут), обильное теплое питье не менее 1,5–2 л, антиагрегантную терапию – ацетилсалициловая кислота 75 мг/сут.

05.01.2021 г. (10-й день заболевания) обратилась в женскую консультацию с жалобами на схваткообразные боли внизу живота, диагностирована антенатальная гибель плодов, экстренно госпитализирована в стационар ГУЗ «ГОКПЦ».

При поступлении состояние пациентки удовлетворительное, жалобы на схваткообразные боли внизу живота, заложенность носа, гемодинамика стабильная, частота дыхательных движений (ЧД) 16 в минуту, сатурация 98%, температура тела – 36,6 °С. При влажном исследовании: шейка матки центрирована, сглажена, открытие маточного зева – 3 см. Плодный пузырь цел. Предлежит головка 1 плода. Было проведено клинико-лабораторное обследование. Все лабораторные показатели были в пределах референсных значений. Пациентка родила мертвых девочек массой 1610, 1700 г., длиной – 43, 44 см.

Послеродовый период протекал без осложнений. Проведено рентгенологическое исследование легких, патологии найдено не было. Контроль лабораторных показателей отклонений не выявил. Пациентка выписана на 5-е сутки.

Результаты патологоанатомического вскрытия: при исследовании трупов новорожденных девочек отмечалось выраженное общее венозное полнокровие внутренних органов, единичные геморрагии в эпикард, выраженный аутолиз органов и тканей, частичное опорожнение толстого кишечника от мекония. Умеренное количество околоплодных масс в просветах альвеол.

Исследование последа: при макроскопическом исследовании размер плаценты 38×36×1,5 см. Прикрепление пуповин – центральное, длина – 49, 52 см.

При микроскопическом исследовании ткани плаценты незрелого строения с очаговым децидуитом и плацентитом, участками интервиллузита, распространенными межворсинчатыми тромбозами, диффузным повышенным отложением фибрина в межворсинчатом пространстве, обширными свежими и единичными мелкими старыми инфарктами.

На основании данных, полученных при вскрытии и морфологическом исследовании последа, был сформулирован окончательный патологоанатомический диагноз.

Основное заболевание: (P20.0)

Внутриутробная антенатальная асфиксия. Выраженное общее венозное полнокровие внутренних органов, единичные геморрагии в эпикард, выраженный аутолиз органов и тканей, частичное опорожнение толстого кишечника от мекония. Умеренное количество околоплодных масс в просветах альвеол.

Патология последа

Ткани плаценты незрелого строения с очаговым децидуитом и плацентитом, участками интервиллузита, распространенными межворсинчатыми тромбозами, диффузным повышенным отложением фибрина в межворсинчатом пространстве, обширными свежими и единичными мелкими старыми инфарктами.

Клинико-анатомический эпикриз

Причиной внутриутробной гибели недоношенных плодов женского пола явилась внутриутробная асфиксия в связи с нарушением маточно-плацентарного кровообращения на почве выраженных патологических изменений в плаценте.

Обсуждение

При анализе представленных случаев обращает на себя внимание, что все пациентки были старше 30 лет, имели факт отягощенного акушерского анамнеза (в первом случае – неразвивающуюся беременность, во втором – тяжелую преэклампсию, в третьем – беременность после ЭКО). Все случаи прошли в третью волну эпидемического процесса (2021 г.). При ультразвуковых скринингах плодов во всех случаях отклонений выявлено не было. Факт антенатальной гибели плода в первом случае был

зарегистрирован на 5-й день заболевания, во втором – на 8-й, в третьем – на 10-й.

В одном случае антенатальная гибель плода произошла в стационаре (на 3-й день лечения). Пациентка получала антикоагулянтную терапию в профилактической дозе (Фрагмин 5 000 Ед/сут.). Результаты УЗИ, доплерометрии, КТГ за время наблюдения в стационаре были в пределах нормы. Две беременные поступили в стационар уже с антенатальной гибелью плода. Лечение коронавирусной инфекции было назначено амбулаторно, с антиагрегантной целью получали ацетилсалициловую кислоту 75 мг/сут.

Обнаруженные изменения в плаценте не являются специфическими, однако во всех случаях, несмотря на различные сроки гестации, в плацентах преобладали признаки тромбозов, инфарктов, воспалительной реакции, в 2 случаях выявлен тромбоз сосудов пуповины. Подобные изменения в плаценте также отражены в ряде публикаций [9-12]. Так, Мальгина Г. Б. и соавт. описали 2 клинических случая антенатальной гибели плодов в стационаре. При микроскопическом исследовании в плацентах преобладали признаки выраженной материнской сосудистой мальперфузии в виде тромбоза межворсинчатого пространства с массивными отложениями фибрина, крупных гематом [13]. Menter T. et al. описали обширные участки отложений фибрина субхориально и в межворсинчатом пространстве, инфаркты плаценты, агглютинацию ворсинок, сужение межворсинчатых пространств, увеличение количества синцитиальных почек и наличие тромботической васкулопатии плода, кровоизлияний в пуповине [14].

