

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 (44)

2024 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 (44)

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 (44)

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).

Чуканов Алексей Николаевич, доктор медицинских наук, ректор УО «Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет» (акушерство и гинекология, функциональная диагностика).

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).

Асирян Елена Геннадьевна, доктор медицинских наук, доцент Витебск, Республика Беларусь (педиатрия).

Богдан Елена Леонидовна, заместитель Государственного секретаря Союзного государства (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 Наталья 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).

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).

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

ЭКСПЕРТНАЯ ГРУППА:

Лысенко О.В., профессор, доктор медицинских наук
Занько Ю.В., доцент, кандидат медицинских наук
Прусакова О.И., доцент, кандидат медицинских наук
Журавлев А.Ю., кандидат медицинских наук

EDITORS-IN-CHIEF:

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

Aleksey Nikolayevich Chukanov, Holder of Habilitation degree in Medicine, Rector of Educational Institution "Vitebsk State Order of Peoples' Friendship Medical University" (obstetrics and gynecology, functional diagnostics).

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 Gennadyevna Asiryan, holder of Habilitation degree in Medicine, Associate Professor, Vitebsk, Republic of Belarus (pediatrics).

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).

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

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

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

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

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

EXPERT GROUP:

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

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

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

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

СЕГОДНЯ В НОМЕРЕ

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

- 7. Данные катamnестического наблюдения и исходы у недоношенных новорожденных с респираторными нарушениями в возрасте трех лет**
Л. Н. Журавлёва
(Республика Беларусь)
- 10. Значение нейротрофического фактора мозга в диагностике повреждения центральной нервной системы у новорожденных детей с изоиммунизацией**
О. А. Прищепенко, В. Е. Потапова
(Республика Беларусь)
- 14. Современные аспекты репродуктивного выбора**
Е. В. Асирян, Т. Л. Медвецкая, Ю. Н. Занько
(Республика Беларусь)
- 19. Предикторы и диагностические критерии несостоятельности рубца матки у беременных женщин с многофакторными нарушениями соединительной ткани**
И. В. Быховцова, Т. П. Ващилина
(Республика Беларусь)
- 26. Закономерности и особенности формирования материнско-фетальной привязанности**
О. Г. Дражина, В. А. Прилуцкая, А. А. Старовойтова
(Республика Беларусь)
- 34. Изменение показателей периферического звена эритрона и феррокинетики у недоношенных детей в динамике первого года жизни**
А. М. Козарезова, Н. Н. Климкович, Т. М. Юрага, О. Н. Печкурова
(Республика Беларусь)

ЛИТЕРАТУРНЫЕ ОБЗОРЫ

- 41. Особенности вагинального микробиома у женщин с ассоциированными микст-инфекциями: диагностика и коррекция нарушений**
И. М. Арестова, О. И. Прусакова, В. А. Слепцова
(Республика Беларусь)
- 49. Дисфункция тазового дна у женщин в постменопаузе**
Н. В. Щелкунова, Е. А. Мицкевич
(Республика Беларусь)
- 58. Применение аутологичной плазмы, обогащенной тромбоцитарными факторами роста, в репродуктивной медицине**
Т. П. Ващилина, О. С. Сушкова
(Республика Беларусь)
- 66. Подходы к лечению несостоятельности рубца матки после кесарева сечения**
С. А. Креер, С. И. Михалевич, Н. Н. Рубахова, О. Ч. Часнойть, И. В. Быкова, О. С. Куделич, М. Д. Булатова
(Республика Беларусь)

- 70. Причины детского ожирения**
Е. Г. Косенкова, Е. Г. Асирян
(Республика Беларусь)

АКТУАЛЬНЫЕ ВОПРОСЫ

- 74. Критерии приемлемости реабилитационной терапии после прерывания беременности**
Л. Ф. Можейко
(Республика Беларусь)
- 78. Вторичные иммунодефициты у детей: причины развития, клинические проявления, коррекция, реабилитация**
В. И. Новикова, Л. И. Жукова
(Республика Беларусь)
- 85. Течение беременности при недифференцированной дисплазии соединительной ткани**
А. Н. Сулима, А. С. Бахаровская, Д. А. Беглицэ, З. С. Румянцева, М. А. Дижя
(Российская Федерация)
- 90. Неинтегрированные (персистирующие) рефлексy у детей раннего возраста: от диагностики к раннему вмешательству**
А. В. Симченко, Б. Л. Елиневский, Н. И. Манкевич
(Республика Беларусь)
- 94. Тромбоцитопения – взгляд на заболевание глазами педиатра**
О. С. Зуева, Н. Н. Зуев, В. Н. Ольховикова, Н. Ф. Нищяева, Л. Г. Иванова, Е. Н. Скупова, Н. Н. Журавлева
(Республика Беларусь)
- 101. Молекулярно-генетические предикторы пролапса гениталий**
Г. С. Лазута, А. Л. Гурин
(Республика Беларусь)
- 107. Особенности оказания медицинской помощи беременным женщинам с истмико-цервикальной недостаточностью травматического генеза**
Е. А. Мицкевич, Е. Г. Леонович, Л. А. Рослик, А. И. Суховская, Р. Н. Ратушняк, Е. К. Хомич
(Республика Беларусь)
- 111. О конституциональных особенностях течения язвенной болезни у детей**
Д. В. Харитонов
(Российская Федерация)
- 115. Алгоритм консультирования беременных женщин и кормящих матерей по вопросам инициации и поддержки грудного вскармливания**
А. В. Симченко, И. М. Крастелева, Н. Н. Микляева, Т. И. Солодкая, К. А. Судновская
(Республика Беларусь)

120. ПРАВИЛА ДЛЯ АВТОРОВ

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

ДАННЫЕ КАТАМНЕСТИЧЕСКОГО НАБЛЮДЕНИЯ И ИСХОДЫ У НЕДОНОШЕННЫХ НОВОРОЖДЕННЫХ С РЕСПИРАТОРНЫМИ НАРУШЕНИЯМИ В ВОЗРАСТЕ ТРЕХ ЛЕТ**Л. Н. Журавлёва**

УО «Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет»

Резюме

Из-за значительной морфофункциональной незрелости у большинства недоношенных детей с низкими гестационными сроками в неонатальном и грудном периодах наблюдаются патологические изменения со стороны различных органов и систем, многие из которых сохраняются и в дальнейшем. Высокий риск развития неблагоприятных исходов и инвалидность приводят к снижению качества жизни пациентов и их семей.

Цель исследования – оценить катамнез и исходы у недоношенных детей с респираторными нарушениями в возрасте трех лет. У большинства детей физическое и нервно-психическое развитие было соответствующее возрасту. Наиболее частой причиной отставания в НПР у детей со II группой НПР была задержка речевого развития. Таким образом, пневмония у недоношенных новорожденных влияет на показатели здоровья, ухудшая их и увеличивая летальность не только в неонатальном и в постнатальном периоде, но и в течение первых трех лет жизни.

Ключевые слова: недоношенный новорожденный, пневмония, респираторные нарушения.

FOLLOW-UP DATA AND OUTCOMES IN PREMATURE INFANTS WITH RESPIRATORY DISORDERS AT THREE YEARS OF AGE**L. N. Zhuravleva**

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

Abstract

Due to significant morphofunctional immaturity, most premature infants with low gestational age in the neonatal and infancy periods have pathological changes in various organs and systems, many of which persist in the future. High risk of adverse outcomes and disability lead to a decrease in the quality of life of patients and their families.

The aim of the study was to evaluate the follow-up and outcomes of premature infants with respiratory disorders at the age of three years. Most children had age-appropriate physical and neuropsychic development. The most common cause of delay in NPD in children with group II NPD was delayed speech development. Thus, pneumonia in premature infants affects health indicators, worsening them and increasing mortality not only in the neonatal and postnatal periods, but also during the first three years of life.

Key word: premature infant, pneumonia, respiratory disorders.

Введение

Неонатальная пневмония значительно влияет на состояние здоровья недоношенных новорожденных не только в раннем и позднем неонатальном и грудном периоде, но и в последующем. Поэтому необходимо осуществлять пролонгированное специализированное наблюдение за данной группой пациентов.

По данным Всемирной организации здравоохранения ежегодно в мире регистрируется около 15 млн. преждевременных родов [1]. Частота рождения недоношенных детей варьирует в широких пределах: около 5 % в развитых странах Европы, 9,62 % в США и 18 % в некоторых странах Африки [2].

Недоношенные дети составляют группу наибольшего риска по развитию инфекционной патологии, генерализации инфекции. По литературным данным частота генерализованных форм инфекций среди недоношенных зависит от гестационного срока, качества и доступности оказания медицинской помощи

данной категории пациентов и различается от 4,7 до 24,5 % [3, 4].

За последние десятилетия наблюдается развитие и широкое внедрение различных технологий и методов выхаживания недоношенных, что способствует выхаживанию глубоко недоношенных новорожденных. И задачами, которые стоят перед современной неонатологией, является повышение качества жизни и минимизация отдаленных последствий среди данной категорией пациентов. У выживших глубоко недоношенных детей достоверно чаще встречается неврологическая патология, к которой приводят перенесенные внутрижелудочковые кровоизлияния, перивентрикулярная лейкомаляция. Частота формирования детского церебрального паралича (ДЦП) у детей, родившихся с очень низкой (ОНМТ) и экстремально низкой массой тела (ЭНМТ) при рождении, значительно выше, чем среди недоношенных с низкой массой тела и доношенных новорожденных, и варьирует 6 до 18 % [5, 6, 7].

Недоношенные дети обладают высокой восприимчивостью к инфекционным возбудителям, что приводит к высокой частоте заболеваний и осложнений, которые протекают тяжело и могут закончиться неблагоприятным исходом [1, 2, 8].

В основе данного факта лежит незрелость иммунного ответа как одна из важнейших составляющих синдрома морфофункциональной незрелости у недоношенных детей, а также нетипичного (по сравнению с доношенными младенцами) реагирования на неинфекционные агенты (чужеродные белки, инвазивные манипуляции), незрелость врожденного и адаптивного иммунитета (способствует развитию инфекционных процессов).

Также новорожденные дети, особенно недоношенные, имеют сравнительно небольшую популяцию Т-лимфоцитов, активность которых снижена, и адаптивные реакции формируются преимущественно с участием Т-хелперов II типа, обладающих слабым противоинфекционным потенциалом. У них отмечается малый объем материнских IgG-антител и низкая их концентрация (активная передача их через плаценту происходит лишь после 32 недели гестации) и слабая способность собственных В-лимфоцитов синтезировать иммуноглобулины, что ограничивает возможности организма к эффективной эрадикации возбудителей инфекций.

Обнаружено относительное снижение числа макрофагов, что в условиях нарушения мукоцилиарного клиренса, например, при использовании респираторной поддержки, способствует колонизации патогенной микробиотой дыхательных путей. Характерно нарушение рекрутмента нейтрофилов из костного мозга и хемотаксиса нейтрофилов в очаг воспаления, низкий уровень нескольких компонентов комплемента, что ограничивает возможности иммунной системы эффективно реагировать на инфекцию.

В последние годы в отечественной и зарубежной литературе достаточно разнятся сведения об отдаленных исходах среди недоношенных новорожденных, что диктует необходимость изучения данного вопроса.

Цель исследования – оценить катамнез и исходы у недоношенных детей с респираторными нарушениями в возрасте трех лет.

Материалы и методы

В 2016–2022 годах на базе роддомов г. Витебска, Витебской области, УЗ «Витебский детский областной клинический центр» было проведено исследование, которое включало в себя 667 недоношенных новорожденных (90 человек составили группу сравнения, 253 с пневмониями, 324 с респираторным дистресс-синдромом). У 84 детей наблюдалось неблагоприятное течение заболевания (длительное нахождение на ИВЛ, формирование БЛД и 4 летальных исхода). Среди детей, включенных в исследование, катамнестическое наблюдение проведено у 234 детей, что составило 35,08 %. У остальных детей не удалось отсле-

дить катамнез, некоторые сменили место жительства. Таким образом, до 3-летнего возраста наблюдали 234 детей, родившихся недоношенными, из них 82 ребенка из группы с пневмониями 1-ой группы и 97 из группы с респираторным дистресс-синдромом и 55 из группы сравнения.

Мы производили клиническое наблюдение, лабораторное и инструментальное обследование согласно протоколам и приказам МЗ РБ. Комплексная оценка состояния здоровья детей в возрасте 3 лет осуществлялась на основании наличия хронических и острых заболеваний, уровня достигнутого физического и психического развития.

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÷Pr75), где

Me – 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».

Результаты исследований

Важным показателем состояния здоровья ребенка является оценка его физического развития. У большинства детей физическое развитие соответствовало возрасту к сроку трех лет. У недоношенных новорожденных с пневмониями масса тела в возрасте 3-х лет была меньше и составила 13,2 [11,9; 14,1] кг, в то время как у детей с респираторным дистресс-синдромом 14,1 [12,6; 14,7] кг, а в группе контроля 14,3 [12,4; 14,5] кг ($p_{1-3}=0,034$). Длина тела у детей в возрасте 3 лет не различалась: 89 [84; 92], 93,4 [86; 95] и 92 [86; 95] см в 1, 2, 3 группах соответственно. Данные физического развития приведены в **таблице 1**.

Физическое развитие ребенка – важный показатель общего состояния его здоровья. У большинства обследованных детей трех групп физическое развитие соответствовало биологическому возрасту, что может свидетельствовать о нормальном и адекватном вскармливании, а отклонения в физическом развитии можно объяснить тяжестью сопутствующей патологии. Также снижение массы тела у детей с пневмониями свидетельствуют о том, что дети с инфекционной патологией часто демонстрируют снижение показателей физического развития до 3-летнего возраста.

Оценку нервно-психического развития детей в 3 года проводили, учитывая биологический возраст. Нервно-психическое развитие оценивалось врачом неврологом по развитию по моторной, познавательной, эмоциональной, социальной функциям и речевому развитию (**Табл. 2**).

Таблица 1. Показатели физического развития

Показатель	Группа детей с пневмониями (n=82)	Группа детей с РДС (n=97)	Контрольная группа (n=55)	p
Нормальное развитие	64 (78,04 %)	81 (83,51 %)	48 (87,27 %)	
Отстает от паспортного возраста	18 (21,96 %)	16 (16,49 %)	7 (12,73 %)	p ₁₋₃ =0,041
Гармоничный	58 (70,73 %)	77 (79,38 %)	46 (83,64 %)	p ₁₋₃ =0,037
Дисгармоничный за счет недостатка массы	20 (24,39 %)	17 (17,53 %)	8 (14,55 %)	p ₁₋₃ =0,039
Резко дисгармоничный за счет недостатка массы	4 (4,88 %)	3 (3,09 %)	1 (1,82 %)	p ₁₋₃ =0,029
Недостаточное питание (<25 центиля)	5 (6,09 %)	4 (4,12 %)	1 (1,82 %)	p ₁₋₃ =0,026
Нормальное питание (25-75 центили)	77 (93,91 %)	93 (95,88 %)	54 (98,18 %)	

Таблица 2. Нервно-психическое развитие детей в возрасте 3 лет

Показатель	Группа детей с пневмониями (n=82)	Группа детей с РДС (n=97)	Контрольная группа (n=55)	p
I группа НПР (соответствует возрасту)	42 (51,22 %)	64 (65,98 %)	40 (72,73 %)	p ₁₋₃ =0,037
II группа НПР (задержка НПР на 1 эпикризный срок)	17 (20,73 %)	20 (20,62 %)	14 (25,46 %)	
III группа НПР (задержка в развитии на 2 эпикризных срока)	18 (21,95 %)	11 (11,34 %)	1 (1,81 %)	p ₁₋₃ =0,0001
Детей с IV группой НПР (задержка в развитии на 3 эпикризных срока)	5 (6,10 %)	2 (2,06 %)	-	p ₁₋₂ =0,019

У большинства детей НПР было соответствующее возрасту, не получено статистически значимых различий между группами. Наиболее частой причиной отставания в НПР у детей со II группой НПР была задержка речевого развития. Детей с IV группой НПР (задержка в развитии на 3 и более эпикризных срока) было достаточно мало в обеих группах, и они отсутствовали в 3 (контрольной) группе. У всех детей из данной группы был установлен диагноз детского церебрального паралича. При более подробном изучении анамнеза детей с ДЦП у них обнаружены внутрижелудочковые кровоизлияния 3–4 степени, перивентрикулярная лейкомаляция, окклюзионная гидроцефалия с проведением шунтирования, ретинопатия, бронхолегочная дисплазия.

Бронхолегочная дисплазия оказывает значительное влияние на здоровье детей, которые родились недоношенными. Мы чаще диагностировали БЛД в группе детей с неонатальными пневмониями (p=0,003). Но одной из отличительных особенностей БЛД является регресс клинических проявлений по мере развития и роста легочной ткани, увеличения количества функционирующих альвеолцитов. Процесс альвеолизации легких заканчивается только к 8-летнему возрасту. К возрасту 3 лет диагноз БЛД не был снят только у 1 ребенка из 1 группы.

Таким образом, пневмония у недоношенных новорожденных влияет на показатели здоровья, ухудшая их и увеличивая летальность не только в неонатальном и в постнатальном периоде, но и в течение первых трех лет жизни.

Список литературы

1. Неонатология: национальное руководство / гл. ред. Н.Н. Володин; науч. ред. Е.Н. Байбарина, Г.Н. Буслаева, Д.Н. Дегтярев. – Москва: ГЭОТАР-Медиа, 2007. – 848 с.
2. Неврология недоношенных детей / А.Б. Пальчик, А.Е. Понятишин, Л.А.Федорова. – 5-е изд., доп. и перераб. – М.: МЕДпресс-информ, 2021. – 408 с.: ил.
3. Волянюк, Е.В. Врожденная пневмония у недоношенных новорожденных: особенности этиологии, диагностики и лечения / Е.В. Волянюк, А.И. Сафина // Практическая медицина. – 2011. – № 5 (53). – С. 55–59.
4. Доказательная пульмонология новорожденных и грудных детей: учебное пособие / Д.Ю. Овсянников, А.М. Болибик, И.В. Кршенинская, Е.А. Дегтярева; под ред. Д.Ю. Овсянникова. – 2-е изд., перераб. и доп. – Москва: РУДН, 2017. – 168 с.
5. Самсыгина, Г.А. Пневмонии у детей / Г.А. Самсыгина. – Москва: ГЭОТАРМедиа, 2018. – 176 с.
6. Савенко, И.В. Возрастная динамика слуховой функции у детей, родившихся глубоко недоношенными / И.В. Савенко, Е.С. Гарбарук // Вестник оториноларингологии. – 2018. – Т. 83, № 5. – С. 11–16.
7. Пульмонология новорожденных: проблемы и решения / Д.Ю. Овсянников, Е.В. Бойцова, И.К. Ашерова [и др.] // Неонатология: новости, мнения, обучение. – 2016. – № 4(14). – С. 39–54.
8. Моторное и психопредречное развитие глубоко недоношенных детей, перенесших врожденную пневмонию и ранний неонатальный сепсис, в первые 12 мес. скорректированного возраста / А.В. Дегтярева, О.В. Михайлова, Д.Ю. Амирханова [и др.] // Неонатология: новости, мнения, обучение. – 2019. – Т. 7, № 4. – С. 18–26.

ЗНАЧЕНИЕ НЕЙРОТРОФИЧЕСКОГО ФАКТОРА МОЗГА В ДИАГНОСТИКЕ ПОВРЕЖДЕНИЯ ЦЕНТРАЛЬНОЙ НЕРВНОЙ СИСТЕМЫ У НОВОРОЖДЕННЫХ ДЕТЕЙ С ИЗОИММУНИЗАЦИЕЙ

О. А. Прищепенко, В. Е. Потапова

УО «Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет»

Резюме

По данным ВОЗ, изоиммунизация плода и новорожденного диагностируется у 0,5% новорожденных, смертность от нее составляет 0,3 на 1 000 детей. Имея различные клинические проявления, она зачастую приводит к повреждению центральной нервной системы. Поиск раннего высокочувствительного маркера повреждения головного мозга при изоиммунизации у новорожденных является весьма актуальным.

В исследование включено 70 новорожденных детей, из которых 36 пациентов с изоиммунизацией.

В ходе исследования установлено, что у пациентов с изоиммунизацией имеется нарушение выработки нейротрофического фактора головного мозга, что свидетельствует о хронических, внутриутробных нарушениях, приводящих к замедлению развития головного мозга. Такие изменения в раннем неонатальном периоде приводят к нарушениям со стороны головного мозга.

Ключевые слова: изоиммунизация плода и новорожденного, повреждение головного мозга, нейротрофический фактор мозга (BDNF), биомаркер.

THE IMPORTANCE OF BRAIN-DERIVED NEUROTROPHIC FACTOR IN THE DIAGNOSIS OF CENTRAL NERVOUS SYSTEM DAMAGE IN NEWBORNS WITH ISOIMMUNIZATION

O. A. Prishchepenko, V. E. Potapova

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

Abstract

According to WHO, isoimmunization of the fetus and newborn is diagnosed in 0.5% of newborns, the mortality rate from it is 0.3 per 1,000 children. Having various clinical manifestations, it often leads to damage to the central nervous system. The search for an early highly sensitive marker of brain damage during isoimmunization in newborns is very relevant. The study included 70 newborn children, of which 36 patients with isoimmunization. During the study, it was found that patients with isoimmunization have a violation of the production of neurotrophic factor of the brain, which indicates chronic, intrauterine disorders leading to a slowdown in brain development. Such changes in the early neonatal period lead to disorders of the brain.

Key words: isoimmunization of the fetus and newborn, brain damage, brain neurotrophic factor (BDNF), biomarker.

Введение

По данным ВОЗ, изоиммунизация плода и новорожденного диагностируется у 0,5% новорожденных, смертность от нее составляет 0,3 на 1 000 детей. Изоиммунизация плода и новорожденного остается одной из более частых причин желтухи и анемии в неонатальном периоде. Возникая в антенатальный период, это заболевание может быть одной из причин спонтанных аборт и мертворождений [1]. Имея различные клинические проявления, данная патология зачастую приводит к повреждению центральной нервной системы. Кроме медицинского, эта болезнь имеет и социальный аспект. Нарушения в работе головного мозга в последующем грозят инвалидизацией и даже летальным исходом [2].

Современная медицинская наука преследует цель выявления надежных биомаркеров патологических со-

стояний, в том числе и повреждения центральной нервной системы при изоиммунизации. Идеальные биомаркеры повреждения головного мозга должны демонстрировать высокую чувствительность и специфичность для головного мозга. Их высвобождение должно быть связано с необратимым повреждением головного мозга и отражать временной профиль этого повреждения. Они должны быстро появляться в сыворотке, демонстрировать ограниченную вариабельность в зависимости от возраста и пола и должны легко и быстро определяться с помощью надежных анализов [3]. Однако задача поиска таких идеальных биомаркеров для мозга сопряжена со многими трудностями. Мозг представляет собой очень сложный и гетерогенный орган с несколькими типами клеток, и заболевания головного мозга различаются как по форме, так и по степени тяжести.

Нейротрофический фактор мозга (BDNF) является одним из факторов, которые поддерживают дифферен-

циацию, созревание и выживание нейронов в нервной системе, и проявляет нейротрофический эффект в неблагоприятных условиях, таких как глутаматергическая стимуляция, церебральная ишемия, гипогликемия и нейротоксичность [4]. BDNF стимулирует и контролирует рост новых нейронов из нейральных стволовых клеток (нейрогенез) [5, 6], а белок BDNF и mPINK были идентифицированы в большинстве областей мозга, включая обонятельную луковицу, кору, гиппокамп, базальный передний мозг, средний мозг, гипоталамус, ствол мозга и спинной мозг. Уровни BDNF снижаются при многих нейродегенеративных заболеваниях [7]. Помимо нейротрофического эффекта, BDNF играет важную роль в энергетическом гомеостазе.

Экспрессия mPINK BDNF регулируется нейронной активностью. Увеличение синаптической активности, вызванное агонистами рецептора AMPA (α -амино-3-гидрокси-5-метил-4-изоксазолпропионовая кислота), вызывает временное повышение уровней mPINK, кодирующих BDNF в гиппокампе и коре [8]. Световая стимуляция увеличивает mPINK BDNF в зрительной коре, осмотическая стимуляция увеличивает mPINK BDNF в гипоталамусе [9]. Электрические стимулы, вызывающие долговременную потенциацию в гиппокампе, клеточной модели обучения и памяти, увеличивают экспрессию BDNF. Физические упражнения увеличивают экспрессию BDNF в гиппокампе. Блокада глутаматных рецепторов или стимуляция ГАМК-ергической (гамма-аминомасляной кислоты) системы снижает уровень mPINK BDNF в гиппокампе [10].

Одной из самых ранних идентифицированных функций BDNF является его роль в содействии выживанию периферических сенсорных нейронов во время развития мозга. Известно, что экзогенное применение BDNF привело к увеличению длины дендритов и сложности пирамидальных нейронов в развивающейся зрительной коре в специфической для слоев манере, что предполагает, что BDNF не только усиливает рост нейронов, но и модулирует определенный паттерн в росте дендритов. Более того, ингибирование спонтанной электрической активности, синаптической передачи или кальциевых каналов L-типа предотвращает увеличение роста дендритов, вызванное экзогенным BDNF, что указывает на то, что нейроны должны быть достаточно активны, чтобы реагировать на стимулирующее рост действие BDNF [4, 9]. BDNF участвует в регуляции синаптической пластичности, зависящей от активности, с помощью пре- и постсинаптических механизмов [7, 10]. BDNF участвует в транспорте рецепторов NMDA, увеличивая приток кальция [4, 8], что приводит к постсинаптическому высвобождению BDNF, который, в свою очередь, увеличивает цикл пре-синаптических везикул, что усиливает долговременную потенциацию и синаптическую пластичность [7].

Центральная роль BDNF как цитотрофической молекулы может объяснить, почему он участвует в неврологических расстройствах. Способность BDNF защищать нейрональные клетки, по-видимому, является фундаментальным механизмом его действия. Тем

не менее, его точная роль в развитии мозга, физиологии и патологии неврологических расстройств до сих пор не ясна. Исследования, которые подробно изучают сосудистые и метаболические эффекты BDNF, могут иметь решающее значение для понимания физиологии BDNF. Лучшее понимание роли этого эндогенного пептида в здоровье и болезни может проложить путь к использованию BDNF в качестве нового терапевтического средства для нейродегенеративных и метаболических заболеваний [5, 8]. В этой связи нами было принято решение об изучении BDNF в качестве раннего маркера повреждения головного мозга при иммунизации у новорожденных детей.

Целью нашего исследования стало изучение уровня нейротрофического фактора головного мозга (BDNF) сыворотки крови у детей с иммунизацией плода и новорожденного.

Материалы и методы

Для выполнения поставленной цели нами было обследовано 70 новорожденных детей на 5–8 сутки жизни, из которых были сформированы группы: 36 пациентов с иммунизацией по Rh-фактору и системе ABO, 10 пациентов с неонатальной желтухой, 10 пациентов с гипоксически-ишемической энцефалопатией и 14 человек контрольной группы – условно здоровых новорожденных.

Дети обследовались согласно протоколам МЗ РБ. В том числе проводился сбор данных анамнеза. Учитывалось течение беременности и родов у матери, анализировался акушерско-гинекологический анамнез и соматическое здоровье. Особое внимание уделяли наличию титра анти-D антител во время беременности и его динамике. Клиническое обследование проводили по общепринятым правилам. Развитие новорожденного оценивалось с учетом определения массы, длины тела, окружности головы и грудной клетки при рождении, оценки по шкале Апгар на первой и пятой минутах жизни новорожденного, общего состояния ребенка при рождении, течения периода неонатальной адаптации. В дальнейшем, динамическое наблюдение за пациентами включало оценку неврологического и соматического статусов.

Проводились стандартные лабораторные исследования (общий клинический анализ крови, общий анализ мочи, копрограмма, биохимический анализ крови (глюкоза, билирубин общий, прямой и непрямой, общий белок, альбумин, электролиты, СРБ, креатинин, мочевины). В плане уточнения диагноза определялись группы крови и Rh-фактора матери и ребенка, прямая проба Кумбса, желатиновая проба. Исследование концентрации BDNF выполнялось методом твердофазного ИФА с использованием набора Human BDNF (Brain Derived Neurotrophic Factor) ELISA Kit (Elabscience®).

С целью подтверждения иммунного генеза патологического гемолиза определялся IgG3 методом твердофазного ИФА с использованием набора Human Immunoglobulin G3 ELISA Kit (BT LAB®).

Для уточнения патологии внутренних органов использовался метод УЗИ.

Статистическая обработка выполнялась с помощью программного обеспечения Statistica 10, с использованием непараметрических методов статистики. При описании данных использовались следующие условные обозначения: Me – медиана, LQ – нижний квартиль, HQ – верхний квартиль. Оценка статистической значимости различий выполнялась с помощью критерия Краскела-Уоллиса, различия признавались статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты и обсуждения

У пациентов с изоиммунизацией по системам ABO и резус наблюдается статистически значимое снижение уровня BDNF по сравнению с группами сравнения ($p < 0,05$). В то же время уровень BDNF статистически значимо не различается в группах сравнения ($p > 0,05$) (Табл. 1).

При разделении пациентов с изоиммунизацией на подгруппы в зависимости от наличия нарушений со стороны головного мозга было установлено, что у пациентов с нарушениями со стороны головного мозга уровень BDNF статистически значимо ниже, чем у пациентов без нарушений ($p = 0,046$) (Табл. 2).

Уровень BDNF у пациентов с изоиммунизацией с нарушениями со стороны головного мозга статистически значимо ниже, чем у пациентов с неонатальной желтухой ($p = 0,0003$), гипоксически-ишемической энцефалопатией ($p = 0,015$) и практически здоровых новорожденных ($p = 0,00004$) (Табл. 3).

Таким образом, у пациентов с изоиммунизацией имеется нарушение выработки нейротрофического фактора головного мозга, что свидетельствует о хронических, внутриутробных нарушениях, приводящих к замедлению развития головного мозга. Такие изменения в раннем неонатальном периоде приводят к нарушениям со стороны головного мозга. При этом выработка BDNF снижена как у пациентов с клинически значимыми, так и не значимыми неврологическими нарушениями.

Проведение ROC-анализа показало, что у пациентов с уровнем BDNF на 5–8 сутки $\leq 7768,28$ в последующем (на 8–10 сутки) подтверждается наличие нарушений со стороны головного мозга с чувствительностью 65,79; 48,6–80,4 % и специфичностью 76,47; 50,1–93,2 % (Рис. 1).

При оценке иммунного компонента патологического процесса выявлено, что у пациентов с изоиммунизацией по системам ABO и резус наблюдается статистически значимое снижение уровня IgG3 по сравнению с практически здоровыми лицами ($p < 0,05$) и не отличается от группы гипоксически-ишемической энцефалопатии ($p > 0,05$). В то же время уровень IgG3 статистически значимо не различается в группах сравнения ($p > 0,05$) (Табл. 4).

При разделении пациентов с изоиммунизацией на подгруппы в зависимости от наличия нарушений со стороны головного мозга было установлено, что у пациентов с нарушениями со стороны головного мозга уровень IgG3 статистически значимо ниже, чем у пациентов без нарушений ($p = 0,007$) (Табл. 5).

Уровень IgG3 у пациентов с изоиммунизацией с нарушениями со стороны головного мозга статистически

Таблица 1. Уровень BDNF у пациентов исследуемых групп

Группа	BDNF, пг/мл	Z	p
1. Изоиммунизация	7752,62; 6996,77–9127,11	$Z_{1-2} = -2,97$	$p_{1-2} = 0,003$
2. Неонатальная желтуха	8810,22; 8058,28–12400,08	$Z_{1-3} = -1,97$	$p_{1-3} = 0,049$
3. Гипоксически-ишемическая энцефалопатия	9181,66; 7524,31–14472,95	$Z_{1-4} = -3,48$	$p_{1-4} = 0,0005$
4. Практически здоровые новорожденные	8874,13; 8298,8–14118,38	$Z_{2-3} = 0,24$ $Z_{2-4} = -0,56$ $Z_{3-4} = -0,73$	$p_{2-3} = 0,8$ $p_{2-4} = 0,58$ $p_{3-4} = 0,46$

Таблица 2. Уровень BDNF у пациентов с изоиммунизацией

Группа	BDNF, пг/мл	Z	p
1. Изоиммунизация с нарушениями со ст. головного мозга	7533,93; 6832,52 - 8522,31	$Z = -1,99$	$p = 0,046$
2. Изоиммунизация без нарушений со ст. головного мозга	8437,57; 7783,92 - 11472,74		

Таблица 3. Сравнение уровня BDNF у пациентов с изоиммунизацией с нарушениями со стороны головного мозга и групп сравнения

Группа	BDNF, пг/мл	Z	p
1. Изоиммунизация с нарушениями со ст. головного мозга	7533,93; 6832,52–8522,31	$Z_{1-2} = -3,59$	$p_{1-2} = 0,0003$
2. Неонатальная желтуха	8810,22; 8058,28–12400,08	$Z_{1-3} = -2,44$	$p_{1-3} = 0,015$
3. Гипоксически-ишемическая энцефалопатия	9181,66; 7524,31–14472,95	$Z_{1-4} = -4,13$	$p_{1-4} = 0,00004$
4. Практически здоровые новорожденные	8874,13; 8298,8–14118,38		

Таблица 4. Уровень IgG3 у пациентов исследуемых групп

Группа	IgG3, нг/мл	Z	p
1. Изоиммунизация	5222,73; 4086,76–6195,05	$Z_{1-3} = -1,19$	$p_{1-3} = 0,23$
2. Гипоксически-ишемическая энцефалопатия	5805,16; 4423,7–6811,17	$Z_{1-4} = -2,78$	$p_{1-4} = 0,005$
3. Практически здоровые новорожденные	6589,75; 5468,22–7889,38	$Z_{3-4} = -1,82$	$p_{3-4} = 0,069$

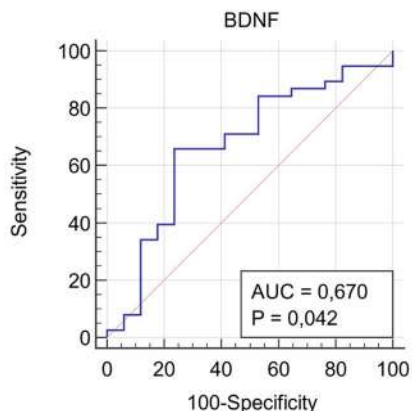


Рисунок 1. ROC кривая уровня BDNF у пациентов с изоиммунизацией для диагностики нарушений со стороны головного мозга

значимо ниже, чем у пациентов с гипоксически-ишемической энцефалопатией ($p=0,027$) и практически здоровых новорожденных ($p=0,0004$) (Табл. 6).

Таким образом, у пациентов с изоиммунизацией и нарушениями со стороны головного мозга имеется снижение уровня иммуноглобулинов класса G3, что может свидетельствовать о расходе иммуноглобулинов на гемолитическую реакцию и истощении их запасов.

При проведении корреляционного анализа наблюдались статистически значимые корреляции средней силы уровней BDNF и IgG3 ($r=0,6$, $p<0,05$).

Заключение

Изучение уровней нейронспецифических белков, компонентов иммунной реакции, вовлеченных в процесс гемолиза эритроцитов, и корреляций изучаемых показателей позволяет предположить механизм повреждения головного мозга при изоиммунизации по системам AB0 и резус-фактору. Проникновение IgG3 внутриутробно приводит к активации системы комплемента по классическому пути. Помимо гемолиза, это приводит к активации провоспалительных цитокинов и прогрессированию воспаления, в том числе и в головном мозге. Гемолиз, прямое действие системы комплемента, а также опосредованное влияние через воспалительные реакции приводит к снижению

уровня BDNF, вероятно, еще внутриутробно, и таким образом приводит к неврологическим осложнениям изоиммунизации.

Список литературы

1. Delaney, M. Hemolytic disease of the fetus and newborn: managing the mother, fetus, and newborn / M. Delaney, D.C. Matthews // Hematology. – 2015. – Vol. 2015, № 1. – P. 146–151.
2. Володин, Н.Н. Лечение гипербилирубинемий у детей раннего возраста / Н.Н. Володин, А.В. Дегтярева, Ю.Г. Мухина // Фарматека. – 2012, № 9/10. – С. 24–28.
3. Chou, S.T. The Rh and RhAG blood group systems / S.T. Chou, C.M. Westhoff // Immunohematology. – 2010. – Vol. 26, № 4. – P. 178–186.
4. Maisonnier, P.C. Human and rat brain-derived neurotrophic factor and neurotrophin-3: gene structures, distributions, and chromosomal localizations / P.C. Maisonnier, M.M. Le Beau // Genomics. – 1991; 10:558–68. doi: 10.1016/0888-7543(91)90436-i.
5. Benraiss, A. Adenoviral brain-derived neurotrophic factor induces both neostriatal and olfactory neuronal recruitment from endogenous progenitor cells in the adult forebrain / A. Benraiss, E. Chmielnicki // J Neurosci. – 2001; 21:6718–31. doi: 10.1523/JNEUROSCI.21-17-06718.2001.
6. Scalzo, P. Serum levels of brain-derived neurotrophic factor correlate with motor impairment in Parkinson's disease / P. Scalzo, T.L. Bretas // J Neurol. – 2010; 257:540–5. doi: 10.1007/s00415-009-5357-2.
7. Sohrabji, F. Estrogen-BDNF interactions: implications for neurodegenerative diseases / F. Sohrabji, D.K. Lewis // Front Neuroendocrinol. – 2006; 27:404–14. doi: 10.1016/j.yfrne.2006.09.003.
8. Castrén, E. Light regulates expression of brain-derived neurotrophic factor mRNA in rat visual cortex / E. Castrén, F. Zafra // Proc Natl Acad Sci USA. – 1992; 89:9444–8. doi: 10.1073/pnas.89.20.9444.
9. Matayoshi, S. Actions of brain-derived neurotrophic factor on spinal nociceptive transmission during inflammation in the rat / S. Matayoshi, N. Jiang, T. Katafuchi // J Physiol. – 2005; 569:685–95. doi: 10.1113/jphysiol.2005.095331.
10. Eibl, J.K. Multipotent neurotrophins antagonist targets brain-derived neurotrophic factor and nerve growth factor / J.K. Eibl, S.A. Chapelsky, G.M. Ross // J Pharmacol Exp Therap. – 2009; 332: 446–54. doi: 10.1124/jpet.109.159079.

Таблица 5. Уровень IgG3 у пациентов с изоиммунизацией

Группа	IgG3, нг/мл	Z	p
1. Изоиммунизация с нарушениями со ст. головного мозга	5030,2; 3923,1–5521,17	Z=-2,68	p=0,007
2. Изоиммунизация без нарушений со ст. головного мозга	6329,83; 5222,73–7504,31		

Таблица 6. Сравнение уровня IgG3 у пациентов с изоиммунизацией с нарушениями со стороны головного мозга и групп сравнения

Группа	IgG3, нг/мл	Z	p
1. Изоиммунизация с нарушениями со ст. головного мозга	5030,2; 3923,1–5521,17	$Z_{1-3}=-2,22$	$p_{1-3}=0,027$
2. Гипоксически-ишемическая энцефалопатия	5805,16; 4423,7–6811,17	$Z_{1-4}=-3,57$	$p_{1-4}=0,0004$
3. Практически здоровые новорожденные	6589,75; 5468,22–7889,38		

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

СОВРЕМЕННЫЕ АСПЕКТЫ РЕПРОДУКТИВНОГО ВЫБОРА

Е. В. Асирян¹, Т. Л. Медведская², Ю. Н. Занько²¹УО «Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет»²СООО «Центр семейного здоровья БИНА»

Резюме

Цель исследования. Изучить аспекты, влияющие на репродуктивный выбор женщины, выявить причины прерывания беременности.

Материалы и методы. В ходе работы проанализированы результаты анкетирования 141 женщины, прошедшей преабортное консультирование в сроке от 3 до 6 недель за период 2020–2023 г.г. на базе «Центра семейного здоровья БИНА». В анкету включено 17 вопросов, позволяющих оценить социальные, психологические причины, а также аспекты, на основании которых возможно оценить отношение к материнству.

Результаты. В результате полученных данных установлено, что статистически значимо чаще на прерывание беременности идут женщины в возрасте 21–40 лет ($p < 0,05$), в большинстве случаев анкетированные имели детей от предыдущих беременностей, лишь 29 (20,57 %) человек ответили отрицательно на данный вопрос ($p < 0,05$). Среди женщин, включенных в исследование, в браке состояло 94 (66,67 %) человека ($p < 0,05$). Опыт прерывания беременности имели 68 (48,23 %) женщин, при этом 9 (13,24 %) из них имели для этого медицинские показания. Страх перед родительством, нежелание принимать роль матери отмечали 29 (20,57 %) опрошенных ($p < 0,05$).

Заключение. Исходя из результатов анкетирования, следует отметить, что изучение факторов, влияющих на репродуктивный выбор женщины, является актуальной задачей, так как анализ полученных данных позволит разрабатывать программы, направленные на повышение рождаемости и укрепление репродуктивного здоровья населения.

Ключевые слова: беременность, аборт, рождаемость, репродуктивный выбор.

CONTEMPORARY ASPECTS OF REPRODUCTIVE CHOICE

E. V. Asiryan¹, T. L. Medvetskaya², Yu. N. Zanko²¹Educational Institution "Vitebsk State Order of Peoples' Friendship Medical University"²SOOO "Family Health Center BINA"

Abstract

The purpose of the study. To study the aspects influencing a woman's reproductive choice, to identify the reasons for termination of pregnancy.

Materials and methods. The results of a survey of 141 women who underwent pre-abortion counselling of 3 to 6 weeks for the period 2020–2023 at "Family Health Center BINA" were analysed. The questionnaire included 17 questions that allow one to assess social, psychological reasons as well as aspects on the basis of which it is possible to assess the attitude towards motherhood.

Results. The obtained data established that women aged 21–40 years statistically more often terminate their pregnancy ($p < 0,05$), in most cases the respondents had children from previous pregnancies, only 29 (20.57 %) persons answered negatively to this question ($p < 0,05$). Among the women included in the study, 94 (66.67 %) were married ($p < 0,05$). 68 (48.23 %) women had the experience of termination of pregnancy, while 9 (13.24 %) of them had medical indications for this. Fear of parenthood, unwillingness to accept the role of mother were noted by 29 (20.57 %) respondents ($p < 0,05$).

Conclusion. Based on the results of the questionnaire, it should be noted that the study of factors influencing a woman's reproductive choice is an urgent task, since the analysis of the obtained data will allow developing programs aimed at increasing the birth rate and strengthening the reproductive health of the population.

Key words: pregnancy, abortion, fertility, reproductive choice.

Введение

Рождаемость – это процесс деторождения в некоторой совокупности людей, которая составляет поколение или группу поколений, на определенной тер-

ритории. Вместе со смертностью рождаемость определяет воспроизводство населения на определенной территории [1].

По данным Организации Объединенных Наций, в течение 70 лет количество рождений на 1 тыс. насе-

ния в Российской Федерации сократилось на 67 %. Этот показатель в 1950 г. составил 28,8, тогда как в 2021-м всего 9,64. Аналогичная тенденция к снижению наблюдается в настоящее время в ряде стран мира [2].

Репродуктивное поведение населения определяет уровень рождаемости, которое в каждый момент времени характеризуется совокупностью индивидуальных решений о рождении ребенка или отказе от него, вследствие воздействия многообразия внутренних и внешних факторов [3].

Одним из основополагающих факторов, определяющих качество жизни человека, является возможность реализации репродуктивной функции. С позиции биологии оптимальная фертильность у женщин регистрируется в раннем репродуктивном возрасте, а именно до 35 лет однако, число пациенток, которые откладывают рождение первого ребенка на более старший возраст, увеличивается с каждым годом. Согласно литературным данным, средний возраст рождения первого ребенка для женщин в настоящее время на 3,5 года больше, чем двадцать-тридцать лет назад. Очевидны причины этого аспекта, среди которых изменение социальной роли женщины в современном мире, доступность способов контрацепции. В то же время, следует отметить достаточно низкую осведомленность женщин о медицинских аспектах бесплодия, а также его частоте в зависимости от возраста [4].

В мотивации репродуктивного выбора играют роль факторы, которые в большей или меньшей степени актуальны в определенный промежуток времени для принятия решения о рождении ребенка. Велика роль социокультурного аспекта, который включает в себя такие моменты, как определенное количество детей, принятое в данной культуре и обществе, приоритет в рождении ребенка определенного пола, отношение к статусу матери/отца, отношение окружающих (близких и из дальнего окружения) к семье с тем или иным количеством детей/сознательно бездетных и т.д. [5].

Экономический/материальный аспект часто является основополагающим в принятии решения о рождении ребенка. Потеря или приобретение каких-либо материальных благ в связи с рождением ребенка, приобретение нового статуса родителя с этой целью, желаемый уровень дохода и образа жизни, приоритет материальных ценностей, жилищные проблемы оказывают влияние на поведение человека [5].

Психологический аспект репродуктивного выбора заключается в реализации тех или иных потребностей через рождение, либо осознанное нерождение ребенка, психологических травмах, влияющих на принятие решения в прошлом или в настоящем, в тяжелых психологических состояниях, в том числе расстройствах эмоциональной сферы. В ряде случаев причиной прерывания беременности является «неготовность» быть родителем в данный момент, а также нестабильность в отношениях [6].

Тенденцию в принятии решения о сохранении или прерывании беременности у женщин можно опреде-

лять по соотношению показателей аборт и родов на 1 000 женщин фертильного возраста и на 100 родившихся живыми и мертвыми. Согласно литературным данным в Российской Федерации 58,7 % всех беременностей закончились родами, 39,6 % составили аборты [7].

Искусственное прерывание нежелательной беременности является одним из наиболее значимых медико-социальных факторов, оказывающих негативное влияние на репродуктивное здоровье женщин. Осложнения абортов приводят к серьезным нарушениям репродуктивного здоровья женщин и обуславливают гинекологические заболевания, эндокринные нарушения, бесплодие, невынашивание беременности и в ряде случаев материнскую смерть. Медико-социальная значимость аборта определяется его высокой распространенностью, значительным удельным весом в структуре причин материнской смертности, гинекологической заболеваемости, в том числе бесплодия, в условиях сложившейся демографической ситуации в стране. При сохраняющейся тенденции снижения общего числа и осложнений абортов в стране частота их остается высокой [8].

Во всех международных документах по правам человека признано основное право всех супружеских пар и отдельных лиц свободно принимать ответственное решение относительно количества своих детей, интервала между их рождением, временем их рождения, а также принимать решение в отношении воспроизводства потомства без какой-либо дискриминации, принуждения и насилия [9].

Согласно литературным данным, для пациенток с установленным диагнозом бесплодие характерно наличие в анамнезе искусственного прерывания беременности по желанию. Наибольшая приверженность к регулированию рождаемости путем проведения медицинского аборта характерна для возрастной группы до 30 лет. Определено, что у более трети пациенток, имеющих в анамнезе искусственное прерывание беременности по желанию при первой беременности, в последующем установлено вторичное бесплодие [10].

Цель исследования

Изучить аспекты, влияющие на репродуктивный выбор женщины, выявить причины прерывания беременности.

Материал и методы

В ходе работы проанализированы результаты анкетирования 141 женщины, прошедшей предабортное консультирование в сроке от 3 до 6 недель за период 2020–2023 гг. на базе Центра семейного здоровья «БИНА» на основании приказов Министерства Здравоохранения Республики Беларусь «О некоторых вопросах проведения предабортного психологического консультирования» № 719 от 1 августа 2016 г., «О проведении семейного предабортного консуль-

тирования» №1 409 от 9 ноября 2021 г. [11]. В анкету включено 17 вопросов, позволяющих оценить социальные, психологические причины, а также аспекты, на основании которых возможно оценить отношение к материнству в целом:

1. Возраст женщины.
2. Количество детей, имеющих у женщины.
3. Возраст детей, имеющих у женщины.
4. Наличие усталости от родительства.
5. Отвержение ребенка с определенными характеристиками.
6. Семейное положение женщины.
7. Имеющийся опыт прерывания беременности?
8. Причина прерывания: не хотите/не можете позволить?
9. Данное прерывание является способом скрыть сексуальные отношения?
10. Имеется ли страх перед беременностью и родами?
11. Наличие страха перед родительством, нежелание принимать роль матери.
12. Присутствие страха перед реакцией окружения.
13. Страх материальной ситуации.
14. Следствие приоритета других ценностей.
15. Уступка социальному давлению.
16. Является ли прерывание беременности попыткой бегства от прошлого?

Результаты

Возрастной аспект для реализации репродуктивного выбора имеет одно из решающих значений. В течение многих лет в процессе получения новых знаний меняется мнение об оптимальном возрасте для появления первого ребенка в семье. Согласно данным Всемирной Организации Здравоохранения наиболее оптимальным для рождения ребенка является возраст женщины от 20 до 30 лет. Неблагоприятное влияние на здоровье женщины и ребенка оказывают как ранние (до 19 лет), так и поздние (старше 35 лет) роды [12, 13].

Возрастной критерий часто является основополагающим для многих женщин, в обществе имеются определенные стереотипы о наиболее благоприятном возрасте рождения первого и последующих детей.

Анализируя результаты анкетирования, получены следующие данные. Возраст женщин колебался в диапазоне от 18 до 43 лет. По возрастным группам анкетизируемые распределились следующим образом. В исследование вошло 7 (4,97 %) человек в возрасте до 20 лет, группы в возрасте от 21 до 30 лет и от 31 до 40 лет объединили приблизительно одинаковое количество женщин, 67 (47,52 %) и 61 (43,26 %) человек соответственно. В группу 41 год и старше включено 6 (4,26 %) женщин. Таким образом, достоверно чаще свой выбор в пользу прерывания беременности осуществляют анкетизируемые в возрасте от 21 до 40 лет ($p < 0,05$). В то же время, если рассматривать оптимальную верхнюю границу возраста для деторождения до 35 лет [12, 13], то

следует отметить, что количество женщин в возрасте от 36 и старше составило всего 21 (14,89 %) человек, что не влияет на статистическую достоверность предыдущего результата (Табл.).

Изучение вопросов о семейном положении женщины, составе семьи, наличии детей и их возрасте в вопросе принятия решений о прерывании беременности выявило следующие аспекты. Вероятно, этот вопрос о количестве детей закономерен при осуществлении репродуктивного выбора, можно предположить ответ на него. Наличие в семье двух и более детей является критерием благополучной семьи [5]. Возраст детей в обследуемой группе колебался от 6 месяцев до 24 лет. Среди нашей выборки 1 ребенка имели 56 (39,72 %) женщин, двоих детей – 48 (34,04 %) человек, троих детей – 5 (3,55 %) обследуемых; четверых детей – 3 (2,13 %) женщины. Следует отметить, что в обследуемой группе статистически значимо чаще женщины имели детей от предыдущих беременностей, лишь 29 (20,57 %) человек не имело детей ($p < 0,05$), при этом достоверно чаще в семьях присутствовал один или два ребенка ($p < 0,05$). В то же время наличие одного-двух детей в семье, особенно если они имели какие-то проблемы со здоровьем, приводит к так называемой усталости от родительства, которую отмечали 43 (30,50 %) женщины, включенные в обследование, имевшие одного и более ребенка.

Затрагивая вопрос о наличии детей в семье, закономерно при изучении причин прерывания беременности встает аспект выбора ребенка с определенными характеристиками, определенного пола. 25 (17,73 %) женщин среди причин своего репродуктивного выбора в пользу прерывания беременности ответили положительно на этот вопрос.

Одним из важнейших аспектов, влияющих на репродуктивный выбор является семейное положение женщины. Среди женщин, включенных в исследование, в браке состояло 94 (66,67 %) человека, 18 (12,77 %) опрошенных находилось в разводе, 29 (20,57 %) человек были не замужем. Таким образом, достоверно чаще женщины, прерывающие беременность, находятся в законном браке ($p < 0,05$), что достаточно интересно при изучении причин прерывания беременности, участницы анкетирования имеют законный брак, в то же время репродуктивный выбор осуществляют не в пользу рождения ребенка.

Существует мнение среди женского населения, что прерывание беременности является одним из способов контрацепции, при этом не учитываются те осложнения и последствия, которые влечет за собой аборт [7]. Так, опыт прерывания беременности в нашей работе имели 68 (48,23 %) женщин, при этом 9 (13,24 %) из них имели для этого медицинские показания. Таким образом, 73 (51,77 %) женщины прерывали беременность впервые. Вероятно, не следует исключать факт достаточно низкой осведомленности населения о вреде и последствиях прерывания беременности, об опасности осложнений, возможности бесплодия даже после однократного аборта.

Вопросы	Результаты опроса
1. Возраст женщины	
до 20 лет	7 (4,97 %)
21–30 лет	67 (47,52 %)
31–40 лет	61 (43,26 %)
41 год и старше	6 (4,26 %)
2. Количество детей, имеющих у женщины	
один ребенок	56 (39,72 %)
два ребенка	48 (34,04 %)
три ребенка	5 (3,55 %)
четыре ребенка	3 (2,13 %)
нет детей	29 (20,57 %)
3. Возраст детей, имеющих у женщины	6 мес.–24 г.
4. Наличие усталости от родительства	
да	43 (30,50 %)
нет	98 (69,50 %)
5. Отвержение ребенка с определенными характеристиками	
да	25 (17,73 %)
нет	116 (82,27 %)
6. Семейное положение женщины	
в браке	94 (66,67 %)
в разводе	18 (12,77 %)
не замужем	29 (20,57 %)
7. Имеющийся опыт прерывания беременности?	
да	68 (48,23 %)
нет	73 (51,77 %)
8. Причина прерывания: не хотите/ не можете позволить?	
не хотели	56 (39,72 %)
не могли позволить иметь ребенка	85 (60,28 %)
не могли позволить и не хотели	27 (31,77 %)
9. Данное прерывание является способом скрыть сексуальные отношения?	
да	6 (4,26 %)
нет	135 (95,74 %)
10. Имеется ли страх перед беременностью и родами?	
да	47 (33,33 %)
нет	94 (66,66 %)
11. Наличие страха перед родительством, нежелание принимать роль матери	
да	29 (20,57 %)
нет	112 (79,43 %)
12. Присутствие страха перед реакцией окружения	
да	16 (11,35 %)
нет	125 (88,65 %)
13. Страх материальной ситуации	
да	86 (60,99 %)
нет	55 (39,00 %)
14. Следствие приоритета других ценностей	
да	69 (48,94 %)
нет	72 (51,06 %)
15. Уступка социальному давлению	
да	37 (26,24 %)
нет	104 (73,76 %)
16. Является ли прерывание беременности попыткой бегства от прошлого?	
да	25 (17,73 %)
нет	116 (82,27 %)

В ряде случаев ответ на вопрос о причине прерывания, не хотите или не можете позволить, заставляет задуматься. Отсутствие желания иметь ребенка отме-

чали 56 (39,72 %) женщин, не могли позволить иметь ребенка 85 (60,28 %) опрошенных, 27 (31,77 %) человек из них не могли позволить и не хотели иметь ребенка.

В изучении факторов, влияющих на репродуктивный выбор, вопрос о возможности скрыть сексуальные отношения путем прерывания беременности также достаточно неоднозначен и интересен, при этом лишь 6 (4,26 %) женщин ответили положительно ($p < 0,05$).

В ряде случаев женщины имели неблагоприятный опыт предыдущих беременностей, либо этот опыт имели близкие люди, мать, подруга, сестра. Одним из последствий данного факта является страх перед беременностью и родами, который отмечали 47 (33,33 %) женщин ($p < 0,05$).

Часть опрошенных пугали не беременность и роды, а та ответственность, которая возлагается при появлении новой роли «родителя». Страх перед родительством, нежелание принимать роль матери отмечали 29 (20,57 %) опрошенных ($p < 0,05$). В то же время небольшое количество проанкетированных отмечали присутствие страха перед реакцией окружения, его имели 16 (11,35 %) женщин. Статистически значимо чаще женщин пугал страх материальной ситуации, его отмечали 86 (60,99 %) человек ($p < 0,05$).

В современном мире у женщины есть желание достичь определенных результатов в профессиональной деятельности, карьерного роста. В случае, когда эти моменты занимают лидирующие позиции, мы отмечаем приоритет других ценностей. Эти аспекты выявлялись у 69 (48,94 %) женщин.

Человек живет в социуме, находясь в окружении разных социальных групп и сообществ, которые неизбежно оказывают внешнее воздействие на его убеждения, поступки, «помогая» принимать решения. Воздействие индивидуума или группы на другого человека с целью заставить его принять определенные взгляды трактуется как социальное давление. При этом необходимо понимать, что социальное давление может осуществляться намеренно либо ненамеренно, оказывая как положительное, так и отрицательное влияние. Психологические аспекты социального давления включают социальное одобрение, страх отвержения, информационное воздействие, конформизм. Существует ряд способов сопротивления социальному давлению, например, осознание собственных ценностей и убеждений, активное слушание и обсуждение, поиск поддержки внутри и вне группы, самостоятельность и самоопределение [14]. В ряде случаев человек уступает социальному давлению по тем или иным причинам. В результате опроса, проведенного нами, среди анкетированных женщин 37 (26,24 %) человек при осуществлении репродуктивного выбора учитывали мнение общества и уступили социальному давлению ($p < 0,05$).

Прошное пережито в ту самую секунду, когда оно покидает нас, но достаточно часто события прошлого постоянно напоминают о себе. В ряде случаев это объясняется тем, что прошлый опыт был достаточно травмирующим, слишком эмоциональным, возможно

пережитые события оказали значительное влияние на развитие человека. Человек периодически вспоминает ситуации прошлого, прокручивает различные варианты исхода, однако изменить эти события уже невозможно. В то же время, прерывание беременности может быть одной из попыток «уйти» от прошлого, каких-либо негативных воспоминаний. 25 (17,73 %) женщин ответили утвердительно на этот вопрос, отказываясь от рождения ребенка, тем самым стараясь избавиться от каких-либо отрицательных моментов из прошлого.

Заключение

Таким образом, исходя из результатов анкетирования, следует отметить, что изучение факторов, влияющих на репродуктивный выбор, является необходимой и актуальной задачей. Знание ряда аспектов позволит разрабатывать программы, направленные на повышение рождаемости и укрепление репродуктивного здоровья населения. При детальном изучении результатов опроса установлено, что наиболее часто прерывают беременность женщины в возрасте от 21 до 40 лет, а также состоящие в браке. Эти два фактора играют немаловажную роль для принятия решения, учитывая, что оптимальными условиями для рождения ребенка является наличие семьи, а наиболее благоприятным возрастом для женщины рассматривается 18–35 лет. Каковы же причины, приводящие к отрицательному решению, при наличии, таких важных составляющих для рождения ребенка.

Анализируя ответы на вопросы, следует отметить, что достаточно часто женщин пугает материальная ситуация, на репродуктивный выбор оказывают значительное влияние социально-экономические факторы. При этом необходимо учитывать, что решение о рождении ребенка принимают, как правило, оба супруга/партнера, и если нет уверенности в материальном благополучии, то это становится важным фактором в принятии отрицательного решения.

Согласно существующим международным документам по правам человека супружеские пары и отдельные лица имеют право свободно принимать ответственное решение относительно количества своих детей, интервала между их рождением, временем их рождения и принимать решение в отношении воспроизводства потомства без какой-либо дискриминации, принуждения и насилия. В то же время, существующие условия жизни, материальный достаток, психологический комфорт играют значительную роль в принятии решения о деторождении [9].

Список литературы

1. Демографический энциклопедический словарь / Гл. ред. Д. И. Валентей. – М.: Советская энциклопедия, 1985. – 608 с.
2. ООН: рождаемость в России за 70 лет сократилась на 67 % [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <https://newprospect.ru>. – Дата доступа: 4.11.2024.

3. Осипенко, И. М. Психологические особенности женщин с кризисной беременностью в ситуации репродуктивного выбора / И. М. Осипенко // Философия. Психология. Социология. – 2019. – Выпуск 3. – С. 388–401.
4. Калинина, Е. А. «Отсроченное Материнство»: Современные возможности сохранения репродуктивного потенциала / Е. А. Калинина, А. Г. Сыркашева, Н. В. Долгушина // Акушерство и Гинекология. – 2019. – № 1. – С. 56–61.
5. Гудкова, Т. Б. Репродуктивные намерения россиянок: мотивация и сдерживающие факторы / Т. Б. Гудкова // Демографическое обозрение. – 2019. – Том 6, № 4. – С. 83–103.
6. Осипенко, И. М. Психологические особенности женщин с кризисной беременностью в ситуации репродуктивного выбора // Вестник Пермского университета. Философия. Психология. Социология. – 2019. – № 3. – С. 388–401.
7. Волгина, В. Ф. Состояние проблемы с абортами и их профилактикой в Российской Федерации и регионах в 2009 году / В. Ф. Волгина, А. А. Чаусов, Т. А. Протопопова // Акушерство и Гинекология. – 2012. – № 3. – С. 71–74.
8. Сравнительный анализ аборт в Российской Федерации и регионах / М. П. Шувалова [и др.] // Акушерство и Гинекология. – 2011. – № 4. – С. 85–88.
9. Гаранина, И. Г., Талипова А. Репродуктивная справедливость и репродуктивные права: проблемы соотношения / И. Г. Гаранина, А. Талипова // Современные инновационные информационные образовательные технологии в подготовке будущего бакалавра. Материалы Итоговой науч.-практ. конф. преподавателей и аспирантов (с международным участием) (11 апреля 2014 г.) / под ред. Ф. Г. Мухаметзяновой. Казань: НОУ ВПО «Университет управления «ТИСБИ». – 2014. – С. 96.
10. Чучалина, Л. Ю. Роль искусственного прерывания беременности в первом триместре в формировании вторичного бесплодия / Л. Ю. Чучалина // Акушерство и гинекология. – 2016. – № 11. – С. 113–116.
11. О проведении семейного преемственного консультирования [Электронный ресурс]: приказ Министерства Здравоохранения Республики Беларусь от 9 ноября 2021 г., № 1409 – Режим доступа: <https://normativka.by/lib/document/100300> – Дата доступа: 4.11.2024.
12. Mikhaylin, E. S. Peculiarities of pregnancy and delivery in minors and women of average reproductive age / E. S. Mikhaylin // International journal of experimental education. – 2014. – № 8. – P. 145–146.
13. Течение беременности и исходы родов в возрастном аспекте. / С. В. Баринов [и др.] // Фундаментальная и клиническая медицина. – Том 1, № 2. – С. 18–24.
14. Тальцев, А. Н. Феномен психологического давления как фактор социально-психологических явлений / А. Н. Тальцев. – Текст: непосредственный // Молодой ученый. – 2012. – № 10 (45). – С. 299–302.