Неблагоприятные перинатальные исходы при COVID-19 во время беременности могут быть связаны и с децидуальной артериопатией, нарушением оксигенации в межворсинчатом пространстве. Эти изменения могут отражать системное воспалительное состояние или состояние гиперкоагуляции, влияющее на физиологию плаценты [15, 16]. Известно, что при коронавирусной инфекции наряду с мощной воспалительной реакцией имеется факт гиперкоагуляции, приводящей к ишемическим изменениям в органах и тканях, тромботическим и микрососудистым поражениям. У пациентов сначала развивается стадия гиперкоагуляции, сопровождающаяся повышением содержания фибриногена и тромбина, в последующем развивается стадия потребления. Факторы гемокоагуляции активно потребляются на образование тромбов. В анализе крови отмечается снижение тромбоцитов, фибриногена, повышение уровня Д-димеров [17-19].

При анализе показателей гемостазиограмм только в одном случае выявлена характерная стадия потребления: тромбоцитопения, гипофибриногенемия, повышение уровня Д-димеров (8-й день заболевания, двусторонняя полисегментарная пневмония). В других случаях характерных изменений в гемостазиограмме выявлено не было.

Процесс тромбообразования, запущенный вирусной атакой на плацентарную ткань, может быстро прогрессировать и привести к фатальному поражению плаценты и пуповины.

Заключение

Анализ представленных случаев позволяет нам сделать вывод, что пациентки старше 30 лет, с отягощенным акушерским анамнезом являются группой риска по антенатальной гибели плода в период пандемии COVID-19 вследствие тромбоза сосудов плаценты и пуповины даже при легкой и средне-тяжелой формах заболевания. Все представленные случаи произошли в третью волну эпидемического процесса, когда преобладал наиболее агрессивный штамм коронавируса – дельта (2021 г.)

Ведущей причиной внутриутробной гибели плодов у беременных с COVID-19 явился тромбоз плаценты и пуповины, в связи с этим считаем необходимым назначать антикоагулянтную терапию в период гестации не только с учетом клинической формы коронавирусной инфекции, но и с учетом возраста пациенток, анамнестических факторов риска.

Список литературы

- World Health Organization. Coronavirus disease (COVID-19) technical guidance: Infection prevention and control/WASH. Available at: <https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-19/technical-guidance/infection-prevention-and-control>.
- Immediate psychological responses and associated factors during the initial stage of the 2019 coronavirus disease (COVID-19) epidemic among the general population in China / C. Wang [et al.] // Int. J. Environ. Res. Public Health. – 2020. – №17 (5). – P. 1729.
- The conundrum of 'Long-COVID-19': A narrative review / M. Garg M. [et al.] // Int. J. Gen. Med. – 2021. – №14. – P. 2491-2506.
- Clinical characteristics and outcomes of pregnant women with COVID-19 and comparison with control patients: A systematic review and meta-analysis / M. Jafari [et al.] // Rev. Med. Virol. – 2021. – №31 (5). – P.1-16.
- Mathad, J.S. Pulmonary infections in pregnancy / J.S. Mathad, A. Gupta // Semin. Respir. Crit. Care Med. – 2017. – №38 (2). – P. 174-184.
- Острые респираторные заболевания и грипп в современном акушерстве: эпидемиологические особенности и проблемы диагностики: обзор литературы / Т.В. Припутневич [и др.] // Эпидемиология и вакцинопрофилактика. – 2019. – №18 (3). – P. 89-97.
- Middle East respiratory syndrome coronavirus during pregnancy / A. Malik [et al.] Emerg. Infect. Dis. – 2016. – №22 (3). – P. 515-517.
- Спорные вопросы акушерской тактики при ведении беременности и родоразрешении пациенток с новой коронавирусной инфекцией COVID-19 / В.Ф. Беженарь [и др.] // Акушерство и гинекология. – 2020. – №5. – С. 13-21.
- Щеголев, А.И. Поражения плаценты у беременных с SARS-CoV-2-инфекцией / А.И. Щеголев, У.Н. Туманова, В.Н. Серов // Акушерство и гинекология. – 2020. – №12. – С. 44-52.
- Case report: placental maternal vascular malperfusion affecting late fetal development and multiorgan infection caused by SARS-CoV-2 in patient with PAI-1 4G/5G polymorphism / B. Jak [et al.] // Front. Med. (Lausanne). – 2021. – №8. – P. 624166.
- Leal, C.R.V. SARS-CoV-2 infection and placental pathology. infecção por SARS-CoV-2 e patologia placentária / C.R.V. Leal, R.A.M. Maciel, M.D. Correa Junior // Rev. Bras. Ginecol. Obstet. – 2021. – №43 (6). – P. 474-479.
- Placental pathology in COVID-19 affected pregnant women: A prospective case-control study / C. Tasca. [et al.] // Placenta. – 2021. – №110. – P. 9-15.
- Тромбоз сосудов плаценты как причина антенатальной гибели плода у беременных с новой коронавирусной инфекцией / Г.Б. Мальгина [и др.] // Акушерство и гинекология. – 2022. – №5. – С. 162-170.
- Placental pathology findings during and after SARS-CoV-2 infection: features of villitis and malperfusion / T. Menter [et al.] // Pathobiology. – 2021. – №88 (1). – P. 69-77.
- Placental pathology in COVID-19 / D. Elisheva [et al.] // Am. J. Clin. Pathol. – 2020 / – №154 (1). – P. 23-32.
- Placental histopathology after SARS-CoV-2 infection in pregnancy: a systematic review and meta-analysis / R.D. Girolamo [et al.] // Am. J. Obstet. Gynecol. MFM. – 2021. – №3 (6). – P. 100468.
- D-dimer levels on admission to predict in-hospital mortality in patients with COVID-19. / L. Zhang [et al.] // Journal of Thrombosis and Haemostasis. – 2020. – №18 (6). – P. 1324-1329.
- Abnormal coagulation parameters are associated with poor prognosis in patients with novel coronavirus pneumonia / N. Tang [et al.] // Journal of Thrombosis and Haemostasis. – 2020. – №18 (4). – P. 844-847.
- Lippi, G. Thrombocytopenia is associated with severe coronavirus disease 2019 (COVID-19) infections: a meta-analysis / G. Lippi, M. Plebani, B.M. Henry // Clinica Chimica. – 2020. – №506. – P. 145-148.