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

ПРЕДИКТОРЫ И ДИАГНОСТИЧЕСКИЕ КРИТЕРИИ НЕСОСТОЯТЕЛЬНОСТИ РУБЦА МАТКИ У БЕРЕМЕННЫХ ЖЕНЩИН С МНОГОФАКТОРНЫМИ НАРУШЕНИЯМИ СОЕДИНИТЕЛЬНОЙ ТКАНИ**И. В. Быховцова, Т. П. Ващилина**

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

Резюме

Женщины с многофакторными нарушениями соединительной ткани – группа риска по формированию несостоятельности рубца матки при последующих беременностях.

Цель исследования – определить предикторы и объективные критерии несостоятельности послеоперационного рубца матки у беременных женщин с многофакторными нарушениями соединительной ткани.

Материал и методы. Проведен анализ жалоб, акушерских и перинатальных осложнений; данных ультразвукового исследования рубца матки, оценка рубца на коже после предыдущего кесарева сечения (Манчестерская шкала) и фенотипа у 90 беременных женщин с самостоятельно наступившей одноплодной беременностью и одной операцией кесарева сечения в анамнезе.

Результаты. По результатам проспективного исследования определены предикторы несостоятельности послеоперационного рубца матки у беременных женщин ($p < 0,05$): астенический тип телосложения, 4 и более признака фенотипических нарушений соединительной ткани, интергенетический интервал менее 2 или более 5 лет, осложненное течение настоящей беременности (ГСД, класс A_{0-1} , рецидивирующий кольпит), ширина рубца на коже после предыдущего кесарева сечения ≥ 7 мм и его оценка по Манчестерской шкале ≥ 11 баллов.

Установлены ультразвуковые критерии несостоятельности послеоперационного рубца матки у женщин в сроке беременности 37 недель и более: толщина миометрия в средней трети HCM $\leq 2,3$ мм с гиперэхогенными участками или нишами, аваскулярный HCM, длина сомкнутой части ш/м – ≥ 41 мм; жесткий или смешанный тип эластографии, ($p < 0,05$).

Заключение. Выявленные предикторы и ультразвуковые критерии несостоятельности рубца матки у женщин с многофакторными нарушениями соединительной ткани обладают достаточной прогностической значимостью в отношении исхода родоразрешения у данной группы пациентов.

Ключевые слова: беременность, кесарево сечение, рубец матки, несостоятельность, предикторы, многофакторные нарушения соединительной ткани.

PREDICTORS AND DIAGNOSTIC CRITERIA OF UTERINE SCAR FAILURE IN PREGNANT WOMEN WITH MULTIFACTORIAL CONNECTIVE TISSUE DISORDERS**I. V. Bykhovtsova, T. P. Vashchilina**

State Institution "Republican Scientific and Practical Center "Mother and Child"

Abstract

Pregnant women with multifactorial connective tissue disorders and obstetric complications during this pregnancy are at high risk for the formation of uterine scar incompetence.

The purpose of the study is to determine risk factors for the formation and criteria for failure of a postoperative uterine scar in pregnant women with multifactorial connective tissue disorders.

Material and methods. An analysis of complaints, obstetric and perinatal complications was carried out; data from ultrasound examination of the lower segment of the uterus in the area of the suspected postoperative scar, assessment of the skin scar after a previous cesarean section (Manchester scale) and phenotype in 90 pregnant women with a spontaneous singleton pregnancy and a uterine scar after one cesarean section were carried out.

Results. According to the results of a prospective study, risk factors for the formation of postoperative uterine scar failure in pregnant women ($p < 0.05$) were determined: asthenic body type, 4 or more signs of phenotypic disorders of connective tissue, an intergenetic interval of less than 2 or more than 5 years, a complicated course of this pregnancy (GSD, class A_{0-1} , recurrent colpitis), width of the scar on the skin after the previous cesarean section is ≥ 7 mm and its score on the Manchester scale is ≥ 11 points.

Ultrasound criteria for the insufficiency of the postoperative uterine scar in women at 37 weeks gestation and more have been established: the thickness of the myometrium in the middle third of the NCM is ≤ 2.3 mm with hyperechoic areas or niches, avascular NCM, the length of the closed part of the c/u is ≥ 41 mm; rigid or mixed type of elastography, ($p < 0.05$).

Conclusion. The identified risk factors and ultrasound criteria for uterine scar failure in women with multifactorial connective tissue disorders have sufficient prognostic significance in relation to the outcome of delivery in this group of patients.

Key words: pregnancy, cesarean section, uterine scar, insufficiency, risk factors, multifactorial disorders of connective tissue.

Введение

Актуальная проблема акушерства XXI века – послеоперационный рубец матки у женщин репродуктивного возраста [1].

Структурно-функциональная оценка рубца матки является одним из основных критериев в выборе оптимального метода родоразрешения у беременных женщин группы риска [2].

Показатель успеха влагалищных родов у женщин с одним кесаревым сечением в анамнезе по данным American College of Obstetricians and Gynecologists (ACOG, 2018) составляет от 60 до 80%. В Республике Беларусь за 2023 год частота данного показателя составила только 7,0%.

Многофакторные нарушения соединительной ткани (далее – МНСТ) – генетически детерминированное нарушение развития соединительной ткани, реализуемое в клиническом многообразии фенотипических признаков.

Проблема МНСТ является актуальной в акушерской практике, ввиду того, что частота встречаемости данного синдрома среди женщин репродуктивного возраста достигает 80%. Согласно данным литературы, проявления данного синдрома у беременных женщин повышают риск развития акушерских и перинатальных осложнений [3].

Несмотря на большую распространенность МНСТ, разработанные специальные диагностические критерии, основанные на клинических проявлениях, распознаваемость данного синдрома в популяции не достигает 2,4% [4].

Цель исследования: определить предикторы и объективные критерии несостоятельности послеоперационного рубца матки у беременных женщин с многофакторными нарушениями соединительной ткани.

Материал и методы

Проведено проспективное обследование 90 беременных женщин с самостоятельно наступившей одноплодной беременностью и одной операцией кесарева сечения в анамнезе.

Все женщины были родоразрешены в РНПЦ «Мать и дитя» в 2021–2024 гг. в плановом порядке путем операции кесарева сечения, с дальнейшим морфогистологическим исследованием послеоперационного рубца на коже и матке, иссеченных в ходе хирургического вмешательства. У каждой женщины было получено информированное согласие на участие в исследовании.

Исследование включало в себя анализ жалоб, акушерских и перинатальных осложнений в течение настоящей беременности; данных ультразвукового ис-

следования нижнего сегмента матки (далее – НСМ) в области предполагаемого послеоперационного рубца в сроке беременности 37 недель и более, также оценку рубца на коже после предыдущего кесарева сечения (Манчестерская шкала) и фенотипа у беременных женщин, включенных в исследование.

Заключение о наличии признаков фенотипических нарушений соединительной ткани устанавливалось в соответствии с Национальными клиническими рекомендациями «Диагностика и лечение наследственных и мультифакторных нарушений соединительной ткани», Минск, 2014 г. [5].

В зависимости от интраоперационной (визуальной) оценки послеоперационного рубца матки с учетом количества выявленных признаков фенотипических нарушений соединительной ткани женщины были разделены на 3 группы:

- группа 1 – беременные женщины с МНСТ и несостоятельным послеоперационным рубцом матки, $n=30$;
- группа 2 – беременные женщины без МНСТ и несостоятельным послеоперационным рубцом матки, $n=30$;
- группа 3 – беременные женщины без МНСТ и с состоятельным послеоперационным рубцом матки, $n=30$.

Обработка данных исследования была выполнена с использованием статистической программы «STATISTICA 10.0», база данных составлена в среде Excel пакета Microsoft Office 2007. Количественные показатели представлены в виде медианы (Me) и интерквартильного размаха (Q25–Q75). Для сравнения независимых выборок с количественными показателями использовали непараметрический критерий Манна-Уитни (U). Для сравнения качественных показателей (долей) в группах использовали критерий χ^2 . Статистически значимыми принимали различия при $p<0,05$. Оценка статистической связи полученных данных выполнена с помощью коэффициента ранговой корреляции Спирмена, R (значимы корреляции при $p<0,05$).

Результаты исследования

Средний возраст беременных женщин был в группе 1 – 35 (28–37) лет, в группе 2 – 29 (25–34) лет, в группе 3 – 34 (29–38) года.

Женщины исследуемых групп были сопоставимы по росту, индексу массы тела до беременности (далее – ИМТ) и средней прибавке массы тела за беременность ($p>0,05$). Однако, женщины с астеническим типом телосложения в группе 1 были выявлены в 13,3% (4 случая), что было статистически значимо больше, чем в группах 2 и 3, ($p=0,038$).

Следует отметить, что средний срок беременности при родоразрешении при повторной операции кесарева сечения был меньше, что является статистически значимым показателем:

- в группе 1 – 270 (268–273) дней,
- в группе 2 – 270 (261–274) дней,
- в группе 3 – 273 (270–275) дней, ($p < 0,05$).

Интергенетический интервал менее 2 и более 5 лет в 2,3 раза чаще регистрировался в группе 1 по сравнению с группой 2 и 3, ($p < 0,001$).

Масса-ростовые показатели новорожденных от матерей групп исследования существенно не различались, ($p > 0,05$). Однако, в группе 2 новорожденные в раннем неонатальном периоде в 4,5 раза чаще были переведены на второй этап выхаживания, ($p = 0,019$). Данные представлены в **таблице 1**.

Двое новорожденных от матерей группы 2 были переведены в государственное учреждение «Республиканский научно-практический центр детской хирургии» в связи с выявленным кистозным образованием в брюшной полости, требующим хирургического вмешательства. Также у одного из новорожденных был диагностирован врожденный порок сердца.

В 8 случаях новорожденным от матерей группы 2 была оказана медицинская помощь в РНПЦ «Мать и дитя»: трое новорожденных на искусственной вентиляции легких были переведены в отделение анестезиологии и реанимации в связи с дыхательной недостаточностью 3 степени, обусловленной наличием соматического заболевания у матери (инсулинзависимый сахарный диабет); двое новорожденных – в инфек-

Таблица 1. Характеристика женщин исследуемых групп и их новорожденных, Ме (Q25–Q75) или абс. число (%)

Показатели	1 группа n=30	2 группа n=30	3 группа n=30	Статистическая значимость результатов
Возраст, лет	35 (28–37)	29 (25–34)	34 (29–38)	$U_{1-3}=442$; $p=0,917$ $U_{2-3}=291$; $p=0,019$ $U_{1-2}=293$; $p=0,021$
Рост, см	165 (160–171)	168 (162–171)	166 (162–173)	$U_{1-3}=396$; $p=0,428$ $U_{2-3}=430$; $p=0,778$ $U_{1-2}=371$; $p=0,248$
ИМТ до беременности, кг/м ²	24,7 (21,1–30,5)	24,8 (22,2–27,8)	23,3 (21,3–29,3)	$U_{1-3}=419$; $p=0,652$ $U_{2-3}=415$; $p=0,767$ $U_{1-2}=428$; $p=0,927$
Прибавка массы тела за беременность, кг	10 (7–15)	10 (6–14)	12 (8–14)	$U_{1-3}=422$; $p=0,689$ $U_{2-3}=397$; $p=0,437$ $U_{1-2}=425$; $p=0,722$
Астенический тип телосложения (ИМТ < 18,5 кг/м ²)	4 (13,3 %)	2 (6,9 %)	0	$\chi^2_{1-3}=4,29$; $p=0,038$ $\chi^2_{2-3}=2,14$; $p=0,143$ $\chi^2_{1-2}=0,67$; $p=0,413$
Срок беременности при родоразрешении, дни:				
– первое кесарево сечение	271 (266–279)	271 (268–278)	280 (273–283)	$U_{1-3}=267$; $p=0,007$ $U_{2-3}=269$; $p=0,007$ $U_{1-2}=448$; $p=0,982$
– второе кесарево сечение	270 (268–273)	270 (261–274)	273 (270–275)	$U_{1-3}=308$; $p=0,037$ $U_{2-3}=302$; $p=0,029$ $U_{1-2}=442$; $p=0,917$
Интергенетический интервал < 2 и > 5 лет	23 (76,7 %)	12 (40,0 %)	10 (33,3 %)	$\chi^2_{1-3}=11,38$; $p < 0,001$ $\chi^2_{2-3}=0,29$; $p=0,592$ $\chi^2_{1-2}=8,30$; $p=0,004$
Масса тела новорожденного, г	3315 (3 040–3 630)	3220 (2 940–3 520)	3395 (3 115–3 730)	$U_{1-3}=423$; $p=0,700$ $U_{2-3}=351$; $p=0,147$ $U_{1-2}=368$; $p=0,231$
Длина тела новорожденного, см	52 (50–53)	52 (50–53)	53 (51–54)	$U_{1-3}=395$; $p=0,424$ $U_{2-3}=357$; $p=0,171$ $U_{1-2}=412$; $p=0,579$
Число новорожденных, переведенных на 2 этап выхаживания	5 (16,7 %)	10 (33,3 %)	2 (6,7 %)	$\chi^2_{1-3}=1,46$; $p=0,227$ $\chi^2_{2-3}=6,67$; $p=0,009$ $\chi^2_{1-2}=2,22$; $p=0,136$

ционное отделение в связи с выявленной инфекцией, специфичной для перинатального периода и рождением ребенка от матери с COVID-19; трое новорожденных – в педиатрическое отделение, в связи с выявленным врожденным пороком сердца.

При анализе акушерских и перинатальных осложнений в течение беременности в группах исследования (Табл. 2) было выявлено, что удельный вес беременных женщин с гестационным сахарным диабетом класса A_{0-1} (далее – ГСД, класс A_{0-1}), рецидивирующим кольпитом в 1,5 и 6,1 раза соответственно чаще регистрировался в группе 1, ($p<0,05$).

Также следует отметить, что статистически значимо чаще у беременных женщин в группе 1 регистрировался симптом болезненности при пальпации передней брюшной стенки в области предполагаемой проекции рубца матки по сравнению с женщинами группы 3, ($p=0,022$).

Выявление 4 и более признаков фенотипических нарушений соединительной ткани (внешних и/или висцеральных) у беременных женщин (Табл. 3) свидетельствует о повышенном риске формирования несостоятельности послеоперационного рубца матки, ($p<0,001$), в то время, как наличие 2 и менее признаков – не влияют на его формирование ($p<0,001$).

Женщины с 3 признаками фенотипических нарушений соединительной ткани составляют группу среднего риска по формированию несостоятельности послеоперационного рубца матки.

По результатам инструментального обследования беременных женщин в группах исследования были выявлены ультразвуковые критерии несостоятельности послеоперационного рубца матки: толщина миометрия в средней трети нижнего сегмента матки (да-

лее – средней трети HCM) 2,3 мм и менее с гиперэхогенными участками или нишами, аваскулярный HCM при цветовом доплеровском картировании (далее – ЦДК), жесткий или смешанный тип эластографии, длина сомкнутой части шейки матки (далее – ш/м) – 41 мм и более, ($p<0,05$).

Следует отметить, что толщина миометрия в средней трети HCM менее 2 мм статистически значимо чаще регистрировалась в группе 1 (5 (16,7%) случаев) по сравнению с группой 3, ($p<0,019$). Из них в 3 (60%) случаях интраоперационно это соответствовало неравномерному истончению миометрия с отсутствующими участками в области рубца в HCM.

Таким образом, толщину миометрия в средней трети HCM менее 2 мм по данным УЗИ в сроке беременности 37 недель и более можно рассматривать как противопоказание для влагалищных родов у женщин с рубцом матки, ввиду высокого риска разрыва матки по рубцу в родах (Табл. 4).

При клинико-морфологической оценке послеоперационного рубца на коже у женщин в группах исследования патологический тип рубца (гипертрофический/келоидный) был выявлен в группе 1 в 26 (86,6%) случаях, в группе 2 – в 19 (63,4%) случаях, в группе 3 – в 3 (10,0%) случаях. Удельный вес беременных женщин с гипертрофическим типом рубца на коже статистически значимо выше был в группах 1 и 2 по сравнению с группой 3, ($p<0,001$).

Женщины с шириной послеоперационного рубца на коже 7 мм и более и с наличием 11 баллов по оценке с использованием Манчестерской шкалы относятся к группе риска по несостоятельности послеоперационного рубца матки при последующих беременностях, ($p<0,001$) (Табл. 5).

Таблица 2. Характеристика течения настоящей беременности у женщин с послеоперационным рубцом матки в группах исследования, абс. число (%)

Показатели	1 группа n=30	2 группа n=30	3 группа n=30	Статистическая значимость результатов
Острые респираторные инфекции верхних дыхательных путей	12 (40,0 %)	12 (40,0 %)	14 (46,7 %)	$\chi^2_{1-3}=0,27$; $p=0,602$ $\chi^2_{2-3}=0,27$; $p=0,602$ $\chi^2_{1-2}=0,00$; $p=1,000$
Угроза прерывания беременности	8 (%)	10 (%)	5 (%)	$\chi^2_{1-3}=0,88$; $p=0,347$ $\chi^2_{2-3}=2,22$; $p=0,136$ $\chi^2_{1-2}=0,32$; $p=0,573$
ГСД, класс A_{0-1}	6 (20,0 %)	1 (3,3 %)	4 (13,3 %)	$\chi^2_{1-3}=0,48$; $p=0,488$ $\chi^2_{2-3}=1,96$; $p=0,161$ $\chi^2_{1-2}=4,04$; $p=0,044$
Хроническая гипоксия плода	1 (3,3 %)	5 (16,7 %)	2 (6,7 %)	$\chi^2_{1-3}=0,35$; $p=0,553$ $\chi^2_{2-3}=1,46$; $p=0,227$ $\chi^2_{1-2}=2,96$; $p=0,085$
Рецидивирующий кольпит	6 (20,0 %)	2 (6,7 %)	1 (3,3 %)	$\chi^2_{1-3}=4,04$; $p=0,044$ $\chi^2_{2-3}=0,35$; $p=0,553$ $\chi^2_{1-2}=2,31$; $p=0,128$
Болезненность при пальпации в области проекции рубца матки	7 (23,3 %)	5 (16,7 %)	1 (3,3 %)	$\chi^2_{1-3}=5,19$; $p=0,022$ $\chi^2_{2-3}=2,96$; $p=0,085$ $\chi^2_{1-2}=0,42$; $p=0,518$

Таблица 3. Фенотипические признаки нарушений соединительной ткани у беременных женщин с послеоперационным рубцом матки, абс. число (%)

Количество фенотипических признаков	Клинические группы			Статистическая значимость результатов
	1 n=30	2 n=30	3 n=30	
нет	0	0	4 (13,3 %)	$\chi^2_{1-3}=4,29$; $p=0,038$ $\chi^2_{2-3}=4,29$; $p=0,038$
1	0	0	13 (43,3 %)	$\chi^2_{1-3}=16,60$; $p<0,001$ $\chi^2_{2-3}=16,60$; $p<0,001$
2	0	0	10 (33,3 %)	$\chi^2_{1-3}=12,00$; $p<0,001$ $\chi^2_{2-3}=12,00$; $p<0,001$
3	0	7 (23,3 %)	3 (10,0 %)	$\chi^2_{1-3}=3,16$; $p=0,075$ $\chi^2_{2-3}=1,92$; $p=0,165$ $\chi^2_{1-2}=7,92$; $p=0,004$
4	0	15 (50,0 %)	0	$\chi^2_{1-2}=20,00$; $p<0,001$ $\chi^2_{2-3}=20,00$; $p<0,001$
5	0	8 (26,7 %)	0	$\chi^2_{1-2}=9,23$; $p=0,002$ $\chi^2_{2-3}=9,23$; $p=0,002$
6	24 (80,0 %)	0	0	$\chi^2_{1-3}=40,00$; $p<0,001$ $\chi^2_{1-2}=40,00$; $p<0,001$
> 6	6 (20,0 %)	0	0	$\chi^2_{1-3}=6,67$; $p=0,009$ $\chi^2_{1-2}=6,67$; $p=0,009$

По результатам исследования была выявлена корреляционная связь толщины миометрия в средней трети HCM по данным УЗИ у беременных женщин с послеоперационным рубцом матки с балльной оценкой послеоперационного рубца на коже по Манчестерской шкале ($R=-0,270$). Выявленная отрицательная корреляционная связь свидетельствует о том, что толщина миометрия в области послеоперационного рубца в средней трети HCM уменьшается с увеличением ширины послеоперационного рубца на коже или балльной оценки по Манчестерской шкале.

Таким образом, в случае выявления патологического типа рубца на коже после предыдущего кесарева сечения (гипертрофический/келоидный) у женщин диагностируется несостоятельность послеоперационного рубца в HCM (Рис. 1).

Заключение

В результате проведенного исследования определено, что к группе высокого риска формирования несостоятельности послеоперационного рубца матки во время беременности могут быть отнесены женщины с астеническим типом телосложения и наличием 4 и более признаков фенотипических нарушений соединительной ткани ($p<0,001$), а также женщины с осложненным течением настоящей беременности (ГСД, класс A_{0-1} , рецидивирующий кольпит ($p=0,044$).

и интергенетическим интервалом менее 2 или более 5 лет ($p<0,001$)).

Ультразвуковыми критериями несостоятельности послеоперационного рубца матки по данным выполненного исследования определена толщина миометрия в средней трети HCM $\leq 2,3$ мм с гиперэхогенными участками или нишами, аваскулярный HCM, длина сомкнутой части ш/м ≥ 41 мм; жесткий или смешанный тип эластографии, ($p<0,05$).

Критериями несостоятельности послеоперационного рубца на коже явилась его ширина ≥ 7 мм с оценкой по Манчестерской шкале ≥ 11 баллов, ($p<0,001$).

Таким образом, выбор метода родоразрешения у женщин с послеоперационным рубцом матки определяется особенностями течения беременности, наличием признаков фенотипических нарушений соединительной ткани и степенью их проявления.

Список литературы

1. World Health Organization Human Reproduction Programme, 10 April 2015. WHO Statement on caesarean section rates. *Reprod. Health Matters*. 2015; 23 (45): 149–50.
2. Сафаров, А., Агабабян, Л., Зокиров, Ф., Насирова, З, Умаров, З, & Камолов, А. Ведение беременности и родов у женщин с рубцом на матке. *Журнал вестник врача*, 2011: 1 (3), 100– 108.
3. Mosca M., Tani C., Vagnani S., Bombardieri S. The diagnosis

- and classification of undifferentiated connective tissue diseases// J. Autoimmun. 2014. Vol. 48–49. P. 50–52.
4. National recommendations of the Russian Scientific Medical Society of Therapists for the diagnosis, treatment and rehabilitation of patients with connective tissue

- dysplasia, 2018.
5. Национальные клинические рекомендации «Диагностика и лечение наследственных и мультифакторных нарушений соединительной ткани, Минск, 2014.

Таблица 4. Показатели инструментального обследования у женщин в исследуемых группах, Me (Q25–Q75) или абс. число (%)

Показатели	Клинические группы			Статистическая значимость результатов
	1 n=30	2 n=30	3 n=30	
Толщина миометрия в средней трети HCM	2,3 (2,1–2,9)	2,4 (2,1–2,9)	3,1 (2,8–3,4)	$U_{1-3}=178; p<0,001$ $U_{2-3}=205; p<0,001$ $U_{1-2}=409; p=0,554$
Толщина миометрия в средней трети HCM < 2 мм	5 (16,7 %)	3 (10,0 %)	0	$\chi^2_{1-3}=5,45; p=0,019$ $\chi^2_{2-3}=3,16; p=0,075$ $\chi^2_{1-2}=0,58; p=0,447$
Эхогенность HCM:				
– однородный	7 (23,3 %)	14 (46,7 %)	26 (86,7 %)	$\chi^2_{1-3}=24,31; p<0,001$ $\chi^2_{2-3}=10,80; p=0,001$ $\chi^2_{1-2}=3,59; p=0,058$
– наличие гипоехогенных участков	3 (10,0 %)	7 (23,3 %)	2 (6,7 %)	$\chi^2_{1-3}=0,22; p=0,640$ $\chi^2_{2-3}=3,27; p=0,070$ $\chi^2_{1-2}=1,92; p=0,165$
– наличие гиперэхогенных участков	16 (53,3 %)	8 (26,7 %)	2 (6,7 %)	$\chi^2_{1-3}=15,56; p<0,001$ $\chi^2_{2-3}=4,32; p=0,037$ $\chi^2_{1-2}=4,44; p=0,035$
– ниши	4 (13,3 %)	1 (3,7 %)	0	$\chi^2_{1-3}=4,29; p=0,038$ $\chi^2_{2-3}=1,02; p=0,313$ $\chi^2_{1-2}=1,96; p=0,161$
Васкуляризация HCM (ЦДК):				
– умеренная	2 (6,7 %)	3 (10,0 %)	16 (53,3 %)	$\chi^2_{1-3}=15,56; p<0,001$ $\chi^2_{2-3}=13,02; p<0,001$ $\chi^2_{1-2}=0,22; p=0,640$
– слабая	10 (33,3 %)	13 (43,3 %)	8 (26,7 %)	$\chi^2_{1-3}=0,52; p=0,470$ $\chi^2_{2-3}=1,83; p=0,176$ $\chi^2_{1-2}=0,63; p=0,425$
– отсутствует	18 (60,0 %)	14 (46,7 %)	6 (20,0 %)	$\chi^2_{1-3}=10,00; p=0,001$ $\chi^2_{2-3}=4,80; p=0,028$ $\chi^2_{1-2}=1,07; p=0,300$
Длина сомкнутой части ш/м, мм	41 (38–42)	38 (36–40)	35 (32–38)	$U_{1-3}=171; p<0,001$ $U_{2-3}=260; p=0,005$ $U_{1-2}=293; p=0,021$
Тип эластографии:				
– мягкий	0	3 (10 %)	21 (70,0 %)	$\chi^2_{1-3}=32,31; p<0,001$ $\chi^2_{2-3}=22,50; p<0,001$ $\chi^2_{1-2}=3,16; p=0,075$
– жесткий	17 (56,7 %)	9 (30,0 %)	0	$\chi^2_{1-3}=23,72; p<0,001$ $\chi^2_{2-3}=10,59; p<0,001$ $\chi^2_{1-2}=4,34; p=0,037$
– смешанный	13 (43,3 %)	18 (60,0 %)	9 (30,0 %)	$\chi^2_{1-3}=1,15; p=0,283$ $\chi^2_{2-3}=5,45; p=0,019$ $\chi^2_{1-2}=1,67; p=0,196$

Таблица 5. Показатели состояния послеоперационного рубца на коже у женщин в исследуемых группах, Ме (Q25–Q75) или абс. число (%)

Показатели	Клинические группы			Статистическая значимость результатов
	1 n=30	2 n=30	3 n=30	
Типы рубца на коже:				
– нормотрофический	4 (13,3 %)	11 (36,7 %)	27 (90,0 %)	$\chi^2_{1-3}=35,31; p<0,001$ $\chi^2_{2-3}=18,37; p<0,001$ $\chi^2_{1-2}=4,36; p=0,036$
– гипертрофический	22 (73,3 %)	17 (56,7 %)	3 (10,0 %)	$\chi^2_{1-3}=24,75; p<0,001$ $\chi^2_{2-3}=14,70; p<0,001$ $\chi^2_{1-2}=1,83; p=0,176$
– келоидный	4 (13,3 %)	2 (6,7 %)	0	$\chi^2_{1-3}=4,29; p=0,038$ $\chi^2_{2-3}=2,07; p=0,150$ $\chi^2_{1-2}=0,74; p=0,389$
Манчестерская шкала, баллы	11 (9–14)	8 (7–10)	7 (5–9)	$U_{1-3}=167; p<0,001$ $U_{2-3}=338; p=0,100$ $U_{1-2}=249; p=0,003$
Ширина рубца на коже после предыдущего кесарева сечения, мм	7 (5–8)	4 (4–6)	4 (3–5)	$U_{1-3}=198; p<0,001$ $U_{2-3}=371; p=0,248$ $U_{1-2}=239; p=0,001$

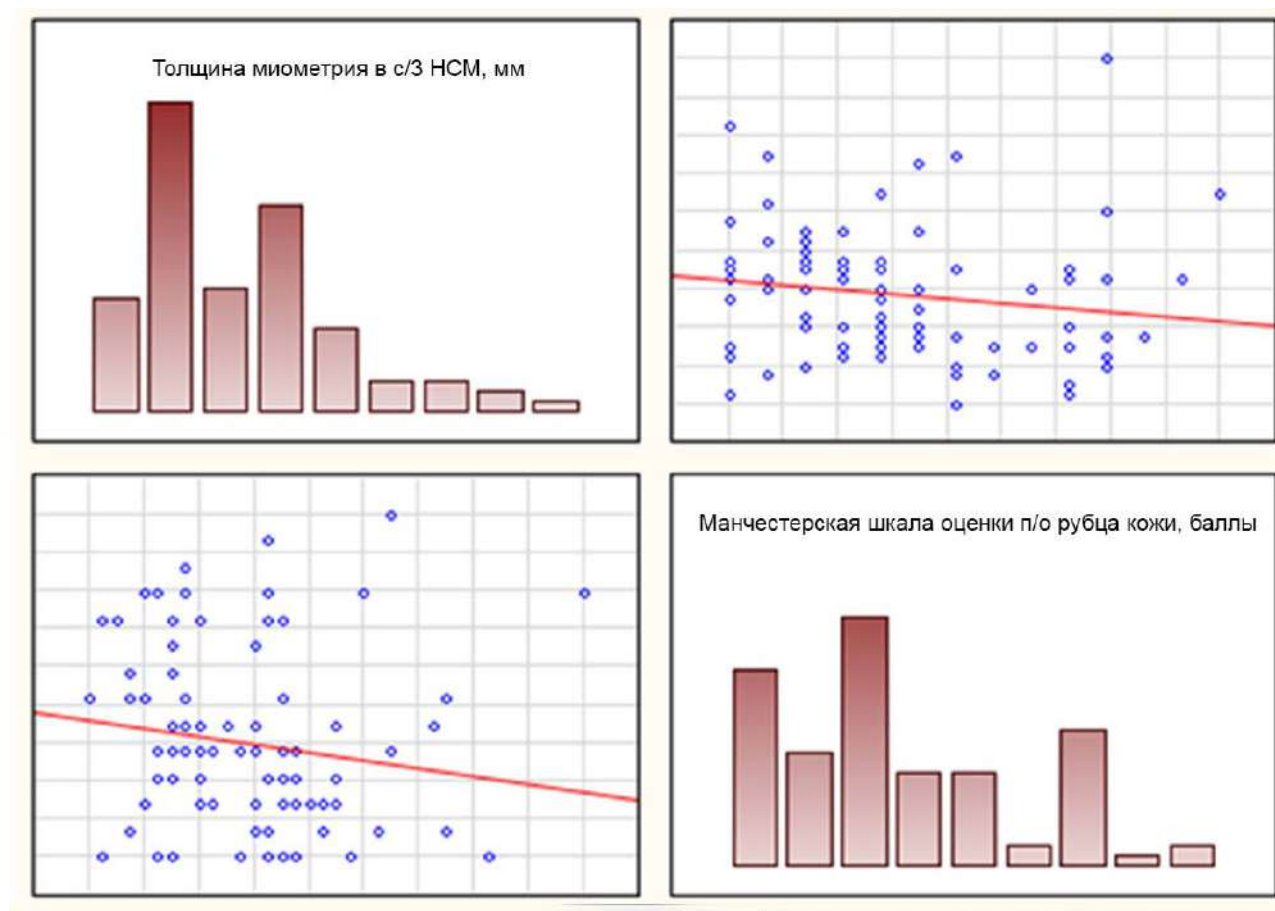


Рисунок 1. Корреляционная связь толщины миометрия HCM с послеоперационным рубцом на коже (Манчестерская шкала)

ЗАКОНОМЕРНОСТИ И ОСОБЕННОСТИ ФОРМИРОВАНИЯ МАТЕРИНСКО-ФЕТАЛЬНОЙ ПРИВЯЗАННОСТИ

О. Г. Дражина, В. А. Прилуцкая, А. А. Старовойтова

УО «Белорусский государственный медицинский университет»

Резюме

Цель исследования – проанализировать особенности и закономерности формирования материнско-фетальной привязанности (МФП) с учетом медико-социальных факторов риска.

Материалы и методы. Обследовано 205 пациенток: группа 1 – 118 беременных отделения вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ), группа 2 – 67 женщин отделения патологии беременности, группа 3 – 20 беременных из женской консультации. Дополнительно выделены две группы: 107 женщин с высшим образованием (группа В) и 86 со средним или средним специальным образованием (группа С). Возраст беременных женщин составил 33 (29–36) года. Для изучения МФП было проведено анкетирование женщин в родильном доме с использованием опросника «Шкала антенатальной материнской привязанности».

Результаты. Установлены статистически значимые различия одного из ведущих компонентов МФП «качество привязанности» с учетом особенностей наступления и течения беременности. Общий показатель МФП был ниже в группе женщин, беременность которых наступила с помощью ВРТ ($H=7,16$, $p=0,028$; $z_{1-2}=2,66$, $p=0,023$). Компоненты антенатальной привязанности коррелировали со сроком гестации, сила корреляционных взаимосвязей была несколько выше в группе женщин, беременность которых наступила с помощью вспомогательных репродуктивных технологий. Статистически значимых различий когнитивного, эмоционального и поведенческого компонентов привязанности у беременных женщин с различным образовательным статусом не установлено. У женщин со средним образованием выявлены корреляционные взаимосвязи средней силы между сроком гестации и когнитивным компонентом ($r_s=0,57$, $p=0,001$), показателем интенсивности МФП ($r_s=0,55$, $p=0,010$).

Заключение. Анкетирование и оценка степени пренатальной привязанности матери к ребенку могут рассматриваться как способ акцентирования внимания медицинских работников и беременных на важности осознанного материнства и дополнительный вид психологической поддержки и гуманизации оказания медицинской помощи в перинатологии.

Ключевые слова: материнско-фетальная привязанность, беременность, возраст, образование, вспомогательные репродуктивные технологии, анкетирование.

REGULARITIES AND PECULIARITIES OF MATERNAL-FETAL ATTACHMENT FORMATION

O. G. Drajina, V. A. Prilutskaya, A. A. Starovoitava

Educational Institution "Belarusian State Medical University"

Abstract

The aim of the study was to analyze the features and regularities of maternal-fetal attachment (MFA) formation taking into account medical and social risk factors.

Materials and methods. 205 patients were examined: group 1 – 118 pregnant women from the department of assisted reproductive technologies (ART), group 2 – 67 women from the department of pregnancy pathology, group 3 – 20 pregnant women from the antenatal clinic. Additionally, two groups were allocated: 107 women with higher education (group B) and 86 with secondary or specialized secondary education (group C). The age of the pregnant women was 33 (29–36) years. To study MFA, women in the maternity hospital were surveyed using the questionnaire "Antenatal Maternal Attachment Scale".

Results. Statistically significant differences of one of the leading components of MFA "quality of attachment" were found taking into account the peculiarities of the onset and course of pregnancy. The overall MFA score was lower in the group of women whose pregnancy was achieved by ART ($H=7.16$, $p=0.028$; $z_{1-2}=2.66$, $p=0.023$). The components of antenatal attachment correlated with gestational age; the strength of correlations was slightly higher in the group of women whose pregnancy was assisted by assisted reproductive technologies ($H=7.16$, $p=0.028$; $z_{1-2}=2.66$, $p=0.022$).

Statistically significant differences in cognitive, emotional and behavioral components of attachment in pregnant women with different educational status were not found. In women with secondary education, correlations of medium strength between gestational age and cognitive component ($r_s=0.57$, $p=0.001$), MFA intensity index ($r_s=0.55$, $p=0.010$) were found.

Conclusion. Questionnaire and assessment of the degree of prenatal attachment of mother to child can be considered as a way to emphasize the importance of conscious motherhood to medical workers and pregnant women and an additional type of psychological support and humanization of medical care in perinatology.

Key words: maternal-fetal attachment, pregnancy, age, education, assisted reproductive technologies, questionnaire.

Связь между матерью и ее будущим ребенком начинается еще во время беременности. Согласно теории привязанности Дж. Боулби надежные и теплые эмоциональные отношения с матерью являются фундаментом, на котором строятся личные взаимоотношения человека на протяжении всей жизни. Привязанность женщины к ребенку формируется благодаря доминанте, в основе которой во время вынашивания беременности лежит гестационная доминанта, переходящая в последующем в родовую у роженицы и лактационную у родильницы [1].

Рядом авторов было описано и сформулировано понятие пренатальной или антенатальной привязанности как феномена формирования привязанности родителя к будущему ребенку еще во время беременности. M.S. Cranley впервые детально изучил данный феномен [2, 3]. Антенатальную привязанность изучали и предложили видение ее структуры Condon J.T. и Corkindale C., Doan H. M. и Zimmerman A., Muller M. E., Schwerdtfeger K. L. и Goff B.S.N., Shieh C., Kravitz M., Wang H. H. и другие авторы [4–9, 12, 18, 22, 23]. Нарушения и проблемы формирования привязанности к ребенку в период гестации были отражены в работе К. Бриш [10]. Более сильная привязанность матери была определена M.S. Cranley «степенью, в которой женщины участвуют в поведении, которое представляет собой принадлежность и взаимодействие со своим будущим ребенком» [3]. Это проявляется изменением поведения матери по отношению к своему здоровью во время беременности, что помогает сохранить пренатальное здоровье, улучшить неонатальные исходы, способствовать гармоничному развитию ребенка в последующем [2, 3, 15, 22, 27, 28].

Выделяются когнитивный, эмоциональный и поведенческий компоненты привязанности женщины во время беременности [11, 12]. Отношение к плоду, представления и фантазии о нем составляют когнитивную часть. Эмпатическая связь с плодом, эмоции во время периода вынашивания и ожидаемого материнства составляют эмоциональную составляющую. Ответная реакция на движения плода, попытки взаимодействовать с ним, заботиться о своем здоровье во время беременности с позиций здоровья растущего организма, готовиться к появлению малыша, в том числе в доме, являются поведенческим компонентом привязанности [12, 13, 29].

Доказано, что ребенок еще до рождения может «чувствовать» физические и психологические изменения материнского организма, а также отвечать реакцией в виде изменений сердцебиения, количества и качества шевелений. Значение материнской привязанности в дальнейшем развитии ребенка подчеркивает большинство исследователей детско-родительских отношений. От того, как именно складываются эти отношения, можно говорить о «качестве привязанности», которая формируется по надежному и не надежному типу. Формирование привязанности по надежному типу обеспечивает целый ряд материнских свойств. Зарубежные и отечественные исследо-

вания психологии привязанности указывают на такие из них, как отзывчивость и чувствительность матери к сигналам младенца, принятие ребенка отдельной личностью, желание реагировать на эмоциональном уровне, предсказуемость реакций женщины, ее эмоциональная вовлеченность во взаимодействие с плодом, психологическая доступность. При этом качество привязанности зависит от мотивационного аспекта беременности.

Женщина ориентирована воспринимать ребенка как продолжение своего собственного тела. Большое значение имеет то, как мать принимает саму себя. Важно, что принятие женщиной себя формирует устойчивую и адекватную привязанность младенца. Неприятие себя матерью способно породить отсутствие привязанности к ребенку, а последующее неприятие ребенком себя – своеобразный зеркальный процесс.

Немаловажное значение имеет естественность наступления беременности – без сложностей и тревог для будущих родителей. В настоящее время врачи-специалисты все чаще сталкиваются с бесплодием, для преодоления которого применяют вспомогательные репродуктивные технологии (ВРТ): внутриматочная инсеминация спермой мужа или донора, экстракорпоральное оплодотворение (ЭКО) с использованием своих или донорских половых клеток. Поэтому формирование материнско-фетальной привязанности на фоне разных видов ВРТ и обстоятельств, приведших к их использованию, находятся под вниманием исследователей [17, 21, 22, 23, 25, 29].

Различные исследователи описывали особенности вынашивания желанных и нежеланных беременностей. Это желание безусловно играет большую роль в правильном формировании привязанности женщины к новорожденному и ребенка к матери в последующем. При желанной беременности все реакции в диаде мать-дитя рассматриваются как естественные. Ощущения шевеления, растущие со сроком гестации, из смутных протопатических формируются в конкретные эпикритические. Чувственность женщины принимает амбивалентную эмоциональную окраску. При нежелательной беременности отмечается эмоциональная поляризованность чувственных проявлений у женщины. Они могут иметь негативный и депрессивный характер или проявляться эмоциональной невключенностью женщины в виде безразличия или эйфории [13, 14, 15, 16]. Шведские исследователи доказали, что беременные по-разному реагируют на шевеления плода во II и III триместре. Ими описаны различные характеристики шевелений плода: интенсивность, продолжительность, характер. А также выявлена достоверная прямая связь между чувствительностью женщин к движениям плода и этими показателями. Пренатальная привязанность представляет процесс формирования потенциальных материнских качеств, раскрывающихся после рождения ребенка. Исследователи отмечают, что формирование глубокой антенатальной привязанности может защитить в позд-

нем гестационном сроке беременную и родильницу от депрессии [13, 24].

Первая группа беременных избегает разговоров о будущем ребенке, эмоционально не реагирует на его движения, не меняет образ жизни в гравидарный период. Психологический статус плода в таких ситуациях может не трансформироваться в статус «ребенок», свое состояние женщина и в III триместре описывает как «беременность», но не «будущее материнство». Если исключить случаи очевидной нежеланности беременности, то причин такого поведения может быть несколько. Оно характерно для пациенток, у которых был опыт потерь, нет детей, беременность наступила после длительного бесплодия, неудачных и неоднократных попыток ВРТ. Беременная чаще неосознанно пытается оградить себя от новой привязанности вследствие утраты беременности или гибели ребенка. Она не хочет взаимодействовать с ним, не мечтает о будущем, живет сегодняшним днем, говорит, что «будем радоваться, когда родится». Психологическая помощь способствует завершению прошлого опыта потери, проработке страха, позволяет эмоционально раскрыться для контакта с будущим ребенком. Такими же внешними проявлениями обладают и пациентки, ведущие активный образ жизни, работающие до самых родов. Они посещают бассейн, йогу для беременных, однако в их переживаниях отсутствует ребенок как индивид. Все, что происходит, для них по-прежнему «беременность», а не будущее материнство.

Вторая группа пациенток, требующая внимания врачей-гинекологов и психологов, представляет своего ребенка как вредного и непослушного. Беременная описывает неприятные шевеления ребенка. Реакция на движения плода будущей матери с негативными нотками, попытками успокоить строптивого, чтобы «ее не тревожил». Такая реакция может быть при нежеланной беременности от ощущения того, что тело странным образом теперь женщине не принадлежит, и многое, что с ней происходит, выходит за рамки ее контроля, не соотносится с ее личными желаниями и интересами. Оказание помощи в такой ситуации чаще всего направлено на принятие будущего ребенка и своих телесных изменений, осознание и проработку противоречивых чувств, возможно, личных страхов и тревог, связанных с организацией жизни после родов.

Третью группу составляют женщины с отношением к будущему ребенку как к «партнеру», «соратнику», с которым мать «договаривается» о благополучных родах в срок. Плод будет представляться как целеустремленная, самостоятельная, независимая личность. Наблюдается эйфория матери в описании плода и взаимодействиях с ним. Психологически это может быть связано с восприятием женщиной младенца, который может сам справляться с трудностями. Он в этой ситуации несет ответственность за течение беременности, сообщает матери о своем состоянии, может причинять беспокойство движениями, «мешать маме спать», способен «услышать» ее просьбу родиться в определенный день.

С учетом таких «отношений» есть путь, который позволяет влиять на поведение женщин во время беременности [17, 23, 25–28]. В успокоении, радости и при положительных эмоциях гипоталамическими структурами вырабатываются гормоны радости, они проникают через плацентарный барьер и непосредственно действуют на плод, вызывая усиление роста плода, спокойствие, возрастание уровня сенсорного восприятия. Неблагоприятное воздействие внешней среды, заболеваний и нездорового образа жизни матери могут привести к фетоплацентарной недостаточности, что отражается на дальнейшем росте и развитии ребенка. Ряд работ указывает, что сильная привязанность матери к плоду обеспечивает высокую вероятность прекращения курения во время беременности [26, 28]. И разъяснительная работа медицинского работника для увеличения МФП может изменить родительское поведение матери, устранить тератогенное антенатальное воздействие курения и парения. Изначально неблагоприятные медико-социальные условия, их ухудшение, постоянные конфликты, неудовлетворенность и неуверенность во время вынашивания ребенка могут приводить к неприятию или неадекватному отношению женщины к ребенку [16, 17, 19].

Модифицирующая роль МФП представляет собой резерв, способный разорвать цепь неблагоприятных воздействий и последствий на формирующийся организм. Зная уровень привязанности, можно влиять на модифицируемые факторы риска. Например, более глубокая пренатальная привязанность может защитить женщину от депрессивных симптомов на поздних сроках беременности и в послеродовом периоде [13, 24, 27, 28].

Беременность – это «история отношений» с будущим ребенком, мечты и ожидания, связанные с ним. Однако отношения привязанности не являются жестко фиксированными и статичными. Как и любые отношения, они развиваются, усложняются и уточняются [19, 20, 21, 23]. Методика И. В. Добрякова «Тест отношений беременной» и вопросная методика Г. Г. Филипповой «Отношение беременной к шевелению ребенка» чаще используются в отечественных научных исследованиях в медицинской психологии и перинатологии [10, 12, 19].

Разработанные и модифицированные опросники J. T. Condon для диагностики родительской привязанности, в которых детализировались мысли и чувства матери, а также вопросы привязанности отца к неродившемуся ребенку, были представлены в виде шкал определения пренатальной привязанности будущих матерей «Maternal antenatal attachment scale» (MAAS) и отцов «Paternal antenatal attachment scale» (PAAS) [11, 20]. Эти шкалы являются анкетами, предназначенными для оценки субъективного чувства привязанности отдельно матери и отца к своему будущему ребенку. Благодаря шкале оцениваются качество и интенсивность привязанности, отсутствие враждебности и удовольствие от взаимодействия. Методика пренатальной

привязанности «Maternal antenatal attachment scale» (MAAS) учитывает практически все компоненты материнско-фетальных отношений. Она разработана в 1993 году для оценки привязанности матери к ребенку в период беременности и первоначально состояла из 27 вопросов, но после статистической проверки автором методики было оставлено 19 вопросов. В качестве оценочной шкалы использована частота проявлений той или иной формы контакта с определением когнитивного, эмоционального и поведенческого компонентов у матери. Вопросы анкеты учитывают эмоциональное состояние матери, чувства по отношению к будущему ребенку, их частоту и силу. От того, насколько спокойно и уверенно либо тревожно и раздраженно ощущают себя анкетиремые, будут зависеть ответы и оценка привязанности. Данные исследований показывают, что тревожность и депрессивность мамы после родов связаны обратным образом со всеми характеристиками привязанности за исключением удовольствия от взаимодействия, которое коррелирует с личностной тревожностью [12, 19]. В последующем повышенная тревожность и депрессивность матери ребенка снижают ее чувствительность к его сигналам и качество их взаимодействия.

Привязанность матери к плоду является самым сильным стимулом для улучшения пренатального состояния здоровья матери с наилучшей конечной эффективностью [29]. ФМП содержит в себе импульс, который может видоизменить последовательность ряда трансформировавшихся в последнее время ценностей в вопросах семьи и деторождения, неблагоприятных воздействий на здоровье матери, оптимизировать условия для последующего развития плода и ребенка [18, 27, 28]. Сегодня как никогда остро встают вопросы осознанного принятия решений, заботы о здоровом потомстве с позиции родительской ответственности, а не учет только личных «желаний» женщины.

Цель исследования – проанализировать особенности и закономерности формирования материнско-фетальной привязанности с учетом медико-социальных факторов риска.

Материал и методы исследования

На клинической базе Белорусского государственного медицинского университета в учреждении здравоохранения «Городской клинический родильный дом №2» г. Минска проведено анкетирование 205 беременных. Беременность у всех женщин была желанной. Анкеты участниц разделены на три группы в соответствии с особенностями наблюдения и течения беременности. Группу 1 (Гр1) составили 118 будущих матерей, беременность которых наступила с помощью вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ), находящихся под наблюдением в отделе репродуктивного здоровья, группу 2 (Гр2) – 67 женщин, получавших лечение в отделении патологии беременности, группу 3 (Гр3) – 20 беременных, наблюдавшихся в женской консультации № 26 Минска, группа сравнения. Возраст беременных женщин составил 33 года (минимум 20 лет, максимум 43 года). Полученные нами данные представлены в **таблице 1**.

Критерии включения в исследование: наличие задокументированной беременности, отсутствие отказа женщины от использования данных в исследовании. Критерии исключения: наличие у беременной женщины сопутствующей соматической патологии в стадии декомпенсации, онкологических заболеваний, употребление психоактивных веществ; наличие диагностированной пренатально хромосомной патологии, генетических заболеваний у плода. Во всех случаях получено письменное информированное согласие женщин.

Аntenатальная привязанность матери к ребенку была оценена с помощью методики «Maternal antenatal attachment scale» (MAAS). Опросник содержит 19 утверждений, отражающих мысли и чувства беременной женщины по отношению к своему будущему ребенку, что позволяет оценить два ведущих компонента материнско-фетальной привязанности: «качество» и «интенсивность». «Качество» отражает характеристику настроения будущих матерей, таких как близость, дистанцирование, нежность, раздражение, положительное или отрицательное отношение. «Интенсивность» характеризует время, в течение которого женщина

Таблица 1. Характеристика беременных женщин исследуемых групп, Me (Q1–Q3)

Исследуемые показатели	Обследуемые беременные женщины				Статистическая значимость различий
	Все, n=205	Группа 1, n=118	Группа 2, n=67	Группа 3, n=20	
Возраст беременных, лет	33 (29–36)	34 (31–37)	29 (25–34)	30 (25–34)	H=35,96, p<0,001 z ₁₋₂ =5,4, p<0,001 z ₁₋₃ =3,78, p<0,001
Гестационный срок, недель	30 (16–36)	20 (11–30)	34 (30–39)	33 (30–35)	H=46,21, p<0,001 z ₁₋₂ =6,44, p<0,001 z ₁₋₃ =3,75, p<0,001
Беременность по счету	1 (1–2)	1 (1–2)	2 (1–2)	1 (1–2)	H=7,90, p=0,019 z ₁₋₂ =2,43, p=0,045

думает о будущем ребенке, разговаривает с ним, видит сны о нем, тактильно взаимодействует. Опросник заполнялся женщинами, каждый из 19 вопросов оценивался по 5-балльной шкале Лайкерта (*англ. Likert scale*). Респондент выражала свое согласие или несогласие с каждым из предложенного набора суждений по пятибалльной шкале оценок (от «совершенно несогласна» (1 балл) до «полностью согласна» (5 баллов)).

Обработка полученных данных, их графическое представление выполнялись с использованием статистических пакетов Excel, Statistica 10.0. Нормальность распределения количественных признаков оценивалась на основании критериев Шапиро-Уилка, Колмогорова-Смирнова. С учетом распределения, отличного от нормального, данные представляли в виде медианы (Me), интерквартильного размаха (Q1–Q3). Для сравнения двух независимых выборок использовали непараметрический критерий Манна-Уитни (U). Для сравнения трех независимых выборок использовали непараметрический критерий Краскела-Уоллиса (H), при обнаружении статистически значимых различий проводили попарные сравнения средних рангов (z). Качественные показатели представлены в виде абсолютного значения и доли (абс. число (%)). Для анализа взаимосвязи двух признаков был выполнен корреляционный анализ по Спирмену с оценкой коэффициента корреляции (r_s). При оценке силы связи коэффициентов корреляции использовали шкалу

Чеддока. Различия между показателями считали значимыми при вероятности безошибочного прогноза не менее 95,5 % ($p < 0,05$).

Результаты и их обсуждение

С учетом дизайна исследования выявлено, что статистически значимо старше были беременные женщины, беременность которых наступила в результате ВРТ (табл. 1). Их возраст составил 34 (31–37) года, остальные группы были сопоставимы по данному параметру (группа 2 – 29 (25–34) лет, группа 3 – 30 (25–34) лет). У женщин с ВРТ медиана возраста была выше с учетом стажа бесплодия. В момент анкетирования на более раннем сроке находились женщины, беременность которых наступила в результате ВРТ – 20 (11–30) недель, что имело статистически значимые различия с аналогичным показателем беременных Гр2 и Гр3 (34 (30–39) и 33 (30–35) недель гестации соответственно) ($H=46,21$, $p < 0,001$; $z_{1-2}=6,44$, $p < 0,001$; $z_{1-3}=3,75$, $p < 0,001$). Данный факт отражает, что женщины после ВРТ традиционно нуждаются в более тщательном динамическом наблюдении и находятся под пристальным наблюдением врачей-специалистов на более ранних сроках беременности.

Результаты анкетирования беременных женщин исследуемых групп с учетом особенностей беременности по шкале МААС представлены в **таблице 2**.

Таблица 2. Результаты анкетирования беременных женщин исследуемых групп с учетом особенностей беременности по шкале МААС, Me (Q1–Q3)

Исследуемые показатели	Обследуемые беременные женщины				Различия, статистическая значимость
	Все, n=205	Группа 1, n=118	Группа 2, n=67	Группа 3, n=20	
Вопрос 1, баллы	4 (4–5)	4 (3–5)	4 (4–5)	4 (4–5)	$H=4,74$, $p=0,094$ $z_{1-2}=2,92$, $p=0,011$
Вопрос 2, баллы	3 (3–4)	3 (2–3)	3 (3–4)	3 (3–4)	$H=11,57$, $p=0,003$
Вопрос 3, баллы	5 (5–5)	5 (5–5)	5 (5–5)	5 (4–5)	$H=1,15$, $p=0,562$
Вопрос 4, баллы	4 (3–4)	4 (3–4)	4 (3–4)	4 (3–4)	$H=0,97$, $p=0,617$
Вопрос 5, баллы	3 (2–4)	3 (2–4)	3 (3–4)	4 (3–4)	$H=4,02$, $p=0,134$
Вопрос 6, баллы	5 (4–5)	5 (4–5)	5 (5–5)	5 (5–5)	$H=9,95$, $p=0,007$
Вопрос 7, баллы	4 (4–5)	4 (4–5)	4 (4–5)	4 (4–5)	$H=0,71$, $p=0,700$
Вопрос 8, баллы	2 (2–3)	2 (2–3)	3 (2–3)	3 (2–4)	$H=12,42$, $p=0,002$ $z_{1-2}=2,71$, $p=0,020$ $z_{1-3}=2,48$, $p=0,04$
Вопрос 9, баллы	5 (5–5)	5 (5–5)	5 (5–5)	5 (5–5)	$H=0,01$, $p=0,999$
Вопрос 10, баллы	4 (4–4)	4 (3–4)	4 (4–4)	4 (4–4)	$H=0,80$, $p=0,671$
Вопрос 11, баллы	5 (4–5)	5 (4–5)	5 (4–5)	5 (4–5)	$H=2,68$, $p=0,262$
Вопрос 12, баллы	5 (5–5)	5 (5–5)	5 (5–5)	5 (5–5)	$H=6,02$, $p=0,49$
Вопрос 13, баллы	4 (4–5)	4 (4–5)	5 (4–5)	4 (4–5)	$H=4,92$, $p=0,086$
Вопрос 14, баллы	4 (4–5)	4 (4–5)	4 (4–4)	4 (3–5)	$H=0,42$, $p=0,811$
Вопрос 15, баллы	5 (5–5)	5 (5–5)	5 (5–5)	5 (5–5)	$H=9,98$, $p=0,009$
Вопрос 16, баллы	5 (5–5)	5 (5–5)	5 (5–5)	5 (5–5)	$H=4,08$, $p=0,130$
Вопрос 17, баллы	2 (1–2)	1 (1–2)	2 (1–2)	2 (1–2)	$H=10,26$, $p=0,006$ $z_{1-2}=2,76$, $p=0,017$
Вопрос 18, баллы	5 (4–5)	5 (4–5)	5 (4–5)	5 (5–5)	$H=6,15$, $p=0,046$
Вопрос 19, баллы	5 (5–5)	5 (5–5)	5 (5–5)	5 (5–5)	$H=0,87$, $p=0,648$
Интенсивность (поведение) привязанности, баллы	51 (49–53)	51 (49–53)	51 (50–54)	51 (49–52)	$H=3,03$, $p=0,220$ $H=7,64$, $p=0,022$
Качество привязанности, баллы	27 (25–30)	27 (23–29)	28 (26–31)	28 (26–31)	$H=7,16$, $p=0,028$
Общий показатель, баллы	79 (74–83)	78 (73–81)	80 (76–84)	79 (76–83)	$z_{1-2}=2,66$, $p=0,023$

Согласно анализу отдельных вопросов установлены статистически значимые различия балльной оценки вопросов 2, 6, 8, 15, 17. Вопрос 2 о последних 2-х неделях, когда пациентка говорила или думала о развивающемся внутри нее ребенке, о чувствах, которые она испытывала. Вопрос 6 о последних 2-х неделях про то, как она думала о развивающемся ребенке, Вопрос 8 о том, замечала ли в последние 2 недели беременная, что разговаривает с ребенком, когда она одна (Рис. 1). Вопрос 15 о своих чувствах, когда она впервые увидит ребенка после рождения. Вопрос 17 о возможных сновидениях о своей беременности или ребенке за последние 2 недели.

Количество баллов по всем компонентам привязанности: когнитивный (вопрос 1 – $N=4,74$, $p=0,094$; $z_{1-2}=2,92$, $p=0,011$), эмоциональный (вопрос 17 – $N=10,26$, $p=0,006$; $z_{1-2}=2,76$, $p=0,017$) и поведенческий (вопрос 8 – $N=12,42$, $p=0,002$; $z_{1-2}=2,71$, $p=0,020$; $z_{1-3}=2,48$, $p=0,04$) оказалось меньше в группе беременных после ВРТ, что, вероятно, больше связано с меньшим сроком гестации у женщин этой группы. Движения плода существенно различимы женщиной после 18-20 недель беременности, что подкрепляет ее в непосредственном осознании плода и восприятию беременности.

При корреляционном анализе установлены статистически значимые ассоциации между сроком гестации и балльными значениями вопроса 6 ($r_s=0,28$, $p<0,001$); вопроса 13 ($r_s=0,26$, $p<0,001$); вопроса 14 ($r_s=0,30$, $p=0,001$); вопроса 17 ($r_s=0,27$, $p<0,001$); вопроса 18 ($r_s=0,21$, $p=0,002$) и общей суммы баллов анкеты ($r_s=0,28$, $p<0,001$). С учетом полученных нами результатов и данных других авторов, компоненты привязанности (когнитивный – вопрос 6, эмоциональный – во-

просы 13 и 17, поведенческий – вопросы 14 и 18) линейно возрастают со сроком гестации, что означает постепенное осознание себя как матери [20] и значимость поведения защиты и заботы о ребенке во время беременности. Сила корреляционных взаимосвязей была несколько выше в группе 1: вопрос 6 ($r_s=0,32$, $p<0,001$); вопрос 13 ($r_s=0,33$, $p=0,001$). Для ряда вопросов установлены ассоциации показателей привязанности с возрастом беременных (вопрос 8 – $r_s=0,25$, $p=0,042$; вопрос 12 – $r_s=-0,20$, $p=0,039$).

Медианное значение по шкале «Качество привязанности» среди всех обследованных женщин составило 27 (25–30) баллов; возможный диапазон данной шкалы в методике – 8–40 баллов, полученные нами данные: $\min=18$ баллов, $\max=39$ баллов. Медиана по шкале «Интенсивность привязанности (поведение)» – 51 (49–53) балл; полученный диапазон методики – 11–55 баллов. Медианное значение общего показателя ФМП составило 79 (74–83) баллов; возможный диапазон показателя, выделяемый автором методики, составляет 19–95 баллов, полученные нами $\min=62$ балла, $\max=92$ балла. Общий показатель ФМП был ниже в группе женщин, беременность которых наступила с помощью ВРТ, и составил в медианном значении 78 (73–81) баллов, при аналогичном показателе в группе 2 – 80 (76–84), группе 3 – 79 (76–83) баллов ($N=7,16$, $p=0,028$; $z_{1-2}=2,66$, $p=0,023$). По интенсивности привязанности группы оказались сопоставимы ($N=3,03$, $p=0,220$). Значения качества привязанности имели статистически значимые различия (Гр1 – 27 (23–29), Гр2 – 28 (26–31), Гр3 – 28 (26–31) баллов; $N=7,64$, $p=0,022$).