ВНИМАНИЮ АВТОРОВ

Журнал «Охрана материнства и детства» включен в Перечень научных изданий РФ 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, снизу – 2,5 см, слева, справа – 2 см.
- Текст статьи и графических файлов иллюстраций необходимо выслать на e-mail редакции.
- При подготовке текста статьи на компьютере необходимо использовать программы Microsoft Word.
- Рукопись статей представляются на русском языке (для иностранных авторов возможно изложение материала на английском языке).

Каждая статья должна включать следующие элементы:

- реферат, ключевые слова (не более 6) для составления указателя;
- сведения об авторах;
- введение;
- основную часть, включающую разделы: «Материал и методы», «Результаты и обсуждение», «Выводы», «Список использованной литературы».

Сведения об авторах:

- фамилии и инициалы авторов;
- их место работы и должности;
- электронный адрес и телефон того автора, с кем следует вести редакционную переписку и кому следует отсылать корректуру;
- переписка с авторами осуществляется только по электронной почте.

Структура статьи:

- Название статьи должно отражать основную идею выполненного исследования, быть, по воз-

можности, 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 интервала на отдельном листе бумаги. Листы с подписями не скрепляются с самими рисунками.
- Формат рисунка может быть TIFF, JPEG, CDR; разрешение не менее 300 dpi.

Оформление таблиц:

- Каждая таблица должна быть отпечатана на отдельном листе бумаги через два интервала, иметь название и подстрочные примечания (если необходимо).
- Место, где в тексте должна быть помещена таблица, отмечается квадратом на левом поле, в котором ставится номер таблицы.
- В названиях таблиц и рисунков не должно быть сокращений.

Другие требования к оформлению:

- В разделе «Выводы» должны быть в сжатом виде сформулированы основные полученные результаты с указанием их новизны, преимуществ и возможностей применения и четко сформулированы выводы. При необходимости должны быть также указаны границы применимости полученных результатов.
- Все страницы, начиная с титульной, должны быть последовательно пронумерованы.
- Размерность величин должна быть выражена в единицах Международной Системы (СИ), однако при необходимости в скобках после единиц измерения СИ может быть указана размерность в других системах.

Оформление списка литературы:

- При оформлении списка литературы обратите внимание на правила оформления литературных источников (приказ Высшей аттестационной комиссии Республики Беларусь от 25. 06. 2014 № 159, <https://vak.gov.by/bibliographicDescription>).
- Список включает работы отечественных и зарубежных авторов. В оригинальных статьях желательно цитировать не более 15-и источников, в обзорах литературы – не более 50. В статье не допускаются ссылки на авторефераты диссертационных работ или сами диссертации, т. к. они являются рукописями.

Общие требования к статье:

- Статья должна быть тщательно отредактирована и выверена автором.
- Нежелательно использовать необщепринятые сокращения.
- Направление в редакцию ранее опубликован-

ных 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 рацпредложение. 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» №2 (40)

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.