При корреляционном анализе выявлено, что интенсивность ФМП ($r_s=0,26$, $p<0,001$) и качество привязанности ($r_s=0,18$, $p=0,014$) имели взаимосвязь со сроком гестации. Несколько выше были корреляционные взаимосвязи данных показателей привязанности у женщин Гр1 ($r_s=0,27$, $p=0,007$ и $r_s=0,21$, $p=0,037$ соответственно). Схожесть общих баллов в обследуемых группах, не смотря на то, что в группе 1 сроки беременности ниже, возможно, отражает более раннее «желание» осознания материнства у женщин после ВРТ, связанное с процессом подготовки к ним и выполнением определенных этапов до наступления беременности.

В ходе анкетирования у 107 женщин дополнительно уточняли сведения об образовании. 86 беременных имели высшее образование (Группа В, ГрВ) и 21 – среднее или среднее специальное (Группа С, ГрС). Статистически значимых корреляций уровня привязанности с возрастом у беременных женщин с учетом образовательного статуса не выявлено. Статистически значимых различий когнитивного, эмоционального и поведенческого компонентов привязанности у беременных женщин с различным образовательным статусом не установлено (табл. 3).

При корреляционном анализе установлены взаимосвязи между эмоциональным компонентом привязанности и сроком гестации у женщин с высшим

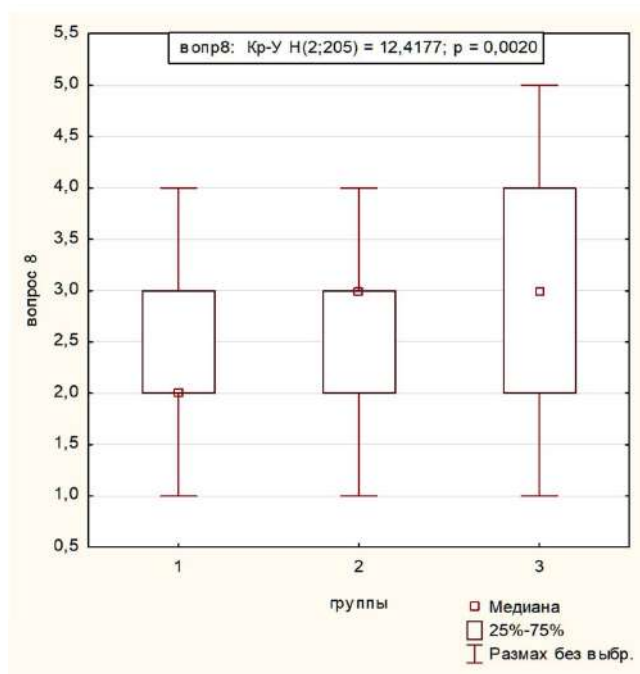


Рисунок 1. Значения балльной оценки вопроса 8 (в последние 2 недели я замечала, что я разговариваю с ребенком, когда я одна) у беременных женщин исследуемых групп

Таблица 3. Компоненты пренатальной привязанности анкеты MAAS у обследованных женщин с учетом образовательного статуса

Компоненты привязанности	Обследуемые беременные женщины						Различия, статистическая значимость
	ГрВ, n=86			ГрС, n=31			
	Me (Q1–Q3)	Мин	Макс	Me (Q1–Q3)	Мин	Макс	
Когнитивный, баллы	23 (25-27)	18	30	25 (23-26)	20	29	U=1318, p=0,857
Эмоциональный, баллы	28 (27-30)	23	33	28 (27-30)	24	32	U=1256, p=0,576
Поведенческий, баллы	25 (24-27)	20	30	25 (24-27)	20	28	U=1190, p=0,334

образованием (ГрВ – $r_s=0,29$, $p=0,007$). Ассоциации когнитивного компонента со сроком гестации отмечались в группе С ($r_s=0,57$, $p=0,001$), поведенческого компонента – в группе В ($r_s=0,31$, $p=0,003$). Показатель интенсивности коррелировал со сроком гестации в группе С ($r_s=0,55$, $p=0,010$), а баллы качества привязанности – в группе В ($r_s=0,30$, $p=0,005$). Сила корреляционных взаимосвязей была выше и находилась в диапазоне средней силы связи у женщин со средним образованием. Статистически значимых корреляций уровня привязанности с возрастом у беременных женщин с различным образовательным статусом не выявлено.

Заключение

Привязанность матери и ребенка является неоспоримо важным феноменом в жизни каждого человека. Изучение закономерностей и особенностей ее формирования в пренатальном периоде имеет важное научно-практическое значение для врачей-специалистов и психологов. В настоящее время применение валидированных и корректных методик, таких как «Пренатальная привязанность матери к ребенку» (MAAS), является адекватным и удобным инструментом для определения характеристик и особенностей ее формирования.

Установлены статистически значимые различия одного из ведущих компонентов материнско-фетальной привязанности «качество привязанности» с учетом особенностей наступления и течения беременности (беременность в результате вспомогательных репродуктивных технологий, патологическое течение гестации с госпитализацией и наблюдение в женской консультации). Общий показатель МФП был ниже в группе женщин, беременность которых наступила с помощью ВРТ ($H=7,16$, $p=0,028$; $z_{1-2}=2,66$, $p=0,023$).

Анализ взаимосвязей пренатальной привязанности будущих матерей и медико-социальных показателей выявил роль возраста и образовательного статуса женщин, гестационного срока. Компоненты антенатальной привязанности коррелировали со сроком гестации, сила корреляционных взаимосвязей была несколько выше в группе женщин, беременность которых наступила с помощью вспомогательных репродуктивных технологий.

Статистически значимых различий когнитивного, эмоционального и поведенческого компонентов привязанности у беременных женщин с различным образовательным статусом не установлено ($p=0,857$, $p=0,576$ и $p=0,334$). У женщин со средним образованием выявлены корреляционные взаимосвязи средней силы между сроком гестации и когнитивным компонентом ($r_s=0,57$, $p=0,001$), показателем интенсивности МФП ($r_s=0,55$, $p=0,010$).

Анкетирование и оценка степени пренатальной привязанности матери к ребенку, подробное ознакомление женщины с результатами анкетирования могут рассматриваться дополнительным видом психологической поддержки беременных, способом акцентирования внимания медицинских работников и самих женщин на важности осознанного материнства. Современные методы сопровождения беременности способны повысить ответственность будущих родителей, способствовать изменению образа жизни, питания и поведения беременных, осознанию необходимости заботиться об эмоциональном, общем физическом благополучии и здоровье будущего ребенка.

Список литературы

1. Психиатрия детского возраста: учеб. пособие: в 2 ч./С.В. Гречаный, А.Б. Ильичев, В.В. Поздняк [и др.]/С.-Петерб. гос. педиатр. мед. ун-т. – СПб.: СПбГПМУ, 2020. – Ч. 2. – 72 с.
2. Cranley, M.S. The impact of perceived stress and social support on maternal-fetal attachment in the third trimester/M.S. Cranley; University of Wisconsin. – Madison, 1979. – 330 p.
3. Cranley, M.S. Development of a tool for the measurement of maternal attachment during pregnancy/M.S. Cranley// Nursing Research. – 1981. – Vol. 30, № 5. – P. 281–284.
4. Condon, J.T. The correlates of antenatal attachment in pregnant women/J.T. Condon, C. Corkindale//The British journal of medical psychology. – 1997. – Vol. 70, pt. 4. – P. 359–372.
5. Doan, H.M. Prenatal attachment: a developing model/H.M. Doan, A. Zimmerman//International Journal of Prenatal and Perinatal Psychology and Medicine. – 2008. – Vol. 20, № 1/2. – P. 20–28.
6. Muller, M.E. A critical review of prenatal attachment research /M.E. Muller//Scholarly Inquiry for Nursing Practice. – 1992. – Vol. 6, № 1. – P. 5–26.
7. Muller, M.E. The development of the prenatal attachment inventory/M.E. Muller//Westernt Journal of Nursing

- Research. – 1993. – Vol. 15, №2. – P. 199–215.
8. Scherdtfefer, K.L. Intergenerational transmission of trauma: Exploring mother-infant prenatal attachment/K.L. Scherdtfefer, B.S.N. Goff//Journal of Traumatic Stress. – 2007. – Vol. 20, № 1. – P. 39–51.
9. Shieh, C. What do we know about maternal-fetal attachment? /C. Shieh, M. Kravitz, H.H. Wang//Kaohsiung Journal of Medical Sciences. – 2001. – Vol. 17, №9. – P.448–454.
10. Бриш, К. Терапия нарушений привязанности. От теории к практике/К. Бриш. – М.: Когито-Центр, 2012. – 316 с.
11. Condon, J.T. The assessment of antenatal emotional attachment: Development of a questionnaire instrument/ J.T. Condon//The British Journal of Medical Psychology. – 1993. – Vol. 66, pt. 2. – P. 167–183.
12. Савенышева, С.С. Пренатальная привязанность: понятие, структура и детерминанты/С.С. Савенышева//Мир науки, культуры и образования. – 2017. – № 1. – С. 243–248.
13. Заманаева, Ю.В. Тишина после родов и продолжение жизни/Ю.В. Заманаева, А.В. Михайлов. – М.: StatusPraesens, 2023. – 168 с.
14. Профилактика отказов от новорожденных детей в системе родовспоможения Свердловской области: метод. пособие/авт.-сост. М.М. Ицкович, Т.Г. Ярославцева, Н.Д. Хакимова. – Екатеринбург: Ажур, 2019. – 72 с.
15. Ли Кори, Ж. Мамина нелюбовь. Как исцелить скрытые раны от несчастливого детства/Жасмин Ли Кори; пер. с англ. С. Богданова. – М.: Эксмо, 2023. – 480 с.
16. Пархомович, В.Б. Психология семьи ребенка с особенностями психофизического развития: практ. пособие/В.Б. Пархомович. – Минск: Речь, 2022. – 188 с.
17. Михайлов, А.В. Психологический портрет беременных при различных осложнениях многоплодной беременности/А.В. Михайлов, Ю.В. Заманаева//Журнал акушерства и женских болезней. – 2021. – Т. 70, № 6. – С. 49–62.
18. Oxford textbook of psychiatry/M. Gelder [et al.]. – 3rd ed. – Oxford: Oxford University Press, 1996. – 944 p.
19. Заманаева, Ю.В. Психодиагностическая методика «Пренатальный контакт»: структура, психодиагностические возможности/Ю.В. Заманаева//Вестник Санкт-Петербургского университета. Психология. – 2020. – Т. 10, № 3. – С. 303–322.
20. Савенышева, С.С. Перевод и адаптация методики «Пренатальная привязанность матери к ребенку» (MAAS)/С.С. Савенышева, В.О. Аникина, М.Е. Блох//Консультативная психология и психотерапия. – 2022. – Т. 30, № 3. – С. 92–111.
21. Psychometric evaluation and refinement of the prenatal attachment inventory/J.F. Pallant, H.M. Haines, I. Hildingsson [et al.]//Journal of Reproductive and Infant Psychology. – 2014. – Vol. 32, № 2. – P. 112–125.
22. Савенышева, С.С. Влияние состояния и отношения к ребенку матери в период беременности на последующее психическое развитие ребенка: анализ зарубежных исследований/С.С. Савенышева//Мир науки. – 2018. – Т. 6, № 1. – URL: <https://mir-nauki.com/PDF/14PSMN118.pdf> (дата обращения 04.11.2024).
23. Знаменская, И.И. Привязанность матери к плоду: факторы формирования и практическое применение конструкта/И.И. Знаменская, Т.Г. Ярославцева//Психологический журнал. – 2022. – Т. 43, № 2. – С. 72–83.
24. Maternal-foetal attachment independently predicts the quality of maternal-infant bonding and post-partum psychopathology/E. Petri, L. Palagini, O. Bacci [et al.]//The Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine. – 2018. – Vol. 31, № 23. – P. 3153–3159.
25. Бохан, Т.Г. Формирование привязанности к ребенку в период беременности и после родов у женщин-участниц программы ЭКО/Т.Г. Бохан, А.В. Силаева//Ученые записки университета им. П.Ф. Лесгафта. – 2021. – № 6. – С. 401–408.
26. The relationship between maternal-fetal attachment and cigarette smoking over pregnancy/S.R. Magee, M. H. Bublitz, C. Orazine [et al.]//Maternal and Child Health Journal. – 2014. – Vol. 18, № 4. – P. 1017–1022.
27. The influence of maternal-fetal attachment and health practices on neonatal outcomes in low-income, urban women/J.L. Alhusen, D. Gross, M. J. Hayat [et al.]//Research in Nursing & Health. – 2012. – Vol. 35, № 2. – P. 112–120.
28. Associations between maternal-foetal attachment and infant developmental outcomes: a systematic review/G. Branjerdporn, P. Meredith, J. Strong, J. Garcia//Maternal and Child Health Journal. – 2017. – Vol. 21, № 3. – P. 540–553.
29. Cannella, B. Meta-analyses of predictors of health practices in pregnant women/B. Cannella, A. Yarcheski, N. Mahon//Western Journal of Nursing Research. – 2018. – Vol. 40, № 3. – P. 425–446.

ИЗМЕНЕНИЕ ПОКАЗАТЕЛЕЙ ПЕРИФЕРИЧЕСКОГО ЗВЕНА ЭРИТРОНА И ФЕРРОКИНЕТИКИ У НЕДОНОШЕННЫХ ДЕТЕЙ В ДИНАМИКЕ ПЕРВОГО ГОДА ЖИЗНИ

А. М. Козарезова^{1,2}, Н. Н. Климкович¹, Т. М. Юрага¹, О. Н. Печкурова³

¹УО «Белорусский государственный медицинский университет»

²УЗ «Клинический родильный дом Минской области»

³ГУ «Республиканский научно-практический центр «Мать и дитя»

Резюме

Цель: провести анализ изменения эритроцитарных показателей гемограммы, феррокинетики и эритропоэтина у недоношенных детей в динамике первого года жизни.

Материалы и методы. Проведено лабораторное обследование 44 недоношенных детей и 30 практически здоровых доношенных детей. Даны характеристики изменения количества эритроцитов, концентрации гемоглобина, среднего объема эритроцита (MCV), среднего содержания гемоглобина в эритроците (MCH) в общем анализе крови, а также уровней сывороточного ферритина, трансферрина (ТФ), эритропоэтина (ЭПО), лактоферрина (ЛФ) и растворимых рецепторов трансферрина в биохимическом анализе крови в динамике первого года жизни.

Результаты. В динамике первого года жизни у недоношенных детей максимально низкие значения количества эритроцитов и концентрации гемоглобина регистрируются в возрасте 1 и 3 месяцев и к возрасту 6 месяцев жизни не имеют статистически значимых различий по сравнению с доношенными детьми. Недоношенные новорожденные первых суток жизни имеют значительное (более, чем в 2,5 раза) повышение содержания ферритина в сыворотке крови и снижение уровня ЭПО, ТФ и ЛФ по сравнению с группой доношенных детей этого же возраста. В динамике первых шести месяцев жизни недоношенных детей отмечается прогрессивное увеличение содержания в сыворотке крови ЭПО, ТФ и ЛФ. Доношенные дети по сравнению с группой недоношенных значительно чаще имели анемию в возрасте 6 месяцев и гипохромию эритроцитов в возрасте 12 месяцев, а также значимое снижение содержания ферритина и повышение уровня sTFR в сыворотке крови, что указывает на железодефицитную природу анемии.

Заключение. Изменения исследованных показателей гемограммы, феррокинетики и эритропоэтина у недоношенных детей может быть расценено как постнатальное созревание и улучшение регуляции гемопоетической системы. Более высокую частоту дефицита железа к возрасту 6 и 12 месяцев у доношенных детей по сравнению с недоношенными можно объяснить обязательным проведением медицинской профилактики анемии в группе недоношенных детей.

Ключевые слова: недоношенные дети, анемия, гемограмма, эритроциты, феррокинетика.

CHANGES IN PERIPHERAL ERYTHRON AND FERROKINETICS INDICATORS IN PREMATURE BABIES DURING THE FIRST YEAR OF LIFE

A. M. Kozarezova^{1,2}, N. N. Klimkovich¹, T. M. Juraha¹, O. N. Pechkurova³

¹Educational Institute "Belarusian State Medical University"

²Health care institution "Maternity hospital of Minsk region"

³Republican scientific and practical center "Mother and child"

Abstract

Aim: to analyze changes in erythrocyte hemogram parameters, ferrokinetics and erythropoietin in premature infants over the course of the first year of life.

Materials and methods. A laboratory examination of 44 premature children and 30 practically healthy full-term children was carried out over the course of the first year of life. Characteristics of changes in the number of red blood cells, hemoglobin concentration, mean erythrocyte volume (MCV), mean hemoglobin content in erythrocytes (MCH) in a general blood test, as well as the levels of serum ferritin, transferrin, erythropoietin, lactoferrin and soluble transferrin receptors in a biochemical blood test at birth are given and then at 1, 3, 6, 12 months of life.

Адреса для корреспонденции: А. М. Козарезова, тел.: +375 (29) 766-40-10, e-mail: amkneonat@gmail.com

ORCID: <https://orcid.org/0009-0001-9892-8346>

Н. Н. Климкович, тел.: +375 (29) 63-41-771, e-mail: det.hematology@mail.ru, ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7645-3952>

Т. М. Юрага, тел.: +375 (29) 691-45-93, e-mail: 2652441@mail.ru, ORCID: <https://orcid.org/0009-0002-0904-5734>

О. Н. Печкурова ORCID: <https://orcid.org/0009-0005-5138-8003>, e-mail: olga.pechkurova@inbox.ru

Results. The lowest values of the number of red blood cells and hemoglobin concentration are recorded at the ages of 1 and 3 months and by the age of 6 months. In the dynamics of the first year of life in premature infants. They do not have statistically significant differences compared to full-term infants. Premature newborns in the first day of life have a significant (more than 2.5 times) increase in serum ferritin levels and a decrease in the levels of EPO, TF and LF compared to the group of full-term children of the same age. Full-term children, compared with the group of premature infants were significantly more likely to have anemia at the age of 6 months and hypochromia of erythrocytes at the age of 12 months, as well as a significant decrease in ferritin content and an increase in the level of sTFR in the blood serum, which indicates the iron deficiency nature of anemia.

Conclusion. Changes in the studied parameters of hemogram, ferrokinetics and erythropoietin in premature infants can be assessed as postnatal maturation and improvement of regulation of the hematopoietic system. A higher frequency of iron deficiency by the age of 6 months in full-term children compared to premature children can be explained by the specificity of observation and mandatory medical prevention of anemia in the group of premature children along with the insufficiency of measures for ferroprophylaxis and early detection of iron deficiency in healthy full-term infants.

Key words: premature babies, anemia, hemogram, erythron, ferrokinetics.

Введение

Успехи современной неонатологии позволили значительно увеличить выживаемость недоношенных детей. Однако, несмотря на все усилия науки и достижений в области медицины, процент преждевременных родов растет и по последним данным составляет около 11 % от всего количества родов [1]. Современные публикации свидетельствуют о том, что даже поздние недоношенные дети (родившиеся после 34 недель гестации) имеют повышенный риск таких осложнений, как гипотермия, гипогликемия, респираторный дистресс синдром, нарушение толерантности к питанию, желтуха, сепсис [2]. Также родоразрешение ранее полных 37 недель гестации для детей ассоциировано с повышенным риском развития такого заболевания как анемия недоношенного [3]. По данным литературы, чем меньше срок гестации недоношенного ребенка, тем выше вероятность развития данного патологического состояния [3, 4]. Низкий уровень гемоглобина ассоциирован с ранней неонатальной смертностью, более высокой частотой внутрижелудочковых кровоизлияний, ретинопатией недоношенного, бронхолегочной дисплазией и некротическим энтероколитом [5].

Показатели эритроидного роста гемограммы у недоношенных детей также имеют свои особенности. Ряд причин обуславливает снижение продолжительности циркуляции эритроцитов в кровеносном русле в этой группе детей [6]. А в свою очередь, незрелость эритропоэза и сниженная выработка эритропоэтина, ввиду вынужденной гипероксии, усугубляют физиологическую перестройку от внутриутробной к внеутробной жизни новорожденного. Также в течение первых нескольких месяцев жизни имеет место снижение физиологического макроцитоза, который характерен для новорожденных детей [7]. Концентрация гемоглобина (Hb) и средний объем эритроцита (MCV) являются стандартными назначаемыми лабораторными показателями для детей в динамике первого года жизни. Особое значение все эритроцитарные индексы имеют для оценки таких распространенных состояний, как анемия или латентный дефицит железа, который достигает пика распространенности в этой возраст-

ной группе [8]. Однако, в настоящее время разнятся подходы к референсным значениям, которые бы являлись ориентиром как у доношенных, так и у недоношенных новорожденных в динамике первых месяцев жизни [9, 10]. На данный момент уже имеются результаты некоторых исследований по изучению эритроцитарных показателей общего анализа крови и сывороточных маркеров дефицита железа у доношенных детей [11]. Также имеются исследования уровня эритропоэтина, ферритина, трансферрина и растворимых рецепторов трансферрина в динамике у недоношенных детей [11–13]. Вышеприведенные исследования ограничивались недлительным сроком наблюдения, а также только сравнением показателей без оценки здоровых доношенных детей.

В настоящее время остается неясным, когда происходит восстановление эритропоэза до сравнимого с доношенными уровня. Также неизвестно, в какие временные сроки недоношенный новорожденный нуждается в более пристальном наблюдении, и в какие кризисные сроки высока необходимость медикаментозного вмешательства.

Цель исследования: провести анализ изменения эритроцитарных показателей гемограммы, феррокинетики и эритропоэтина у недоношенных детей в динамике первого года жизни.

Материалы и методы

В проспективное когортное исследование были включены 44 недоношенных новорожденных, срок гестации которых на момент рождения составил 214 (202; 226) дней, что соответствует сроку 30–31 недели гестации, и 30 доношенных новорожденных в качестве группы сравнения. Все дети родились и наблюдались в УЗ «Клинический родильный дом Минской области» и в ГУ Республиканский научно-практический центр «Мать и дитя» в период с 2020 по 2022 год. Наблюдение за детьми осуществлялось в течение года с проведением осмотра и лабораторного исследования крови в следующие временные отрезки жизни ребенка: 1 сутки, 1 месяц, 3 месяца, 6 месяцев, 12 месяцев. В группе доношенных детей не удалось получить биологический материал (венозная кровь) для

исследования феррокинеки и ЕРО в возрастные периоды 1 и 3 месяца ввиду отсутствия приверженности родителей к проведению диагностических манипуляций, требующих венопункции, у здорового ребенка раннего возраста.

Проведение настоящего исследования было одобрено независимым этическим комитетом при Институте повышения квалификации и переподготовки кадров здравоохранения Белорусского государственного медицинского университета (до 01.10.2023 Белорусская медицинская академия последипломного образования) (протокол № 2 от 23.03.2020 г.). От законных представителей всех детей получали письменное информированное добровольное согласие на участие ребенка в исследовании.

При проведении исследования были проанализированы эритроцитарные показатели гемограммы: количество эритроцитов (RBC), концентрация гемоглобина (HGB), средний объем эритроцита, среднее содержание гемоглобина в эритроците (MCH). Общий анализ крови был выполнен по стандартной методике в клинико-диагностической лаборатории учреждения здравоохранения «Клинический родильный дом Минской области» и ГУ РНПЦ «Мать и дитя».

Определение уровня ферритина (СФ) и трансферрина (ТФ) в сыворотке крови проводилось турбидиметрическим методом с использованием коммерческих диагностических наборов DIALAB (Австрия) на высокочувствительном автоматическом клиническом анализаторе Dialab Autolyzer (Австрия).

Содержание лактоферрина (ЛФ) и растворимых рецепторов трансферрина (sRtf) в сыворотке крови определяли с помощью иммуноферментных наборов «Bioassay Technology Laboratory» (Китай) при помощи фотометра универсального Ф300 («Витязь», РБ), длина волны 450 нм.

Концентрацию эритропоэтина (ЕРО) в сыворотке крови определяли с помощью иммуноферментных наборов Вектор БЕСТ (РФ) при помощи фотометра универсального Ф300 («Витязь», РБ).

Для контроля качества клинико-лабораторных исследований использовалась контрольная сыворотка «HUMATROL N» (Германия), «HUMAN RANDOX» (Великобритания).

Статистические расчеты проводились в программе STATISTICA 10.0.228.8 (StatSoft, Inc., США) для Windows. Анализ соответствия вида распределения количественных показателей закону нормального распределения выполнялся с использованием критерия Шапиро-Уилка. Описательная статистика количественных признаков представлена в формате: медиана (интерквартильный размах) – Me (LQ; UQ). При сравнении нескольких независимых групп использовался тест Краскела-Уоллеса, а далее попарно при сравнении двух групп с количественными переменными использовался тест Манна-Уитни. При сравнении нескольких зависимых групп использовался тест Вилкоксона. Статистически значимыми принимали различия при $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

Медианный гестационный срок обследованных недоношенных новорожденных составил 214 (202; 226) дней, что соответствует сроку 30–31 неделя гестации. Медианный вес при рождении соответствовал сроку гестации детей и был 1 355 (1 150; 1 690) г.

Для характеристики эритроцитарной системы периферической крови проведено изучение количественного и качественного состава красного ростка. Основные количественные показатели эритроцитарной системы периферической крови у всех обследованных детей представлены в **таблице 1**.

На момент 1-х суток после рождения концентрация Hb у недоношенных новорожденных ожидаемо имела более низкие значения по сравнению с группой доношенных детей (172 (157; 188) г/л и 222 (232; 192) г/л, $p < 0,001$). Низкую концентрацию гемоглобина соответственно возрастной норме на момент рождения имели 17 % недоношенных новорожденных. Медиана количества эритроцитов, показателей MCV и MCH у недоношенных новорожденных на момент рождения находились в пределах нормальных значений ($4,6 (4,1; 5,1) \times 10^{12}/л$; 109,4 (104,4; 115,1) мкм³; 37,3 (36,2; 39,6) пг соответственно). Однако при этом по сравнению с группой доношенных новорожденных этого возраста значение количества эритроцитов имело статистически значимые более низкие показатели ($6,22 (5,36; 6,56) \times 10^{12}/л$, $p < 0,001$), а MCH статистически значимые более высокие показатели (35,9 (35,1; 36,5) пг, $p < 0,001$).

В течение первого месяца жизни в группе недоношенных новорожденных все данные показатели эритроидного ростка периферической крови имели снижение, но физиологическое только MCV (94,0 (90,0; 98,0) мкм³) и MCH (32,9 (31,2; 34,3) пг). При этом данные параметры эритроидного ростка гемограммы у недоношенных новорожденных в возрасте 1 месяц были статистически значимо повышены по сравнению с соответствующими показателями у доношенных детей этого же возраста.

Количество эритроцитов у недоношенных новорожденных в возрасте 1 месяц было снижено у 40,3 % детей и составило в среднем $3,2 (2,9; 3,5) 10^{12}/л$, что значительно различается по сравнению с аналогичным показателем в группе доношенных детей (4,73 (4,08; 4,99), $p < 0,001$).

В динамике к возрасту один месяц 75,6 % недоношенных новорожденных также имели анемию. Медиана показателя концентрации Hb в данной группе составила 104 (97; 109) и статистически значимо различалась с показателем содержания Hb в группе доношенных новорожденных (128 (123; 138), $p < 0,001$).

К возрасту 3 месяца сохранялась динамическая направленность эритроидных показателей гемограммы, соответствующая возрасту 1 месяц. В группе недоношенных новорожденных количество эритроцитов, концентрация гемоглобина и MCV были значимо ниже, чем в группе доношенных детей. Показатель MCH

Таблица 1. Характеристика эритроцитарной системы периферической крови обследованных детей в динамике первого года жизни

Показатели	Группа новорожденных	Возраст на момент обследования					p-value	
		1 день	1 месяц	3 месяца	6 месяцев	12 месяцев		
RBC, $10^{12}/л$	недоношенные	4,6 (4,1; 5,1)	3,2 (2,9; 3,5)	3,3 (3,1; 3,4)	4,4 (4,3; 4,8)	4,5 (4,3; 4,7)	$p_1 < 0,001$ $p_2 < 0,001$ $p_3 = 0,207$	$P_6 = 0,002$ $p_7 = 0,015$ $p_8 = 0,003$
	доношенные	6,22 (5,36; 6,56) $p < 0,001$	4,73 (4,08; 4,99) $p < 0,001$	4,59 (3,92; 4,90) $p < 0,001$	4,38 (4,16; 4,60) $p = 0,888$	4,49 (4,36; 5,01) $p = 0,608$	$p_4 = 0,018$ $p_5 = 0,184$	$p_9 = 0,018$ $p_{10} = 0,397$
Hb, г/л	недоношенные	172 (157; 188)	104 (97; 109)	100 (94; 106)	117 (112; 123)	124 (117; 126)	$p_1 < 0,001$ $p_2 < 0,001$ $p_3 < 0,001$	$P_6 < 0,001$ $p_7 < 0,001$ $p_8 < 0,001$
	доношенные	222 (232; 192) $p < 0,001$	128 (123; 138) $p < 0,001$	121 (113; 137) $p = 0,003$	114 (110; 124) $p = 0,849$	119 (117; 121) $p = 0,575$	$p_4 < 0,001$ $p_5 < 0,001$	$p_9 < 0,001$ $p_{10} = 0,016$
MCV, мкм ³	недоношенные	109,4 (104,4; 115,1)	94 (90,0; 98)	89,3 (85,5; 93,1)	80,8 (77,8; 81,6)	82,2 (78,7; 84,7)	$p^1 < 0,001$ $p^2 < 0,001$ $p^3 < 0,001$	$P^6 = 0,003$ $p^7 = 0,016$ $p^8 = 0,028$
	доношенные	110,5 (108,4; 112,1) $p = 0,536$	88,4 (87,6; 89,7) $p < 0,001$	84,3 (81,8; 88,9) $p < 0,001$	78,2 (74,0; 81,6) $p = 0,332$	78,6 (76,2; 80,3) $p = 0,014$	$p^4 < 0,001$ $p^5 < 0,001$	$p^9 = 0,078$ $p^{10} = 0,047$
MCH, пг	недоношенные	37,3 (36,2; 39,6)	32,9 (31,2; 34,3)	31,2 (29,8; 32,5)	27,0 (26,3; 28,1)	27,9 (27,1; 28,6)	$p^1 < 0,001$ $p^2 < 0,001$ $p^3 < 0,001$	$P^6 < 0,001$ $p^7 = 0,003$ $p^8 < 0,001$
	доношенные	35,9 (35,1; 36,5) $p < 0,001$	29,9 (20,0; 31,0) $p < 0,001$	28,6 (22,4; 30,1) $p < 0,001$	26,8 (25,7; 27,9) $p = 0,736$	26,7 (25,1; 26,9) $p = 0,004$	$p^4 < 0,001$ $p^5 < 0,001$	$p^9 = 0,017$ $p^{10} = 0,069$

p – статические различия между группой доношенных и недоношенных новорожденных;

p_1 – статические различия между показателями недоношенных детей в возрасте 1 день и 1 месяц;

p_2 – статические различия между показателями недоношенных детей в возрасте 1 день и 3 месяца;

p_3 – статические различия между показателями недоношенных детей в возрасте 1 день и 6 месяцев;

p_4 – статические различия между показателями недоношенных детей в возрасте 1 день и 12 месяцев;

p_5 – статические различия между показателями недоношенных детей в возрасте 1 и 3 месяца;

p_6 – статические различия между показателями недоношенных детей в возрасте 1 и 6 месяцев;

p_7 – статические различия между показателями недоношенных детей в возрасте 1 и 12 месяцев;

p_8 – статические различия между показателями недоношенных детей в возрасте 3 и 6 месяцев;

p_9 – статические различия между показателями недоношенных новорожденных в возрасте 3 и 12 месяцев;

p_{10} – статические различия между показателями недоношенных детей в возрасте 6 и 12 месяцев.

имел статистически значимое повышение по сравнению с соответствующим показателем у доношенных детей этого же возраста. Следует отметить, что в группе недоношенных детей медианные показатели количества эритроцитов и концентрации гемоглобина имели максимально низкие значения в возрасте 1 и 3 месяцев и статистически значимо различались с соответствующими показателями детей этой группы в возрасте 1 суток, 6 и 12 месяцев.

В динамике времени к возрасту 6 и 12 месяцев жизни медианные показатели количества эритроцитов в группе доношенных и недоношенных детей не имели статистически значимых различий и составили 4,38 (4,16; 4,60) $10^{12}/л$ и 4,38 (4,16; 4,60) соответственно для возраста 6 месяцев ($p = 0,888$) и 4,5 (4,3; 4,7) и 4,49 (4,36; 5,01) соответственно для возраста 12 месяцев ($p = 0,608$). Статистически незначимыми также получились различия по уровню гемоглобина у доношен-

ных и недоношенных детей в возрасте 6 и 12 месяцев ($p = 0,849$ и $p = 0,575$ соответственно). Стоит отметить, однако, что при индивидуальном анализе в возрасте 6 месяцев снижение концентрации гемоглобина имели 6,3 % детей среди недоношенных, но у доношенных детей этого же возраста анемия регистрировалась в 47,4 % случаев. К возрасту 12 месяцев параметры концентрации гемоглобина соответствовали нормальным значениям у подавляющего большинства обследованных детей.

Медианные показатели эритроцитарных индексов MCV и MCH не имели статистически значимых различий в группах доношенных и недоношенных детей в возрасте 6 месяцев. Однако к этому возрасту гипохромии эритроцитов имели 50 % обследованных доношенных и 47 % недоношенных детей. Но к возрасту 12 месяцев у недоношенных детей по сравнению с доношенными регистрировались более высокие значе-

ния MCV (82,2 (78,7; 84,7) мкм³ и 78,6 (76,2; 80,3) мкм³ соответственно, $p=0,014$) и MCH (27,9 (27,1; 28,6) пг и 26,7 (25,1; 26,9) пг соответственно, $p=0,004$). При индивидуальном анализе установлено, что в возрасте 12 месяцев гипохромию эритроцитов имели 20% детей из группы недоношенных, но 75% детей из группы доношенных.

Изменение показателей феррокинетики и содержания ЕРО в сыворотке крови обследованных новорожденных в динамике первого года жизни представлено в **таблице 2**.

При исследовании уровня ЕРО в динамике у недоношенных новорожденных установлено, что среднее значение уровня ЕРО в сыворотке крови в возрасте 1 сутки составило 17,5 (10,5; 31,2) пг/мл, что было значительно ниже по сравнению с аналогичным показателем у доношенных новорожденных этого возраста (123,4 (155,2; 361,4) пг/мл), $p<0,001$. С возрастом у недоношенных новорожденных отмечается прогрессивное увеличение содержания в сыворотке крови ЕРО с медленным темпом прироста к 1 месяцу жизни (21,3 (12,5; 76,5) пг/мл) и 3 месяцу жизни (25,0 (10,1; 72,0) пг/мл) до значений, сопоставимых с таковыми у доношенных новорожденных к 6 месяцам (66,4 (33,6; 104,8) пг/мл) и 12 месяцам (67,3 (20,2; 73,2) пг/мл). Таким образом, среднее значение ЕРО в группе недоношенных новорожденных к возрасту 6 и 12 месяцев имеет статистически значимое повышение по сравнению с данным показателем в возрасте 1 день, 1 месяц и 3 месяца. Впервые максимальные значения содержания ЕРО у недоношенных новорожденных регистрировались в возрасте 6 месяцев, что соответствует срокам становления эритропоэза в этой группе детей.

Анализ показателей феррокинетики у недоношенных детей позволил определить повышение содержания СФ по сравнению с группой доношенных детей в возрастной период до 6 месяцев (115,3 (85,0; 188,6) нг/мл и 40,2 (26,7; 52,3) нг/мл, $p<0,001$ в первые сутки жизни и 98,7 (77,9; 166,6) нг/мл и 48,9 (30,3; 115,7) нг/мл, $p<0,001$ в возрасте 6 месяцев).

При этом у недоношенных новорожденных первых суток жизни содержание ферритина в сыворотке крови имело значительное (более, чем в 2,5 раза) повышение по сравнению с группой доношенных детей этого же возраста.

Между показателем СФ у недоношенных новорожденных в зависимости от возраста ребенка значимых изменений не выявлено. При индивидуальном анализе показателя СФ в динамике у недоношенных детей установлено, что в возрасте 1 сутки, 1, 3, 6 и 12 месяцев ни один из детей этой группы не имел низкого значения СФ.

Содержание ТФ в сыворотке крови недоношенных детей в динамике имело прогрессивное увеличение. Так, показатель ТФ в возрасте 1 суток жизни составил 112,6 (87,0; 153,3) мг/дл и имел статистически значимые различия по сравнению с таковыми значениями у недоношенных детей в возрасте 3 месяцев (165,8 (134,4; 182,0) мг/дл), $p=0,013$), 6 ме-

сяцев (197,8 (170,4; 209,9) мг/л), $p=0,043$) и 12 месяцев (199,1 (156,4; 256,7) мг/дл), $p=0,043$). Также значительно различались значения ТФ в сыворотке крови недоношенных детей в возрасте 1 месяц (133,5 (107,0; 157,8) мг/дл) по сравнению с возрастом 6 ($p<0,001$) и 12 ($p=0,004$) месяцев. При сравнении показателя ТФ в сыворотке крови в группах доношенных и недоношенных детей значимые различия установлены только на 1 сутки жизни в виде значительного повышения данного параметра у доношенных детей (215,3 (158,1; 262,2) мг/дл), $p<0,001$).

Уровень sTFR в сыворотке крови недоношенных новорожденных оказался ниже по сравнению с группой доношенных новорожденных в 2,5 раза в возрасте 1 суток жизни (0,70 (0,60; 1,40) мг/л и 1,75 (1,37; 2,16) мг/л, $p<0,001$) и в 5,4 раз в возрасте 6 месяцев (0,50 (0,40; 1,20) мг/л и 2,69 (1,74; 3,32) мг/л, $p=0,011$). Среди доношенных новорожденных содержание sTf в сыворотке крови в возрасте 6 месяцев было повышено в 18,8% случаев, что может указывать на дефицит железа в организме. У недоношенных новорожденных этот показатель не был повышен ни у одного ребенка.

Содержание sTFR в сыворотке крови недоношенных новорожденных в динамике имел тенденцию к снижению с наличием статистически значимых различий данного показателя только в возрасте 1 суток жизни по сравнению с возрастом 6 месяцев (0,70 (0,60; 1,40) мг/л и 0,50 (0,40; 1,20) мг/л, $p=0,043$).

При индивидуальном анализе установлено, что в возрасте 1 месяц недоношенные новорожденные имели низкое значение содержания sTf в сыворотке крови в 77% случаев, а к возрасту 3 месяца данный показатель был снижен у всех обследованных, что может говорить о комплексном нарушении системы кроветворения, ведущую роль в котором на данном этапе играет нарушение стимуляции эритропоэза, но не дефицит железа.

Средний показатель уровня ЛФ в сыворотке крови недоношенных новорожденных был статистически значимо ниже по сравнению с данным показателем в группе доношенных детей во все анализируемые временные периоды, в возрасте 1–3 дня установлен в 3,2 раза ниже по сравнению с группой доношенных новорожденных этого же возраста (78,0 (4,0...143,0) мг/л и 252,8 (59,2...631,0) мг/л соответственно, $p<0,001$). В динамике первого года жизни у недоношенных новорожденных содержание ЛФ в сыворотке крови имело пиковую направленность – прогрессивное увеличение с максимумом в возрасте 3 месяца и со снижением более, чем в 4 раза к возрасту 6 месяцев с выходом на плато. При этом статистически значимые различия между содержанием ЛФ в сыворотке крови у недоношенных новорожденных установлены в возрасте 1 суток и 3 месяцев жизни (84,0 (18,0; 120,0) мг/л и 145,1 (85,0; 210,7) мг/л соответственно, $p=0,033$), а также среди показателей в возрасте 6 (36,0 (25,0; 120,0) мг/л) и 12 (36,0 (1,7; 100,0) мг/л) месяцев по отношению к параметрам в возрасте 1 сутки (84,0 (18,0; 120,0) мг/л), 1 месяц (105,1 (63,9; 206,5) мг/л) и 3 месяца (145,1 (85,0; 210,7) мг/л).

Таблица 2. Показатели феррокинетики и содержание эритропоэтина в сыворотке крови обследованных детей в динамике первого года жизни

Показатели	Группа новорожденных	Возраст на момент обследования					p-value	
		1 день	1 месяц	3 месяца	6 месяцев	12 месяцев		
СФ, нг/мл	недоношенные	115,3 (85,0; 188,6)	120,9 (100,0; 163,2)	120,8 (97,8; 156,1)	98,7 (77,9; 166,6)	117,2 (81,4; 139,7)	$p_1=0,234$ $p_2=0,117$ $p_3=0,499$	$P_6=0,287$ $p_7=0,047$ $p_8=0,386$
	доношенные	40,2 (26,7; 52,3) $p<0,001$	- NA	- NA	48,9 (30,3; 115,7) $p<0,011$	116,0 (91,3; 144,3) $p=0,953$	$p_4=0,465$ $p_5=0,184$	$p_9=0,674$ $p_{10}=0,345$
ТФ, мг/дл	недоношенные	112,6 (87,0; 153,3)	133,5 (107,0; 157,8)	165,8 (134,4; 182,0)	197,8 (170,4; 209,9)	199,1 (156,4; 256,7)	$p_1=0,126$ $p_2=0,013$ $p_3=0,043$	$P_6<0,001$ $p_7=0,004$ $p_8=0,028$
	доношенные	215,3 (158,1; 262,2) $p<0,001$	- NA	- NA	207,9 (172,7; 259,5) $p=0,169$	218,9 (199,3; 243,5) $p=0,395$	$p_4=0,043$ $p_5=0,848$	$p_9=0,237$ $p_{10}=0,972$
sTFR, мг/л	недоношенные	0,7 (0,6; 1,4)	1,0 (0,4; 1,3)	0,6 (0,5; 1,0)	0,5 (0,4; 1,2)	0,6 (0,5; 2,4)	$p_1=0,122$ $p_2=0,093$ $p_3=0,043$	$P_6=0,735$ $p_7=0,753$ $p_8=0,398$
	доношенные	1,75 (1,37; 2,16) $p<0,001$	- NA	- NA	2,69 (1,74; 3,32) $p=0,011$	1,92 (1,25; 2,22) $p=0,316$	$p_4=0,173$ $p_5=0,382$	$p^9=0,917$ $p^{10}=0,500$
ЛФ, мг/л	недоношенные	84,0 (18,0; 120,0)	105,1 (63,9; 206,5)	145,1 (85,0; 210,7)	36,0 (1,7; 46,0)	19,3 (1,7; 39,0)	$p_1=0,286$ $p_2=0,033$ $p_3=0,075$	$P_6=0,004$ $p_7=0,002$ $p_8=0,001$
	доношенные	213,4 (155,2; 361,4) $p<0,001$	- NA	- NA	240,4 (131,0; 397,9) $p<0,001$	184,6 (78,0; 417,3) $p<0,001$	$p_4=0,016$ $p_5=0,113$	$p_9=0,005$ $p_{10}=0,937$
ЕРО, пг/мл	недоношенные	17,5 (10,5; 31,2)	29,0 (13,8; 66,8)	31,8 (11,8; 72,0)	66,4 (33,6; 104,8)	60,4 (22,4; 73,0)	$p_1=0,012$ $p_2=0,086$ $p_3<0,001$	$P_6=0,002$ $p_7=0,016$ $p_8=0,043$
	доношенные	115,0 (50,5; 123,0) $p<0,001$	- NA	- NA	59,5 (42,6; 85,0) $p=0,675$	72,1 (35,9; 86,7) $p=0,353$	$p_4=0,004$ $p_5=0,992$	$p_9=0,229$ $p_{10}=0,017$

p – статические различия между группой доношенных и недоношенных новорожденных;

p_1 – статические различия между показателями недоношенных детей в возрасте 1 день и 1 месяц;

p_2 – статические различия между показателями недоношенных детей в возрасте 1 день и 3 месяца;

p_3 – статические различия между показателями недоношенных детей в возрасте 1 день и 6 месяцев;

p_4 – статические различия между показателями недоношенных детей в возрасте 1 день и 12 месяцев;

p_5 – статические различия между показателями недоношенных детей в возрасте 1 и 3 месяца;

p_6 – статические различия между показателями недоношенных детей в возрасте 1 и 6 месяцев;

p_7 – статические различия между показателями недоношенных детей в возрасте 1 и 12 месяцев;

p_8 – статические различия между показателями недоношенных детей в возрасте 3 и 6 месяцев;

p_9 – статические различия между показателями недоношенных новорожденных в возрасте 3 и 12 месяцев;

p_{10} – статические различия между показателями недоношенных детей в возрасте 6 и 12 месяцев.

Заключение

Показатели гемограммы эритроцитарного роста в группе недоношенных детей имеют статистически значимые различия с соответствующими показателями доношенных детей в возрасте 1 сутки, 1 и 3 месяца. В динамике первого года жизни у недоношенных детей максимально низкие значения количества эритроцитов и концентрации гемоглобина регистрируются в возрасте 1 и 3 месяцев. К возрасту 6 и 12 месяцев жизни медианные показатели количества эритроцитов

в группе доношенных и недоношенных детей не имеют статистически значимых различий. Однако в возрасте 6 месяцев у доношенных детей анемия регистрируется значительно чаще (47,4 %) по сравнению с группой недоношенных детей (6,3 %). Параметры эритроцитарных индексов MCV и MCH у недоношенных детей имеют прогрессивное снижение в течение первого года жизни с минимальным значением в возрасте 6 месяцев. К возрасту 12 месяцев медианные показатели MCV и MCH недоношенных детей имели более высокие значения по сравнению с группой доношенных.

Анализ феррокинетики у недоношенных новорожденных первых суток жизни позволил установить значительное (более, чем в 2,5 раза) повышение содержания ферритина в сыворотке крови по сравнению с группой доношенных детей этого же возраста. Причиной повышения СФ у недоношенных новорожденных может служить как наличие инфекционно-воспалительных процессов, так и несостоятельность эритропоэза, когда железо оказывается невостребованным. Уровень ЕРО, ТФ, ЛФ и sRtf в сыворотке крови недоношенных новорожденных в возрасте 1 дня статистически значимо ниже по сравнению с группой доношенных новорожденных этого же возраста. Низкое содержание этих компонентов в сыворотке крови недоношенных новорожденных может указывать на комбинированный дефект системы кроветворения, ведущую роль в котором на данном этапе играет нарушение стимуляции эритропоэза и механизмов адаптационного процесса гемопоэтической системы, но не дефицит железа. В динамике первых шести месяцев жизни недоношенных новорожденных отмечается прогрессивное увеличение содержания в сыворотке крови ЕРО, ТФ и ЛФ, что может быть расценено как постнатальное созревание и улучшение регуляции гемопоэтической системы. К возрасту 12 месяцев показатели феррокинетики (СФ, ТФ, sTFR) и содержание ЕРО в сыворотке крови недоношенных новорожденных соответствуют нормальным значениям, не имеющим статистически значимых различий по сравнению с группой доношенных новорожденных этого же возраста. Динамическое повышение уровня ТФ в сыворотке крови недоношенных детей при отсутствии значимых изменений содержания СФ в динамике первого года жизни позволяет предположить, что причина активации синтеза ТФ связана с функциональным созреванием и нормализацией белковосинтетической функции у недоношенного ребенка, но не с дефицитом железа в организме.

Индивидуальный анализ показал, что доношенные дети значительно чаще имели анемию в возрасте 6 месяцев и гипохромию эритроцитов в возрасте 12 месяцев по сравнению с группой недоношенных детей. Также в группе доношенных детей к возрасту 6 месяцев регистрировалось значимое по сравнению с недоношенными детьми снижение содержания СФ и повышение уровня sTFR, что указывает на железодефицитную природу анемии. К возрасту 12 месяцев, несмотря на отсутствие различий в медианных значениях концентрации гемоглобина, уровня СФ и sTFR, у доношенных детей в 75 % случаев установлена гипохромия эритроцитов по сравнению с 20 % в группе недоношенных. Вероятнее всего, более высокую частоту дефицита железа к возрасту 6 и 12 месяцев у доношенных детей по сравнению с недоношенными можно объяснить спецификой наблюдения и обязательным проведением медицинской профилактики анемии в группе недоношенных детей наряду с недостаточностью мероприятий по ферропрофилактике и раннему выявлению дефицита железа у здоровых доношенных детей раннего возраста.

Список литературы

1. The global epidemiology of preterm birth: Biological Basis and Prevention of Preterm Birth Treatment / J. P. Vogel [et al.] // *Best Pract. Res. Clin. Obstet. Gynaecol.* – 2018. – Vol. 52 – P. 3–12.
2. Late preterm: a new high risk group in neonatology / D. Sharma [et al.] // *J. Matern.-Fetal Neonatal Med. Off. J. Eur. Assoc. Perinat. Med. Fed. Asia Ocean. Perinat. Soc. Int. Soc. Perinat. Obstet.* – 2021. – Vol. 34, № 16. – P. 2717–2730.
3. Ранняя анемия недоношенных (клинические рекомендации) / Е. Н. Балашова [и др.] // *Неонатология: новости, мнения, обучение.* 2021. Т. 9, № 3. С. 47–61.
4. Carroll, P.D. Umbilical Cord Blood—An Untapped Resource: Strategies to Decrease Early Red Blood Cell Transfusions and Improve Neonatal Outcomes: Neonatal Hematology and Transfusion Medicine / P.D. Carroll // *Clin. Perinatol.* – 2015. – Vol. 42, № 3. – P. 541–556.
5. Haemoglobin level at birth is associated with short term outcomes and mortality in preterm infants / J. Banerjee [et al.] // *BMC Med.* – 2015. – Vol. 13 – P. 16.
6. Dallman, P.R. Anemia of Prematurity / P.R. Dallman // *Annu. Rev. Med.* – 1981. – Vol. 32. – P. 143–160.
7. Румянцев, А. Г. Клинические рекомендации. Детская гематология / А. Г. Румянцев, А. А. Масчан, Е. В. Жуковская // *ГЭ-ОТАР-Медиа.* – Москва. – 2015. – 656 с.
8. Baker, R.D. Diagnosis and prevention of iron deficiency and iron-deficiency anemia in infants and young children (0-3 years of age) / R.D. Baker, F.R. Greer, Committee on Nutrition American Academy of Pediatrics // *Pediatrics.* – 2010. – Vol. 126, № 5. – P. 1040–1050.
9. Reference intervals for hemoglobin and mean corpuscular volume in an ethnically diverse community sample of Canadian children 2 to 36 months / J.S. Hamid [et al.] // *BMC Pediatr.* – 2021. – Vol. 21 – P. 241.
10. Complex biological profile of hematologic markers across pediatric, adult, and geriatric ages: establishment of robust pediatric and adult reference intervals on the basis of the Canadian Health Measures Survey / K. Adeli [et al.] // *Clin. Chem.* – 2015. – Vol. 61, № 8. – P. 1 075–1 086.
11. The relationship between red blood cell and reticulocyte indices and serum markers of iron status in the cord blood of newborns / M. Ervasti [et al.] // *Clin. Chem. Lab. Med.* – 2007. – Vol. 45, № 8. – P. 1000–1003.
12. Erythropoietin serum levels, versus anaemia as risk factors for severe retinopathy of prematurity / P. Lundgren [et al.] // *Pediatr. Res.* – 2019. – Т. 86, № 2. – P. 276–282.
13. The Alteration and Significance of Erythropoietin Serum Levels in Preterm Infants with Retinopathy of Prematurity / X. Yang [et al.] // *Am. J. Perinatol.* – 2017. – Vol. 34, № 10. – P. 1020–1025.

ОСОБЕННОСТИ ВАГИНАЛЬНОГО МИКРОБИОМА У ЖЕНЩИН С АССОЦИИРОВАННЫМИ МИКСТ-ИНФЕКЦИЯМИ: ДИАГНОСТИКА И КОРРЕКЦИЯ НАРУШЕНИЙ

И. М. Арестова, О. И. Прусакова, В. А. Слепцова

УО «Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет»

Резюме

В статье представлен обзор данных литературы по терминологии и современным взглядам на проблему вагинального микробиома влагалища. Дана характеристика эндогенных и экзогенных триггерных факторов, приводящих к нарушению вагинального микробиоценоза. Рассмотрены механизмы регуляции эндогенной микробиоты влагалища, а также взаимоотношения эндогенной микрофлоры и возбудителей экзогенных половых инфекций. Приведена характеристика разновидностей дисбиоза влагалища, этапов развития эндогенной инфекции и ее клинических проявлений.

Нормальная микрофлора отличается отсутствием факторов патогенности, обеспечением микроорганизмами колонизационной резистентности, предотвращающей заселение посторонними микроорганизмами. В отсутствие приведенных условий возникают проблемы вагинального микробиома у женщин: дисбиозы влагалища, биопленки, микст-инфекции. Обзор литературы свидетельствует, что сегодня не вызывает сомнений необходимость пересмотра концепции патогенеза различных хронических инфекций с учетом имеющихся данных о дисбиозах и биопленках, что требует использования новых методов диагностики и лечения. Представлены лечебные подходы: методы коррекции дисбиотических нарушений и воздействия на биопленки. Приведены результаты собственных исследований по микст-инфекции вирусов и грибов.

Ключевые слова: эндогенная микробиота влагалища, дисбиоз, половая инфекция, эндогенная инфекция, экзогенная инфекция, биопленки, микст-инфекция, вирус герпеса простого, грибы рода *Candida albicans* и *Candida non-albicans*, лактобактерии, кандидозный вульвовагинит.

FEATURES OF THE VAGINAL MICROBIOME IN WOMEN WITH ASSOCIATED MIXED INFECTIONS: DIAGNOSIS AND CORRECTION OF DISORDERS

I. M. Arestova, O. I. Prusakova, V. A. Sleptsova

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

Abstract

The article presents a review of literature data on terminology and modern views on the problem of vaginal microbiome of the vagina. Endogenous and exogenous triggering factors that lead to disruption of vaginal microbiocenosis are characterized. The mechanisms of regulation of endogenous vaginal microbiota are considered, as well as the relationship of endogenous microflora and pathogens of exogenous sexual infections. Characterization of varieties of vaginal dysbiosis, stages of development of endogenous infection and its clinical manifestations are given.

Normal microflora is characterized by the absence of pathogenicity factors, providing the microorganisms with colonization resistance, preventing colonization by foreign microorganisms. In the absence of these conditions, problems of vaginal microbiome in women arise: vaginal dysbiosis, biofilms, mixed infections. Literature review shows that today there is no doubt about the need to revise the concept of pathogenesis of various chronic infections taking into account the available data on dysbiosis and biofilms, which requires the use of new methods of diagnosis and treatment. Therapeutic approaches are presented: methods of correction of dysbiotic disorders and impact on biofilms. The results of our own research on mixed infection of viruses and fungi are presented.

Key words: endogenous vaginal microbiota, dysbiosis, sexual infection, endogenous infection, exogenous infection, biofilms, mixed infection, herpes simplex virus, *Candida albicans* and *Candida non-albicans* fungi, lactobacilli, candidal vulvovaginitis.

Введение

Микробиом человека: о роли различных микроорганизмов в поддержании нормоценоза влагалища

Микробиота – это совокупность микроорганизмов, обитающих в различных биотопах макроорганиз-

ма. Микробиота человека представляет собой неотъемлемую часть его организма и имеет огромное значение для поддержания и регулирования оптимального уровня метаболических процессов. Уникальное разнообразие микробиоты человека объясняет как специфическую, так и неспецифическую защиту организма; микробы человеческого организма участвуют в обеспечении саногенеза, но при некоторых ситуациях

могут запускать патогенетические механизмы многих болезней [1, 2].

Общая численность микроорганизмов, обитающих в различных отделах человеческого организма, составляет 10^{14} – 10^{15} (100 трлн), т.е. на 2 порядка больше, чем количество клеток собственно организма человека. При этом мы знаем о микроорганизмах и их роли в физиологии человека очень мало. Результаты, полученные с помощью новейших методов, позволили уточнить и пересмотреть качественный и количественный состав бактериальной нормофлоры, составить современное представление об экологии бактерий и микробиоме организма человека.

Микроорганизмы, входящие в состав нормофлоры, составляют своеобразный невидимый «экстракорпоральный» орган, а организм человека и его нормальная микробиота составляют единую экологическую систему – суперорганизм, в котором масса микрофлоры составляет 5–6 % массы организма. Известно, что на питание микрофлоры расходуется около 20 % питательных веществ, поступающих в кишечник, и 10 % вырабатываемой организмом энергии [1, 3, 4]. Последние достижения в области клинической микробиологии заставляют по-новому взглянуть на значение нормальной микрофлоры для организма человека, на половые инфекции и их классификацию [5, 6, 7].

Классификация половых инфекций (с некоторыми изменениями и дополнениями)

Все половые инфекции или инфекционные заболевания мочеполовой системы у женщин можно подразделить на экзогенные и эндогенные.

Экзогенная инфекция – это заболевания, передающиеся половым путем (или сексуально-трансмиссивные заболевания), которые подразделяются на классические венерические заболевания, сексуально-трансмиссивные заболевания с преимущественным поражением половых органов и сексуально-трансмиссивные заболевания с преимущественным поражением неполовых органов.

Имеется группа **экзогенных заболеваний, передающихся неполовым путем (или сексуально-нетрансмиссивных)**, однако вовлекающих в патологический процесс половую систему. Отдельной большой группой представлены **условные патогены, находящиеся в пределах мочеполовой системы и составляющие эндогенную микрофлору или микробиоту**. Они при определенных условиях могут вызывать эндогенную инфекцию с формированием воспалительных очагов в органах мочеполовой системы.

Эндогенная микрофлора (микробиота или эндогенный микробиоценоз) представлена постоянной (автохтонной, резидентной) – 99 % и транзитной (аллохтонной, случайной) – <1 %. Постоянная микрофлора включает облигатную (обязательную, основную) – 90–80 % и факультативную (необязательную – условные патогены) – 10–20 %. Факультативная часть постоянной или резидентной микробиоты, включающая услов-

но-патогенные микроорганизмы, нередко совместно с экзогенной половой инфекцией участвует в формировании воспалительных очагов в органах мочеполовой системы. В современных условиях в 90 % случаев причиной воспалительных процессов половых органов является смешанная микрофлора.

Облигатная часть резидентной микрофлоры, представленная у женщин *Lactobacillus spp* и *Bifidobacterium spp.*, является «нормальной» микрофлорой, которая не участвует в формировании воспалительных очагов из-за отсутствия факторов патогенности; создает бактериальный «буфер», который в норме предотвращает колонизацию условно-патогенной эндогенной микробиоты и распространение экзогенной половой инфекции [8, 9].

Особенности и проблемы вагинального микробиома у женщин

Микробиота задействована во многих процессах организма: в ходе эволюции происходил постепенный отбор наиболее адекватных и важных для макроорганизма штаммов. Однако надо осознавать, что бактериям, живущим вместе с нами, надо питаться и размножаться, а не выполнять какие-то полезные для нас функции. На состав микробиоты в отдельных биотопах влияют тип дыхания бактерий, наличие питательного субстрата, физико-химические условия среды, наличие бактерицидных факторов, микробный антагонизм, развитость и состояние механизмов иммунобиологической защиты. При этом существует целый ряд факторов, влияющих на состав микробиоты и запускающих патогенетические механизмы многих болезней, – изменяется ответ на терапию, возникают проблемы.

Вагинальный микробиом является сложной динамической системой микроорганизмов, постоянно взаимодействующих с хозяином. Применение современных молекулярно-генетических методов позволило существенно расширить представления о составе вагинальной микрофлоры и взаимодействии между различными ее представителями [10, 11, 12].

Видовой состав микроорганизмов влагалища крайне многообразен, однако имеют место микробные ассоцианты, характеризующиеся относительным постоянством. Нормальная микрофлора отличается отсутствием факторов патогенности, обеспечением микроорганизмами колонизационной резистентности, предотвращающей заселение посторонними микроорганизмами, а также наличие взаимодействия макро- и микроорганизма по типу мутуализма. В отсутствие приведенных условий возникают проблемы вагинального микробиома у женщин [13].

Проблема №1 – формирование дисбиотического процесса

Дисбиоз влагалища можно рассматривать как начальный этап развития эндогенной инфекции, представляющей собой неспецифическое инфекцион-

но-воспалительное заболевание, вызываемое собственной комменсальной флорой, проявляющей патогенный потенциал с развитием воспалительной реакции локального и/или системного характера [14].

Наиболее актуальными в плане воздействия на эндогенную микробиоту являются урогенитальная хламидийная, урогенитальная трихомонадная инфекции, а также гонорея, влияющие на влагалищный микробиоценоз опосредованно через эндокринно-иммунные механизмы [15].

Запуск инфекционного процесса с формированием в дальнейшем воспалительных очагов в органах мочеполовой системы начинается с воздействия экзогенных и эндогенных триггерных (пусковых) факторов, меняется соотношение облигатной и факультативной частей постоянной (резидентной) микробиоты – это классифицируется как дисбиоз или дисбактериоз влагалища. Однако, понятие «дисбиоз» намного шире, чем «дисбактериоз». Дисбактериоз характеризует нарушение качественного и количественного состава бактериальной микрофлоры. Дисбиоз включает нарушения, касающиеся не только бактериальной микрофлоры, но и других представителей микробиоценоза (грибов, вирусов, простейших).

Влияние эндогенных триггерных факторов на микробиоту

- Эндокринопатии и гормональные изменения при половом созревании, при беременности, после родов, аборт.
- Нарушение в системе общего и местного иммунитета.
- Нарушение соотношений облигатной и факультативной микрофлоры (анаэробная экспрессия) за счёт индукции лизогении в лактофлоре.
- Желудочно-кишечный тракт в качестве резервуара микроорганизмов, ассоциированных с дисбиозом влагалища (не исключается влияние токсинов факультативной микрофлоры кишечника): в 8 % случаев – сочетание дисбиоза вагины с дисбиозом кишечника.
- Нарушение целостности и/или атрофия участков эпителия слизистой влагалища.

Влияние экзогенных триггерных факторов на микробиоту

- Терапия антибиотиками, цитостатиками, кортикостероидами, противовирусными, противогрибковыми препаратами, лучевая терапия.
- Частые и чрезмерные влагалищные души, спринцевания (изменение pH влагалищной среды и ухудшение аффинности рецепторов к лактофлоре).
- Беспорядочные половые связи с большим количеством сексуальных партнеров (воздействие спермы и смегмы на облигатную флору).
- Пороки развития и анатомические деформации после разрывов в родах, хирургических вмешательств и/или лучевой терапии.
- Инородные тела во влагалище, матке: влагалищные тампоны или диафрагмы, пессарии, ВМС и др., спермициды.

• Воздействие химических и физических факторов (в т.ч. облучения).

• Стрессы, дефекты питания (белковое и витаминное голодание).

• Инфицирование возбудителями половых инфекций (хламидиями, трихомонадами, нейссериями и др.).

Основные причины формирования дисбиотического процесса влагалища:

- Изменение pH влагалищного содержимого (причины как эндогенные, так и экзогенные).
- Индукция лизогении в лактофлоре, приводящая к уничтожению пула облигатной лактофлоры и снижению колонизационной резистентности.
- Нарушение в системе общего и местного иммунитета; ведущую роль в этом случае может играть эндокринный статус и половые инфекции.

К разновидностям дисбиотического процесса во влагалище относятся:

- анаэробный дисбактериоз (дисбиоз) или бактериальный вагиноз (БВ) – преобладают анаэробные факультативные условно-патогенные бактерии над облигатной бактериальной микрофлорой;
- аэробный дисбактериоз (дисбиоз) – преобладают аэробные факультативные условно-патогенные бактерии над облигатной бактериальной микрофлорой;
- смешанный (анаэробно-аэробный) дисбактериоз или дисбиоз – в одинаковой степени преобладают аэробные и анаэробные факультативные условно-патогенные бактерии над облигатной бактериальной микрофлорой.

Во всех трех случаях доля облигатной бактериальной микрофлоры меньше 80 %, а количество грибов рода *Candida* в норме ($<10^4$ КОЕ). Индивидуальными разновидностями дисбиоза влагалища являются состояния, при которых наблюдается повышенное накопление грибов рода *Candida* ($>10^4$ КОЕ) при нормальном количестве или снижении присутствия облигатной бактериальной и преобладании факультативной микрофлоры [16].

Проблема №2 – эпидемиология нарушений микробиоты влагалища

Диагностика ИППП и регистрация выявленных случаев остаются большой проблемой во всем мире. Несмотря на то, что ИППП относят к социально значимым заболеваниям, не для всех излечиваемых вирусных ИППП рекомендовано лабораторное обследование. Не ведется статистический учет заболеваний, вызванных *Mycoplasma genitalium*.

Заболевания, связанные с нарушениями микробиоты влагалища (НМВ), такие как БВ, АВ и КВВ, не относятся к ИППП, однако часто ассоциированы с большим числом и частой сменой половых партнеров. Поэтому снижение числа контактов может влиять на частоту их обнаружения, однако достоверных данных по эпидемиологии НМВ нет. Существует только предположение,

что восстановление вагинальной микробиоты и отсутствие рецидивов заболеваний, связанных с условно-патогенными микроорганизмами, являются одними из мер профилактики ИППП [17].

Проблемы эпидемиологии вагинальных инфекций и заболеваний, связанных с нарушениями микробиоты влагалища, обусловлены чаще всего недостатками системы диагностики и регистрации заболеваемости инфекциями органов репродуктивного тракта.

Существует и ряд других причин:

- клинические признаки непатогномоничны;
- лабораторные методы диагностики разнообразны, их характеристики зачастую неизвестны;
- распространенность некоторых инфекций неизвестна, для других данные иногда получены с применением нерегламентированных и невалидированных методов диагностики;
- нет сравнительных данных о диагностических характеристиках молекулярно-биологических исследований, применяемых для выявления условно-патогенной микрофлоры и диагностики нарушений микрофлоры влагалища;
- нет единого мнения по алгоритму обследования беременных женщин, а также женщин, предъявляющих жалобы на наличие выделений из влагалища.

Поэтому одним из способов преодоления этой проблемы является использование современных высокоинформативных методов диагностики для подтверждения дисбиоза влагалища – молекулярно-генетического метода - PCR real-time (Фемофлор): Фемофлор-16, Фемофлор Скрининг.

Технология позволяет дать самую полную количественную и качественную характеристику нормальной и условно-патогенной флоры урогенитального тракта у женщин; может быть использована для определения этиологической причины дисбиотического состояния (становится возможным осуществление направленной этиотропной терапии) и степени выраженности дисбиотических нарушений (становится возможной индивидуализация объема терапии); для оценки эффективности проводимой терапии и результатов лечения и мониторинга восстановления нормальной микрофлоры влагалища.

Проблема №3 – биопленки

Одним из основных открытий в области взаимоотношений микробной популяции следует считать установление факта существования бактерий в составе сообществ, получивших название «биопленки». Биопленка, с точки зрения биологии, представляет собой особую экосистему, обеспечивающую жизнеспособность и сохранение составляющих ее видов микроорганизмов, увеличение их общей популяционной устойчивости. Такая форма существования предоставляет бактериям массу преимуществ в условиях воздействия неблагоприятных факторов внешней среды и организма [18–21].

Микроорганизмы в биопленке, не изменяя своей индивидуальной чувствительности, лучше выживают при воздействии антибактериальных препаратов, осуществляют электрическое сообщение, обеспечивающее их метаболическую взаимосвязь в сообществе. Биопленка повышает вирулентность и патогенность всех возбудителей. Предполагается, что при воздействии антибиотика в пределах биопленки число резистентных микроорганизмов может быть изначально незначительным, но при повторном применении препаратов той же группы благодаря кворумной сигнализации число резистентных бактерий увеличивается, что в результате приводит к быстрому заселению биопленки резистентными формами [22, 23]. Матрикс биопленки может связывать и не пропускать и/или инактивировать антибиотики.

Установлено, что частота инфекций, обусловленных биопленкообразованием, в особенности в развитых странах мира, составляет 65–80 %. К особенностям биопленочных инфекций относятся тяжелое течение процесса и склонность к его хронизации, повышенная вероятность распространения возбудителя с генерализацией инфекционного процесса, неэффективность традиционной антимикробной терапии. Бактерии в биопленках способны обмениваться плазмидами резистентности (передача устойчивости между видами) и не чувствительны к действию иммунной системы хозяина [23, 24].

Сегодня не вызывает сомнений необходимость пересмотра концепции патогенеза различных хронических инфекций с учетом имеющихся данных о биопленках, что требует использования новых методов диагностики и лечения. Идентифицировать микроорганизмы в составе биопленок позволяют современные молекулярные методы: электрофорез в геле, высокоэффективная жидкостная хроматография с флуоресцентной гибрилизацией *in situ*, эпифлуоресцентная микроскопия, сканирующая электронная микроскопия, конфокальная лазерная сканирующая микроскопия (CLSM), ПЦР с обратной транскриптазой [23, 24].

Методы воздействия на биопленки

Терапевтическое воздействие на биопленки может быть направлено на механизмы первоначальной адгезии бактерий к поверхности, блокирование синтеза или разрушение полимерного матрикса, нарушение межклеточного обмена информацией; может сочетаться с собственно бактерицидными агентами. Одним из направлений воздействий на биопленки является использование физических факторов: импульсные электрические поля, акустические ударные волны, ультразвук.

Для предотвращения формирования микробных сообществ активно используются наночастицы серебра – серебро ингибирует репликацию ДНК, экспрессию рибосомных и других клеточных белков, а также препятствует функционированию бактериальной электротранспортной цепи – таким образом наночастицы серебра подавляют образование и наруша-

ют структуру биопленки, уменьшают продукцию внеклеточных полимерных веществ. Подобное лечение, действующее на структуру или функции биопленок, может оказаться более эффективным, чем стандартная антибактериальная терапия.

Таким образом, формирование биопленок в вагинальном биотопе представляет собой серьезную проблему, не имеющую до настоящего времени однозначного решения в теоретической и практической медицине. Не вызывает сомнений необходимость пересмотра патогенеза различных хронических инфекций с учетом имеющихся данных о биопленках, что требует использования новых методов диагностики и лечения.

Проблема №4 – ассоциации патогенов

Наиболее часто практикующему врачу приходится сталкиваться с микст-инфекциями, когда возрастает суммарное воздействие инфектов, усиливается их вирулентность и резистентность к противомикробным препаратам. Изменение численности того или иного вида микроорганизмов или появление несвойственных данному месту обитания бактерий служит сигналом для адаптивных или необратимых изменений в биоценозе влагалища.

Результатом наших наблюдений явилась гипотеза: РВБК наиболее часто ассоциируется с герпесвирусной инфекцией; данная урогенитальная микст-инфекция отличается частым рецидивированием кандидоза и атипичным течением герпеса, негативным влиянием на репродуктивное здоровье женщины, неудовлетворительными результатами стандартной терапии.

Почему из всего многообразия ассоциантов вагинального микробиома мы обратили внимание на сочетание вируса герпеса и грибов рода *Candida*?

Патологические биопленки при вагинальных микст-инфекциях в последние годы составляют огромный научный и практический интерес. Доказано, что грибы рода *Candida* образуют подобные сообщества, что является адаптивным механизмом их выживания в организме хозяина и способствует повышению их патогенности и вирулентности. *Candida albicans* является наиболее распространенным грибковым патогеном человека, связанным с образованием биопленки. Существует мнение, что именно отделившиеся биопленки грибов *Candida* ответственны за рецидивирование и устойчивость к обычной антифунгальной терапии [25, 26].

На сегодняшний день актуальным является установление роли вирусов в формировании биопленок и повышении частоты рецидивирования ассоциативной инфекции. Согласно некоторым исследованиям, ВПГ 1 типа, заключенный в биопленке *Candida*, защищен от инактивации физическими (лазерными) и фармакологическими методами, что приводит к снижению противовирусной активности лекарственных средств и нередко требует повышения их терапевтической дозы [27].

Биологическая значимость микробных взаимодействий в ассоциации вирусов и грибов остается в значительной степени неизвестной. Более глубокое понимание механизмов адгезии и передачи сигналов, участвующих в вирусно-грибковых взаимодействиях, позволит по-новому взглянуть на роль вирулентности, а также других факторов, имеющих отношение к полимикробным заболеваниям [28, 29].

Герпесвирусы и индуцируемые ими факторы могут вызывать воспаление слизистых оболочек, разрушение целостности эпителия репродуктивных органов. В инфицированных клетках нарушается функция распознающих инфекционные агенты клеточных рецепторов, происходит активация одних и подавление функций прочих иммунных клеток. При этом до настоящего времени остается невыясненной роль данного вируса в частоте и характере рецидивирования кандидозной инфекции при различных формах ГИ.

Поэтому целью нашего исследования явилось выявление механизмов взаимодействия вируса герпеса и грибов между собой и влияния ассоциантов на вагинальный микробиом, исследования иммунных механизмов персистенции и частого рецидивирования данной микст-инфекции [30].

Клиническими особенностями ассоциативной кандидозной и вирусной инфекции являются преобладание атипичных форм герпетической инфекции в данной ассоциации – у 68,6 % пациентов; частое рецидивирование (каждые 2–3 месяца) и средне-тяжелое течение инфекции. Урогенитальный кандидоз в данной ассоциации чаще протекает как хроническая рецидивирующая эндогенная инфекция в виде манифестной формы с частотой рецидивов от 4 до 12 раз в год и резистентностью возбудителя к применяемой терапии.

Изменения вагинального микробиома у женщин с РВБК, ассоциированным с герпесом, в значительной степени определяются высокой способностью грибов рода *C. albicans* и *C. non-albicans* к биопленкообразованию, что обуславливает частое рецидивирование инфекции и устойчивость к антимикотическим препаратам. При этом более плотная биопленка грибов образуется у женщин с атипичной формой герпеса, что обуславливает длительную персистенцию вируса и определяет необходимость длительного этиотропного лечения с применением повышенных доз специфических противовирусных препаратов. Наиболее высокими показателями ОПБ, представленных как в виде монокультур, так и в виде ассоциаций, и наиболее выраженной вирулентностью отличаются смешанные штаммы *Candida albicans*+*Candida glabrata* и *Candida albicans*+*Candida krusei* (ОПБ=5,2±0,04 и 3,6±0,04 соответственно).

Грибы рода *Candida non-albicans*, которые определялись у 42,2 % пациентов с микст-инфекцией кандидоза и герпеса и были устойчивы к наиболее часто используемому в настоящее время системным антимико-

тикам (к флуконазолу), являлись более вирулентными. Среди выделенных штаммов грибов у пациентов с атипичной формой герпеса зафиксирована наибольшая чувствительность к итраконазолу у *C. krusei*, равная 93,3 [68,2; 100,8]. Их присутствие в вагинальном био-топе у пациентов с РВБК и герпесом может быть наиболее частой причиной возникновения тяжелых и часто рецидивирующих форм, не чувствительных к антимикотической терапии. Таким образом, определение способности грибов рода *Candida* к биопленкообразованию должно учитываться при выборе оптимального лечения для пациентов с РВБК, ассоциированным с герпетической инфекцией.

Установленная дисфункция иммунного статуса у пациентов с герпес-ассоциированным РВБК является следствием синергидного действия грибов и вируса на иммунитет. При этом грибы вызывают иммунологический дисбаланс за счет преимущественно клеточного звена иммунитета и несостоятельности фагоцитоза, хроническая герпетическая инфекция потенцирует в большей степени нарушения гуморального звена. Наиболее характерными клинико-иммунологическими признаками атипичной формы герпетической инфекции у женщин с герпес-ассоциированным РВБК являются сопутствующие частые рецидивы ВВК, увеличение титра специфических высокоавидных противогерпетических антител класса IgG (индекс авидности IgG >60 %).

Таким образом, данная микст-инфекция представляет собой тесный симбиоз, в котором оба ассоцианта действуют как синергисты, сосуществуют по типу мутуализма и оказывают синергидное негативное действие на организм женщины, обуславливая персистирующее атипичное течение герпеса и частое рецидивирование заболевания.

Разработанная нами тактика ведения таких пациентов включает алгоритм дифференцированной диагностики клинических, микробиологических, иммунологических особенностей кандидозной и герпес-вирусной микст-инфекции.

Лечение пациентов с ассоциативной герпетической и кандидозной инфекциями должно проводиться в три этапа:

- первый этап – разрушение биопленок;
- второй этап – антимикотическая, противовирусная, иммуномодулирующая терапия;
- третий этап – нормализация колонизационной резистентности влагалищного микробиома.

Первый этап лечения – разрушение биопленки.

Всем пациентам на первом этапе с целью разрушения биопленок и поступления лекарственных средств к тканям назначалось антисептическое лекарственное средство – 0,05 % водный раствор хлоргексидина биглюконата, кавитированного низкочастотным ультразвуком (НЧУЗ).

Поиск инновационных методов воздействия на биопленки является актуальным и необходи-

мым. Сегодня в гинекологической практике появилось изделие медицинского назначения Аргентокеа Деликейт – спрей для наружного и местного применения. Важными составляющими являются: нанокolloиды серебра, экстракт солодки голой (активная глициризиновая кислота); растительные экстракты шалфея и алоэ вера (важные дополнительные эффекты: снятие симптомов воспаления, заживляющее и фунгистатическое действие); аскорбиновая кислота (нормализация pH влагалищного секрета). Наночастицы серебра обладают широким спектром антимикробной активности – проникая через биопленки, нарушают структуру и ингибируют их формирование.

Второй этап лечения – воздействие на экзопатогены влагалищного микробиома.

С целью элиминации грибковой флоры, способной к биопленкообразованию, назначали этиотропную антифунгальную терапию с учетом чувствительности к антимикотикам.

Учитывая, что грибы рода *Candida non-albicans*, которые определялись у 42,2 % пациентов с микст-инфекцией кандидоза и герпеса, были устойчивы к наиболее часто используемому в настоящее время системным антимикотикам (к флуконазолу) и наиболее чувствительны к итраконазолу, назначали итраконазол по 200 мг после еды в течение 3 дней, затем по 200 мг (2 капсулы) накануне (в первый день) менструации в течение 6 менструальных циклов.

Главной точкой приложения иммуномодулирующих лекарственных средств являются вторичные иммунодефициты, проявляющиеся часто рецидивирующими, трудно поддающимися лечению инфекционно-воспалительными процессами различной локализации. Интерферон α -2b (суппозитории) назначали по завершении основного курса лечения по 1 миллиону ЕД интравагинально в течение 10–14 дней (не менее трех курсов с интервалом в 1 месяц).

Противовирусная терапия

Использовали ацикловир в дозах, применяемых при иммунодефицитных состояниях (при опоясывающем герпесе). Ацикловир (таблетки) – по 1600 мг/сутки перорально в течение 1 месяца, затем 1200 мг/сутки в супрессивном режиме в течение 6–12 месяцев.

Третий этап лечения – усиление облигатной части влагалищной микробиоты с помощью применения пробиотиков для создания колонизационной резистентности влагалищного микробиома.

Для восстановления микробиома влагалища важны разновидности лактобактерий, способные к самостоятельной адгезии с последующей активацией местного иммунитета, поэтому применяли пробиотики, содержащие штаммы *Lactobacillus acidophilus* и *L. rhamnosus* BMX-54. Применение пробиотиков способствовало формированию стойкой сбалансирован-

ной пробиотической системы, антагонизму к патогенным микроорганизмам.

Предложенный метод этапного лечения герпес-ассоциированного РВБК отличался высокой клинической, микробиологической, иммунологической эффективностью.

Микробиологическая эффективность оценивалась по результатам санации кандидозной инфекции и способности штаммов к биопленкообразованию (через 6 месяцев после лечения при типичной и атипичной формах герпеса составляла 81,8 и 80,56 % соответственно).

Исследование иммунного статуса пациентов с герпес-ассоциированным РВБК через 6 месяцев после лечения указывало на устранение дисфункции во всех звеньях иммунитета и достижение стойкой ремиссии, что позволяло планировать беременность и прогнозировать ее благоприятные исходы для матери и ребенка. Отмечено снижение частоты операций кесарева сечения, в том числе и в связи с обострением герпеса до родов; рождение детей в удовлетворительном состоянии и без проявлений внутриутробной инфекции.

Заключение

Нарушение вагинального микробиома может приводить к инфекционно-воспалительным заболеваниям генитального тракта. При этом развитие инфекционного процесса зависит от особенностей инфицируемого организма и от качественного и количественного состава ассоциантов микробного сообщества, синергичное действие которых может приводить к увеличению вероятности рецидивов заболевания. Существование разрозненных данных микробиологического, клинического и фармакологического порядка в отношении отдельных, как бы изолированно существующих возбудителей в таких сообществах создает сложности для врачей акушеров-гинекологов в диагностике и расшифровке сложных влагалищных биоценозов.

Поэтому изменение вирулентности патогенов, рост их устойчивости к антимикробным и противовирусным препаратам, кооперации микроорганизмов вагинального биотопа в биопленки, развитие дисбиозов на фоне нерационального применения лекарственных средств требуют новых патогенетически обоснованных методов диагностики, лечения, профилактики рецидивов воспалительных заболеваний женских половых органов с использованием современного комплексного подхода, использование которого будет способствовать повышению качества медицинской помощи пациентам с нарушениями нормального микробиоценоза влагалища.

Список литературы

- Минкина Г.Н., Бондаренко К.Р., Селихова М.С., Солтыс П.А. Ренессанс вагинальной микробиоты: смена клиничес-

- ких парадигм. РМЖ. Мать и дитя. 2022; 5 (4): 303–308. DOI: 10.32364/2618-8430-2022-5-4-303-308.
- Ogunrinola G.A., Oyewale J.O., Oshamika O.O., Olasehinde G.I. The Human Microbiome and Its Impacts on Health. Int J Microbiol. 2020; 2020:8045646. DOI: 10.1155/2020/8045646.
- Ших Е.В. Клинико-фармакологические аспекты применения пероральных препаратов лактобактерий в лечении вагинальных дисбиозов // Акушерство и гинекология: новости, мнения, обучение. 2021. Т.9, №2. С.82–91. DOI: <https://doi.org/10.33029/2303-9698-2021-9-2-82-91>.
- Lynch S.V., Pedersen O. The human intestinal microbiome in health and disease // N. Engl. J. Med. 2016. Vol. 375. P. 2369.
- Таран Т.В. Современные представления об экологии бактерий. Микробиом. – ноябрь, 2018.
- European Guideline for the Management of Pelvic Inflammatory Disease. (Electronic resource.) Treatment_Guidelines-Europe2015v5.pdf (access date: 09.11.2022). URL: <http://www.iusti.org/regions/Europe/pdf/2015/PID>
- Dukhin A.O., Luybeshkina V.A., Taraskina E.V. Chronic pelvic inflammatory disease: controversial issues. RUDN Journal of medicine. 2013; 5: 201–209 (in Russ.).
- Инфекционно-воспалительные заболевания женских половых органов: общие и частные вопросы инфекционного процесса: учебное пособие / С.В. Ришук, Е.И. Кахиани, Н.А. Татарова, В.Е. Мирский, Т.А. Дудниченко, С.Е. Мельникова. – СПб.: Изд-во СЗГМУ им. И.И. Мечникова, 2016. – 84 с.
- Ришук С.В. Дисбиоз влагалища: новый взгляд на проблему. Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. 2016; 15(3): 54–63.
- Ведение больных с инфекциями, передаваемыми половым путем, и урогенитальными инфекциями: клин. рекомендации / Рос. о-во дерматовенерологов и косметологов. – М.: Деловой экспресс, 2012. – 112 с.
- Довлетханова, Э.Р. Современные возможности диагностики и лечения вульвовагинального кандидоза (в помощь практикующему врачу) / Э.Р. Довлетханова, П.Р. Абакарова // Мед. совет. – 2019. – № 13. – С. 42–48.
- Клинические рекомендации по диагностике и лечению заболеваний, сопровождающихся патологическими выделениями из половых путей женщин / В.Н. Прилепская [и др.]. – Изд. 2-е, доп. – М., 2019. – 57 с.
- Mendling, W. Vaginal Microbiota / W. Mendling // Adv. Exp. Med. Biol. – 2016. – № 902. – P. 83–93.
- Анкирская, А.С. Аэробные вагиниты в структуре оппортунистических инфекций влагалища. Дискуссионный вопрос нозологической терминологии / А.С. Анкирская, В.В. Муравьева, Т.Э. Карапетян // Акушерство и гинекология. – 2013. – № 1. – С. 107–110.
- Болезни кожи. Инфекции, передаваемые половым путем. Рос. о-во дермато-венерологов и косметологов. Дерматовенерология: Федеральные клин. рекомендации. – 5-е изд., перераб. и доп. – М.: Деловой экспресс, 2016. – 768 с.
- Ришук С.В., Малышева А.А. Эндогенная микробиота влагалища и ее нарушение. Диагностика и принципы коррекции. Terra Medica. 2014; 2:921.
- Махова Т.И., Головешкина Е.Н., Акимкин В.Г. Сравнение частоты инфекций, передаваемых половым путем, и нарушений микробиоты влагалища, ассоциированных с условно-патогенными микроорганизмами, у женщин в 2019–

-
- 2021 гг. Центральный НИИ эпидемиологии Роспотребнадзора, Москва, Россия.
18. Романова, Ю.М. Бактериальные биопленки как естественная форма существования бактерий в окружающей среде и организме хозяина/Ю.М. Романова, А.Л. Гинцбург// Журн. микробиологии, эпидемиологии и иммунологии. – 2011. – №3. – С. 99–110.
 19. Эффективная борьба с патогенными биопленками: восстановление нормоценоза влагалища/П.В. Буданов [и др.]//Гинекология. – 2013. – Т. 15, №5. – С. 88–91.
 20. An expanded regulatory network temporally controls *Candida albicans* biofilm formation/E.P. Fox [et al.]//Mol. Microbiol. – 2015. – Vol. 96. – P. 1226–1239.
 21. Flemming, H.C. The biofilm matrix/H.C. Flemming, J. Wingender//Nature Reviews Microbiology. – 2013. – Vol. 8, №9. – P. 623–633.
 22. Overman, P.R. Biofilm: A New View of Plaque/P.R. Overman//The Journal of Contemporary Dental Practice. – 2012. – Vol. 1, № 3. – P. 18–29.
 23. Окулич, В.К. Микробные биопленки в клинической микробиологии и антибактериальной терапии/В.К. Окулич, А.А. Кабанова, Ф.В.Плотников. – Витебск: ВГМУ, 2017. – 300 с.
 24. Subramanian, P. Antibiotic resistance pattern of biofilm-forming uropathogens isolated from catheterised patients in Pondicherry/P. Subramanian, N. Shanmugam//India Australas Medical Journal. – 2012. – Vol. 5, № 7. – P. 344–348.
 25. Окулич, В.К. Роль микробных биоплёнок в патогенезе инфекционных процессов на современном этапе/В.К. Окулич, Ф.В. Плотников, А.А. Кабанова//Иммунопатология, аллергология, инфектология. – 2012. – №4. – С. 70–82.
 26. Nett, J.E. Contributions of the Biofilm Matrix to *Candida* Pathogenesis/J.E. Nett, D.R. Andes//J. Fungi. – 2020. – Vol. 6, №21. – P. 1–9.
 27. Verstraelen, H. The biofilm in bacterial vaginosis: implications for epidemiology, diagnosis and treatment/H. Verstraelen, A. Swidsinski//Curr. Opin. Infect. Dis. – 2013. – Vol. 26, №1. – P. 86–91.
 28. Herpes simplex virus-1 entrapped in *Candida albicans* biofilm displays decreased sensitivity to antivirals and UVA1 laser treatment/C. Ascione [et al.]//Ann Clin Microbiol Antimicrob. – 2017. – Vol. 16, № 1. – P. 72–76.
 29. Herpes Simplex Virus Modulation of *Staphylococcus aureus* and *Candida albicans* Initiation of HeLa 299 Cell-Associated Biofilm/J. Balbina [et al.]//Curr. Microbiol. – 2016. – Vol. 72. – P. 529–537.
 30. Ковалева, А.В. Рецидивирующий вульвовагинальный кандидоз, ассоциированный с герпетической инфекцией (диагностика, лечение, особенности прегравидарной подготовки): дис. канд. мед. наук:14.01.01/А.В. Ковалева. – Витебск, 2022. – 92 с.

ЛИТЕРАТУРНЫЕ ОБЗОРЫ

ДИСФУНКЦИЯ ТАЗОВОГО ДНА У ЖЕНЩИН В ПОСТМЕНОПАУЗЕ**Н.В. Щелкунова, Е.А. Мицкевич**

УО «Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет»

Резюме

В статье представлены данные литературы об эпидемиологии и этиологии дисфункции тазового дна у женщин в постменопаузе. Данный обзор демонстрирует актуальность изучаемой темы, учитывая современную мировую демографическую ситуацию и тенденции в Республике Беларусь. Также в обзоре описаны основные проблемы, с которыми сталкиваются женщины в постменопаузе, имеющие дисфункцию тазового дна. Сделан акцент на важности оценки уровня качества жизни пациенток в постменопаузе, которые имеют пролапс тазовых органов, а также перечислены существующие опросники для работы с данной группой пациенток. Кроме этого, в статье описаны актуальные классификации и способы определения степени пролапса, используемые для унифицированного подхода в описании тяжести анатомического пролапса тазовых органов разными специалистами. Также представлены основные методы коррекции пролапса тазовых органов, их достоинства и недостатки, возможные ограничения применения.

Ключевые слова: дисфункция тазового дна, пролапс тазовых органов, постменопауза, недержание мочи, недержание кала, сексуальная дисфункция, гинекологический пессарий, хирургическая коррекция пролапса тазовых органов.

PELVIC FLOOR DYSFUNCTION IN POSTMENOPAUSAL WOMEN**N.V. Shchelkunova, E.A. Mitskevich**

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

Abstract

The article presents literature data on the epidemiology and etiology of pelvic floor dysfunction in postmenopausal women. This review demonstrates the relevance of the topic under study, taking into account the current global demographic situation and trends in the Republic of Belarus. The review also describes the main problems faced by postmenopausal women with pelvic floor dysfunction. It emphasizes the importance of assessing the quality of life of postmenopausal women with pelvic organ prolapse and lists the existing questionnaires for working with this group of patients. In addition, the article describes the current classifications and methods of determining the degree of prolapse used for a unified approach in describing the severity of anatomical pelvic organ prolapse by different specialists. The main methods of pelvic organ prolapse correction, their advantages and disadvantages, and possible limitations of application are also presented.

Key words: pelvic floor dysfunction, pelvic organ prolapse, postmenopause, urinary incontinence, fecal incontinence, sexual dysfunction, gynecological pessary, surgical correction of pelvic organ prolapse.

Определение

Дисфункция тазового дна (ДТД) – это комплекс нарушений функционирования связочного аппарата и мышц тазового дна, удерживающих органы малого таза в нормальном положении и обеспечивающих удержание мочи и кала [1].

В литературе можно встретить различные варианты интерпретаций заболеваний тазового дна, которые подразумевают под собой ту или иную проблему, заключающуюся в анатомическом и/или функциональном нарушении работы тазовых органов. В некоторых случаях определения имеют синонимичный характер. Согласно данным International Urogynecological Consultation (IUC) пролапс тазовых органов (ПТО) – ана-

томический пролапс с опущением, по крайней мере, одной из стенок влагалища до или за пределы гимена (с его усилением во время пробы Вальсальвы) при наличии любого из симптомов, характерных для пролапса (чаще всего чувство «инородного тела») или функциональные нарушения смежных органов без ощущения стенок влагалища [2]. Таким образом, термин «дисфункция тазового дна» имеет более обобщенный смысл и включает в себя пролапс тазовых органов, мочевого симптома, анальную инконтиненцию и сексуальную дисфункцию (СД), т.е. как анатомические, так и функциональные изменения [3].

В целом пролапс тазовых органов необходимо рассматривать как разновидность грыжи тазового дна для более полного понимания проблемы.

В большинстве случаев пролапс является сочетанной патологией, т. к. в этом процессе участвуют смежные органы (мочевой пузырь, прямая кишка, тонкий и толстый кишечник). Вид пролапса тазовых органов можно определить по дефекту определенного отдела (компартамента) тазовой фасции. Так, ПТО делится на передний, задний и апикальный (выпадение матки или культы влагалища после гистерэктомии). Данные эпидемиологических исследований о типе пролапса продемонстрировали следующее: дислокация переднего компартамента встречается чаще среди трех типов и в два раза чаще, чем пролапс заднего компартамента, и в три раза чаще, чем пролапс апикального компартамента [4]. По данным Aigmueller T. распространенность пролапса культы влагалища после гистерэктомии достигает 6–12 % [5]. Также для описания патологии используются такие определения, как «цистоцеле» – опущение мочевого пузыря через переднюю стенку влагалища; «ректоцеле» – опущение прямой кишки через заднюю стенку влагалища; «энтероцеле» – выпадение петель кишечника через своды влагалища.

В международной классификации болезней 10-го пересмотра (МКБ-10) выделяют:

N81 Выпадение женских половых органов:

N81.1 Цистоцеле.

N81.2 Неполное выпадение матки и влагалища.

N81.3 Полное выпадение матки и влагалища.

N81.4 Выпадение матки и влагалища неуточненное.

N81.5 Энтероцеле.

N81.6 Ректоцеле.

N81.8 Другие формы выпадения женских половых органов (несостоятельность мышц тазового дна, старые разрывы мышц тазового дна).

N88.4 Гипертрофическое удлинение шейки матки.

N99.3 Выпадение свода влагалища после экстирпации матки.

Актуальность

Оценить точное число женщин, страдающих пролапсом, достаточно сложно. Это связано с тем, что для диагностики проблемы используются разные системы классификации, опубликованные исследования разнятся в зависимости от того, зафиксирована ли патология среди женщин с жалобами или женщин с бессимптомным течением, а также нет данных о том, сколько женщин с ПТО так и не обратились за медицинской помощью.

Распространенность ПТО достаточно вариабельна и составляет 3–57 % [6, 7]. По данным Министерства здравоохранения Республики Беларусь, которые были озвучены на VIII урологических чтениях (Гродно, 2014), опущение и выпадение половых органов в структуре общей гинекологической заболеваемости составляет 28–38,9 %, что составляет 15 % всех хирургических вмешательств. В России, в зависимости от региона, частота пролапса тазовых органов колеблется от 3 до 53 % [8, 9].

В 2017 году Wein A. J. сообщил, что увеличение заболеваемости пролапсом тазовых органов принимает масштаб скрытой эпидемии. С увеличением возраста женщины частота ПТО увеличивается [10]. Среди пациентов, имеющих симптомы ПТО, распределение по возрасту выглядит следующим образом: 20–29 лет – 6 %, 50–59 лет – 31 %, и около 50 % женщин в возрасте 80 лет и старше [11]. По данным Nygaard I. (2008), распространенность дисфункции тазового дна среди женщин старше 80 лет в 5 раз превышает таковую среди пациенток в возрасте 20–39 лет. Согласно результатам переписи населения в 2019 г. демографическая ситуация в Республике Беларусь характеризуется ростом продолжительности жизни, что ведет к увеличению доли населения старшей возрастной группы как среди мужчин, так и женщин [12]. По данным официальной статистики число лиц старше трудоспособного возраста в 1999 г. было 2 160 103, а в 2019 г. – 2 309 218. Средний возраст женского населения также продолжает расти, если в 2014 г. он был 42,4 года, то в 2023 г. он уже составляет 43,9 года по данным Белстат. При этом удельный вес женщин старше трудоспособного возраста составляет 31,6 % в настоящий момент. Очевидно, что все женщины старше трудоспособного возраста находятся в постменопаузе, поскольку средний возраст наступления менопаузы около 51 года [13, 14, 15]. Тем временем, период для физиологического наступления менопаузы имеет диапазон 45–55 лет (по данным ВОЗ). Данные цифры свидетельствуют о том, что число пациентов старшей возрастной группы растет, соответственно и количество пациенток с ПТО. Аналогичная тенденция прослеживается во всем мире. По данным ООН за период 1994–2014 гг. число лиц старше 60 лет увеличилось вдвое, что в очередной раз указывает на актуальность проблемы и ее значимость.

Согласно прогнозам ВОЗ к 2030 году ПТО будет наблюдаться у 63 млн. женщин [16]. В своем исследовании Wu J.M. и др. подсчитали, что в США в 2050 году распространенность женщин, страдающих ПТО (с симптомным течением), увеличится до 46 %, что составит более 5 миллионов человек [17]. Рост количества пациенток с дисфункцией тазового дна определяет проблему в том числе финансовой нагрузки на систему здравоохранения. Так, ежегодная стоимость амбулаторного лечения заболеваний тазового дна в США с 2005 по 2006 год составляла почти 300 миллионов долларов (Сунг Ф.В., 2010), а хирургическое лечение пролапса было наиболее распространенной стационарной процедурой, выполняемой у женщин старше 70 лет с 1979 по 2006 год [18]. Согласно опубликованным данным женщины имеют пожизненный риск оперативного лечения по поводу пролапса, равный 12,6 %, при этом самый высокий годовой риск был в возрасте 71 и 73 лет [19]. В схожем исследовании, проведенном в Австралии, авторы подсчитали, что самый высокий показатель риска был среди женщин 65–69 лет, а общий риск подвергнуться оперативному лечению пролапса составлял 19 % [20]. И снова в группе большего риска женщины в постменопаузе.

Влияние пролапса на здравоохранение, несомненно, будет усиливаться, исходя из тенденций роста заболеваемости женщин в постменопаузе, число которых в популяции повсеместно увеличивается [21]. Постепенно, по мере старения населения дисфункция тазового дна будет более заметна как со стороны снижения качества жизни, так и трудовой эффективности женщин [22, 23]. Особенно, включая во внимание тот факт, что пенсионный возраст в Республике достиг 58 лет для женщин, и в 2024 году трудится чуть более 500 тысяч пенсионеров, из них женщин почти в три раза больше, чем мужчин [24].

ДТД является актуальной проблемой, поскольку отрицательно влияет на качество жизни женщин [7, 25, 26, 27]. Женщины с симптомным течением ПТО испытывают физический и эмоциональный стресс, а также трудности и стыд в общении с кем бы то ни было о своей проблеме, включая врачей (Мишель Вербек и др., 2019). Это может являться одной из причин необращения женщин за помощью к специалистам. Патология тазового дна оказывает значительное негативное влияние на социальное, физическое и психологическое благополучие пациенток (Wu J. M. и др., 2014). Из-за анатомической близости и общности поддерживающих структур ПТО часто вызывает анатомо-функциональную несостоятельность смежных органов и систем (недержание мочи, несостоятельность анального сфинктера), а также может негативно влиять на половой акт и на сексуальную функцию (Hammad F. T. и др., 2018; Rogers R. G., 2013). Zielinski R. и др. пишут о том, что симптомы ДТД способны значительно нарушать ментальное здоровье женщины, влиять на восприятие своей привлекательности и сексуальности своего тела, что приводит к снижению личной, сексуальной и социальной активности.

Факторы риска

Большое количество работ посвящено изучению факторов риска, способствующих развитию ДТД, однако на сегодняшний день нет консенсуса по поводу причины возникновения нарушений тазового дна. Общепринято, что развитие ПТО связано с тяжелым физическим трудом или поднятием тяжестей, при которых происходит резкое повышение внутрибрюшного давления, «выталкивающее» матку наружу [28]. Кроме этого, провоцировать развитие пролапса могут и хронические заболевания кишечника и легких, при которых происходит частое и интенсивное натуживание и многократное резкое повышение внутрибрюшного давления и, как следствие, перерастяжение мышечно-фасциальных структур (Кулаков В. И. и др., 2009; Малхасян В. А. и др., 2010). Также к факторам риска развития патологии тазового дна относят нарушение процессов микроциркуляции крови и лимфы в малом тазу, ожирение и малоподвижный образ жизни (Михальчук Н. С. и др., 2012; Lowder J. L. и др., 2010). Ожирение напрямую влияет на симптомы пролапса тазовых органов путем повышения внутрибрюшного

давления, повреждения нервов и наличия сопутствующих заболеваний [29].

И все же, одним из основных факторов развития пролапса тазовых органов в постменопаузе является возраст. Существует прямая связь между менопаузой и повышенным риском развития ПТО [30]. Гормональные изменения в период менопаузы вызывают снижение общей концентрации эстрогена, а гипоестрогенная среда в органах малого таза способствует изменениям в составе и прочности коллагена, что в последующем приводит к слабости, истончению тканей и, как следствие, число женщин, страдающих опущением или выпадением тазовых органов, увеличивается в позднем репродуктивном и перименопаузальном периоде. В исследовании, проведенном Elmer C. в США среди более 1 000 женщин 18–83 лет, которые прошли ежегодное гинекологическое обследование, было показано, что распространенность ПТО увеличивалась примерно на 40 % с каждой последующей декадой жизни [31]. А в другом шведском исследовании было показано, что среди женщин в возрасте 20–29 лет распространенность ПТО равна 6,6 %, а среди женщин 50–59 лет – 55,6 % [32]. Согласно отечественным данным у женщин в возрасте 20–29 лет частота ПТО составляет 20 %, в возрасте 30–39 лет – около 50 %, 40–49 лет – 77 %, а 50–59 лет – 74 % [33]. Состояние тканей зависит не только от концентрации эстрогена, но и экспрессии эстрогеновых рецепторов. Эстроген и эстрогеновые рецепторы модифицируют гены, которые кодируют факторы роста во внеклеточном матриксе. У женщин в постменопаузе с ПТО были обнаружены значительно более низкие концентрации сывороточного эстрогена и более низкие концентрации эстрогеновых рецепторов в связках тазового дна по сравнению с женщинами без ПТО [34, 35].

Также к основным факторам развития ПТО относят беременность и роды. Существуют корреляции между паритетом родов, способом родоразрешения, наличием сопутствующей акушерской травмы и ПТО. Так, многоплодная беременность может быть самым сильным предрасполагающим фактором к ПТО. Женщины с одними родами имеют четырехкратный риск развития пролапса тазовых органов, а женщины с двумя родами – в 8,4 раза выше по сравнению с нерожавшими женщинами [36]. Важно отметить, паритет является установленным фактором риска развития ПТО, но он не является фактором риска рецидива пролапса тазовых органов [37].

Хорошо известно, что существует и генетическая предрасположенность к пролапсу тазовых органов. У женщин с семейным анамнезом пролапса частота ПТО в 2,5–5 раз выше, чем в общей популяции [38].

На данный момент существуют доказательства того, что пролапс является также и следствием дисплазии соединительной ткани (ДСТ), и что данная патология, вероятно, в большей степени оказывают влияние на развитие ПТО, чем роды и акушерские травмы. Подтверждением этому являются исследования, демонстрирующие связь пролапса тазовых органов

с гипермобильностью суставов, варикозным расширением вен нижних конечностей, низкой минеральной плотностью костной ткани, геморроем, стриями и грыжами [37, 39]. Sheyn D. и др. также подтвердили взаимосвязь ДСТ и высокой частоты ПТО у женщин, в анамнезе которых была зафиксирована истмико-цервикальная недостаточность.

Все вышеописанное не вызывает сомнений в том, что патология тазового дна развивается под действием совокупности генетических, средовых факторов и, конечно, возраста. Эти знания обязательно должны быть учтены при выборе методов лечения пациенток с дисфункцией тазового дна, прогнозировании осложнений и риска рецидива в послеоперационном периоде. Что на сегодняшний день остается достаточно сложным вопросом.

Диагностика

Дисфункция тазового дна, несомненно, является мультидисциплинарной проблемой. С жалобами, вызванными данным состоянием, пациентки часто обращаются к врачам разных специальностей, что также обуславливает различия статистических данных, и, как следствие, отсутствие полной картины о распространенности ДТД.

Основным симптомом при ПТО является обнаружение самой женщиной «инородного тела» в преддверии влагалища, которое может быть представлено стенкой/стенками влагалища, шейкой матки или всей маткой [40, 41].

Кроме этого, слизистая половых органов, которая располагается за пределами влагалища, подвергается ороговению и становится сухой, могут появляться трещины или ссадины, а после она может изъязвляться, таким образом появляются декубитальные язвы, которые в некоторых случаях могут быть толерантны к проводимой терапии. Не редкость, когда лечение язв длительное, а также занимает много сил и терпения. В большинстве случаев это касается пациенток, находящихся в постменопаузе. Для этой категории женщин характерно снижение уровня свободного эстрогена в крови [42]. Также стоит отметить, что в пожилом возрасте женщины могут быть одиноки, не иметь какой-либо помощи и поддержки от близких или родственников и иметь достаточно высокую накопленную заболеваемость, что влечет за собой ряд сложностей в способности ведения социальной активности, возможности самопомощи, и как следствие, снижение качества жизни.

К анатомическим изменениям при ПТО в большинстве случаев присоединяются функциональные расстройства смежных органов. При выраженном пролапсе с формированием цистоцеле наиболее характерным проявлением является:

- 1) затрудненное мочеиспускание,
- 2) необходимость оказания себе ручного пособия, чтобы мочеиспускание стало возможным или с целью полного опорожнения мочевого пузыря,

- 3) наличие большого объема остаточной мочи,

- 4) застой в мочевыделительной системе и, как следствие, – инфицирование нижних, а при прогрессировании процесса – верхних ее отделов,

- 5) и, в редких случаях, полная задержка мочи (Jelovsek J. E. и др., 2007).

Кроме этого, длительное существование полного выпадения тазовых органов может быть причиной обструкции мочеточников, гидронефроза, гидроуретера, что также требует коррекции, лечения и, неоспоримо, влияет на качество жизни. Особое место занимает недержание мочи при напряжении или стрессовое недержание мочи, которые приводят к появлению чувства стыда, страха выйти из дома, особенно у ранее особо социально активных пациенток. В таких ситуациях у женщин появляется вынужденная необходимость использовать прокладки/пеленки, что еще больше угнетает и оказывает психологическое давление. Женщины порой вынуждены изменить свой образ жизни, работу, а иногда и отказываются от интимных отношений из-за страха быть отвергнутой, не принятой, осужденной. Урологические осложнения наблюдаются практически у каждой второй пациентки с ПТО (Буянова С. Н. и др., 2017). Важно отметить, что среди женщин, проходящих лечение по поводу пролапса, часто основной целью терапии является разрешение симптомов мочеиспускания (Nunziata M. И. др., 2023; Mamik M. М., и др., 2013; Adams S. R. и др., 2011). В настоящее время нет точного и однозначного ответа на вопрос об этиологии развития симптомов нижних выводящих путей (СНМП) у женщин с ПТО (Cameron, A. P. и др., 2019). Sun Yi сообщает о том, что растяжение мочевого пузыря приводит к тому, что рецепторы в эпителии перестают работать и высвобождают нейротрансмиттеры, такие как ацетилхолин и АТФ. Нейроны обнаруживают нейромедиаторы в уротелии, что вызывает сокращение мочевого пузыря. Также многие расстройства могут иметь общую причину, включая дисфункцию тазового дна, травму, связанную с родами, или старение (Johnson, J. R. и др., 2020). Это в свою очередь вызывает опасения в эффективности оперативного лечения симптомного течения пролапса в случае присутствия неврологического поражения, изменений мышц детрузора или следствия растяжения мочевого пузыря и в очередной раз подтверждает необходимость дальнейшего изучения данной проблемы и определения четких показаний и противопоказаний к тому или иному виду лечения.

Кроме мочевых симптомов, пациентки с ДТД могут испытывать и дефекационную дисфункцию. Нарушение со стороны прямой кишки затрагивает от 24 до 52 % женщин с ДТД (по сравнению с 20 % женщин в общей популяции) [43]. Наиболее распространенными симптомами, связанными с пролапсом, являются запор и неполное опорожнение прямой кишки. Также к симптомам дисфункции относят ложные позывы к дефекации, недержание газов, кала и симптомы обструкции (например, запор или необходимость на-

давливания пальцами на влагалище или промежность для полной эвакуации) [43, 44]. Некоторые женщины сообщают о недержании кала во время полового акта (Jelovsek J. E. и др., 2007). Расстройства дефекации могут присутствовать у женщин с любой атомической локализацией пролапса, хотя чаще всего они связаны с опущением задней стенки влагалища или при апиальном дефекте (Ellerkmann R. M. и др., 2001).

Пролапс тазового дна считается одним из основных факторов, влияющих на сексуальную функцию. Важным моментом является отсутствие корреляции между степенью пролапса и уровнем сексуальной дисфункции, что было подтверждено исследованием Эденфильда. Часть женщин преднамеренно избегают сексуальных контактов из-за страха дискомфорта или смущения, особенно это касается женщин с недержанием мочи или кала во время сексуальной активности. В ретроспективном обзоре женщин, перенесших урогинекологическую операцию, почти одна треть указала, что они избегали сексуальной активности из-за симптомов дисфункции тазового дна [45]. Распространенность сексуальной дисфункции оценивается примерно в 30–50 % среди населения в целом, а процент ее среди женщин с ДТД возрастает до 50–83 % [46]. Национальные опросы в США и Великобритании показали, что всего 22 % урогинекологов на регулярной основе проверяют женщин на предмет наличия сексуальной дисфункции. Сексуальность является важным компонентом общего качества жизни (Laumann E. O. и др., 2006), а лечение ДТД может уменьшить сексуальную дисфункцию. Исследования с использованием анкет сообщают об улучшении сексуальной функции почти у 70 % женщин, получивших лечение дисфункции тазового дна (Kammerer-Doak D., 2009). Так, в одном исследовании женщин, которые перенесли операцию по поводу пролапса, было показано, что пациентки оценили как очень значимое нежелательное явление появление послеоперационных жалоб, связанных с сексуальной жизнью (Dunivan G. C. и др., 2019). Кроме того, в обзоре 50 исследований было показано, что о наличии сексуальной дисфункции сообщили более половины женщин с ПТО, а 37–100 % пациенток отметили наличие трудностей в проведении полового акта (Harvey M. A. и др., 2021). О распространенности сексуальной дисфункции среди женщин в постменопаузе на территории Республики Беларусь говорить сложно, этот аспект жизни не изучен, и существует некоторое табуирование этой темы обществе в целом.

Чаще всего в литературе для оценки отношения женщин к своему телу используют опросник BIPOP (Body Image Pelvic Organ Prolapse) (Lowder J. L. и др., 2014), а также PFDI-20 (Pelvic Floor Distress Inventory) и PFIQ-7 (Pelvic Floor Impact Questionnaire) (Barber M. D. и др., 2005). Для оценки степени стрессового недержания мочи базовым опросником является ICIQ-SF (International Consultation on Incontinence Modular Questionnaire-Short Form), а для оценки сексуальной дисфункции – PISQ-12 (Pelvic Organ Prolapse/Urinary

Incontinence Sexual Questionnaire) (Rogers R. G. и др., 2004). Такие опросники достаточно эффективно оценивают физическое, психо-эмоциональное состояние пациенток, что немаловажно при оценке показаний к оперативному лечению по поводу пролапса тазовых органов, последующей адекватной оценке результатов лечения, поскольку все пациентки достаточно субъективно оценивают свою привлекательность, качество жизни, психо-эмоциональное состояние и физическое здоровье.

Говоря об объективной оценке анатомических изменений, связанных с пролапсом тазовых органов, актуальными на сегодняшний день классификациями ПТО являются система Baden–Walker и Pelvic Organ Prolapse Quantification System (POP-Q) – количественная система оценки ПТО. Полуколичественная система оценки степени недостаточности тазового дна Baden и Walker была разработана еще в 1992 г. [47]. Данная классификация определяет степень пролапса на основе оценки расстояния между опущенным органом и уровнем девственной плевы во время физиологического напряжения. В данном случае единицей измерения является половина расстояния от нормально расположенного органа до гимена (система «половины пути»). Таким образом, выделяют следующие степени пролапса:

- 1 – опущение на половину расстояния до девственной плевы;
- 2 – до девственной плевы;
- 3 – ниже девственной плевы на половину расстояния до девственной плевы;
- 4 – полное выпадение.

Несмотря на простоту использования, классификация «половины пути» остается менее актуальной в сравнении с классификацией POP-Q. Это связано с тем, что система оценки POP-Q в свое время была рекомендована Международным обществом по удержанию мочи (International Continence Society, ICS) поскольку ее применение имеет значительные преимущества как в клинической практике, так и в исследованиях [48]. Классификация POP-Q оценивает опущения стенок влагалища по 9 параметрам. Измерение производится в положении пациентки лежа на спине при максимальной выраженности пролапса (проба Вальсальвы). Т.к. гименальное кольцо является плоскостью, которую легко визуализировать, то относительно нее и происходит оценка наиболее дистально расположенной части влагалищной стенки для определения стадии пролапса. При этом полный выворот влагалища соответствует 4-й стадии. Применение классификации POP-Q или упрощенной версии S-POP в повседневной практике врачей позволяет применять единый подход в определении стадии и более унифицированно интерпретировать данные осмотра пациентов [49].

Лечение

Существует мнение, что хирургический метод является единственным эффективным методом лече-

ния женщин с пролапсом тазовых органов. Однако хирургия генитального пролапса с помощью собственных тканей ассоциирована с риском рецидива (Радзинский В. Е., 2021; Kalkan U. и др., 2017). Есть предположения, что факторами риска развития рецидивов после операции являются генетические аспекты, паритет, ожирение, родовые травмы во время родов и пр. В недавнем метаанализе 29 исследований с участием 6 597 пациентов было выяснено, что частота рецидивов пролапса тазовых органов после операции составила 37,7% [27]. Значимые показатели риска рецидивирования были выявлены при наличии у пациентки отрыва леватора, при стадии пролапса до операции $\geq$ III, при наличии в анамнезе операции на тазовом дне. При этом не было выявлено статистически значимого влияния избыточного веса или ожирения, паритета, менопаузы, курения, гистерэктомии в анамнезе, запоров, хронических заболеваний легких, сахарного диабета на рецидив пролапса гениталий после операции. Такие же результаты были ранее описаны и Friedman и др. Поэтому важно выявлять и оценивать факторы риска рецидива пролапса и учитывать их при выборе способа лечения и вида операции с целью оказания качественной медицинской помощи.

Сейчас в мире существует большое количество видов оперативных вмешательств в различных модификациях для лечения пациенток с ДТД [50]. При этом «золотого стандарта» лечения пролапса не существует [51]. Существование множества способов хирургической коррекции свидетельствует о неудовлетворительных результатах их использования. Большое внимание уделяется хирургическому лечению и связано это с высокой частотой послеоперационных осложнений, которая колеблется от 17,3 до 31% (Altomare D. F. и др., 2002; Оразов М. Р. и др. 2018), и рецидивов – от 5,0 до 27,3% (Хитарьян А. Г. и др., 2013, Филимонов В. Б. и др., 2019). Так, например, использование сетчатых (MESH) технологий может сопровождаться тяжелыми последствиями, которые могут оказывать значительное влияние на качество жизни пациентки и приводить к повторной госпитализации и операции. Термин «Mesh-ассоциированные осложнения» был предложен Международным обществом урогинекологов в 2009 г. для описания осложнений, возникающих в результате имплантации синтетического материала в организм пациентки. К этим осложнениям относятся: эрозия стенок влагалища, протрузия протеза в соседние органы, инфицирование протеза, его деформация, болевой синдром и диспареуния (Ерема В. В. и др., 2021; Сухих С. О., 2020; Paz-Levy D. и др., 2017). Еще в 2019 году FDA (Управление по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и лекарственных медикаментов США) сообщило о том, что следует прекратить производство и распространение сетчатых имплантов для коррекции пролапса тазовых органов во время операций, проводимых вагинальным доступом, в связи с отсутствием данных о безопасности использования данных протезов [52]. Однако отказ от использования синтетических материалов сопряжен с более

высоким (до 40% и более) риском рецидивов (Jallad K. и др., 2018; Friedman T. и др., 2018). Поэтому требуется дальнейшее изучение, каким именно группам пациенток будет действительно эффективно проведение хирургического вмешательства, и риск послеоперационных осложнений будет минимальным.

Согласно последним данным, у части пациенток после оперативного лечения ПТО симптомы гиперактивного мочевого пузыря (ГМП) все равно будут сохраняться. Например, в Кокрейновском обзоре хирургического лечения ПТО новые (впервые проявившие себя) симптомы ГМП или их возобновление были зарегистрированы у 12% женщин в девяти исследованиях (Maher C. M. и др., 2011). В исследовании Lo T. S. у 24,5% женщин с ПТО и гиперактивным детрузором (ГД) наблюдались стойкие симптомы после хирургического устранения пролапса (особенно с использованием сетчатого протеза). Также автор указывает на то, что возраст старше 65 лет, неврологические заболевания, такие как болезнь Паркинсона, обструкция выходного отверстия мочевого пузыря или увеличение объема остаточной мочи более 200 мл, были связаны с персистирующими или возобновленными симптомами ГД. В своей работе Frigerio M. пишет следующее: предоперационный ГМП является фактором риска его сохранения после уменьшения пролапса, а вот возраст и размещение слинга коррелируют с появлением симптомов ГМП после коррекции пролапса, кроме этого, увеличение ИМТ связано с послеоперационным ГМП. Также другая группа авторов (Chen A. и др., 2018) указывают на то, что пациенты с тяжелыми предоперационными симптомами, неврологическими заболеваниями, дисфункцией тазового дна, обструкцией шейки мочевого пузыря или тяжелым пролапсом передней стенки подвергаются риску послеоперационной дисфункции мочеиспускания. Подытоживая все вышеописанное, хочется отметить важность и необходимость дальнейшего исследования и определения перечня показаний, а главное, противопоказаний к хирургическому методу лечения пациенток с ДТД.

Учитывая все сложности, связанные с хирургическим лечением, не менее актуальным на сегодняшний день остаются и консервативные методы терапии. Нехирургические способы приобретают все большую значимость в практике, особенно для оказания помощи тем пациенткам, которые отказываются или которым по тем или иным причинам невозможно или нецелесообразно проводить оперативное лечение. В основном это пациентки старшей возрастной группы, это пациенты в постменопаузе, которые имеют высокую накопленную заболеваемость и имеют ряд противопоказаний к наркозному пособию, хирургическим вмешательствам. Также для облегчения симптомов хирургическое вмешательство требуется не всегда. Например, как утверждает в своей работе Clemons J. L., уже через четыре месяца у женщин, использующих пессарий, наблюдалось снижение неотложных позывов к мочеиспусканию на 38% и снижение частоты недержания мочи на 26% [53]. В другом исследовании

женщин с СНМП и ПТО эффективная установка пессария привела к улучшению симптомов на 46% [54]. Пессарии являются достаточно полезным инструментом на этапе принятия решения о хирургическом вмешательстве [55]. Несмотря на это, в Кокрейновском обзоре 2020 года было продемонстрировано ограниченность доказательств рандомизированных контролируемых исследований (РКИ), на которых можно основывать лечение женщин с ПТО с использованием вагинальных пессариев. Одним из выводов данного исследования была необходимость дальнейшего изучения использования пессариев для получения доказательств их эффективности в лечении ПТО для формирования рекомендаций по лечению [56]. Также в этом обзоре указывают на некоторые доказательства увеличения числа нежелательных явлений при использовании пессариев, но при этом клиническая значимость этих нежелательных явлений неизвестна, что ставит данные выводы под сомнение. Кроме этого, возобновление стрессового недержания мочи после постановки пессария может быть достаточно неприятным явлением для женщин, но доказательства влияния пессария на СНМП *de novo* не являются однозначными. Поэтому тема консервативной терапии вагинальными устройствами требует дальнейшего изучения и последующей модернизации.

В литературе существуют данные о том, что применение пессариев для лечения заболеваний тазового дна положительно влияет на удовлетворенность женщин своим телом и их сексуальную функцию (Meriwether K.V. и др., 2015). И все же, на данный момент недостаточно доказательной базы в пользу использования пессариев у женщин, имеющих сексуальную активность. Многие женщины, которые планируют коррекцию ПТО пессарием, обеспокоены возможностью ведения сексуальной жизни и возможным наличием у них интравагинального устройства (пессария). Поэтому более детальное изучение этой проблемы может помочь женщинам при выборе данного варианта лечения. Женщинам, которые все-таки сохранили сексуальную активность, конечно, приходится извлекать пессарий во время секса в связи с тем, что некоторые пессарии громоздкие и занимают большую часть влагалища. В исследовании Meriwether K.V. было показано, что половина женщин, извлекающих пессарий во время секса, в качестве основной причины таких действий указали желание партнера, а не тип пессария.

К консервативным способам лечения относятся и такие методы, как изменение образа жизни (усиление физической активности) в совокупности с тренировкой мышц тазового дна (МТД). Существуют вагинальные тренажеры, работающие по принципу перинеометра с вагинальным баллоном, который был запатентован А. Кегелем. Тренировки способствуют увеличению объема и тонуса мускулатуры тазового дна, оказывая на нее нейротрофическое действие, что может быть полезно, в том числе, и на этапе профилактического применения. Вагинальные тренажеры могут быть использованы в любом возрасте, однако,

с различной эффективностью. Для пациенток в постменопаузе данный способ лечения будет иметь меньший успех в сравнении с женщинами репродуктивного возраста. Эти данные подтверждены исследованием Dicke G.B., в котором динамические тренировки в течение 20 недель привели к положительным результатам у 69% пациенток, при этом меньший эффект наблюдался у женщин старше 65 лет. В систематическом обзоре 2011 г. S. Hagen и D. Stark представили результаты по оценке эффективности применения тренировок МТД. Основной вывод данной работы заключается в том, что работа над мышцами тазового дна приводит к стабилизации и, в ряде случаев, уменьшению степени десценции тазовых органов, уменьшению выраженности симптомов дизурии.

Заключение

Проблема дисфункции тазового дна становится все более актуальной в современном обществе. Первичный или ежегодный осмотр у гинеколога или смежного специалиста не всегда затрагивает вопросы о качестве жизни, сексуальной функции, возможности оказания самопомощи. Недостаточная осведомленность женщин о норме и патологии тазового дна, а также некие социальные нормы и традиционные взгляды на интимное здоровье, вероятно, и являются значимыми факторами необращения за медицинской помощью. Особенно эта проблема заметна среди женщин, которые уже вошли в пенсионный возраст и прекратили трудовую деятельность. Отсутствие необходимости прохождения обязательной медицинской комиссии оставляет такую пациентку наедине со своими проблемами, и вполне вероятно, что она обратится за помощью только тогда, когда состояние здоровья просто вынудит ее это сделать. К сожалению, не всегда в таких случаях оказываемая помощь будет достаточно эффективной.

Открытыми и дискуссионными в отношении пациентов с ПТО в постменопаузе являются вопросы обоснованности хирургического вмешательства, его безопасности и преимуществ по сравнению с использованием пессариев. Крайне актуальными будут риски возможных осложнений у пациента с накопленной заболеваемостью, а также прогнозирование рецидива и способов его преодоления. С другой стороны, за безопасностью и простотой использования пессариев скрывается сложность его подбора, особенно при первичном приеме, некоторая «паллиативность» его предпочтения. В настоящее время выбор типа и размера пессария является мастерством, наработанным опытом, поскольку нет унифицированных рекомендаций по подбору пессариев, которые бы подходили для всех пациентов. Постменопаузальные женщины также часто сталкиваются с выраженной атрофией слизистой влагалища, что усугубляет процесс использования пессариев и требует назначения индивидуальной терапии по устранению декубитальных язв. А в ряде случаев использование пессариев остается совершен-

но неэффективным по причине выраженного пролапса, зияния половой щели, сопутствующей патологии.

Определение алгоритма, отражающего своевременность, полноту, объем консервативной и/или хирургической медицинской помощи и определение тактики дальнейшего наблюдения являются важными элементами работы с пациентами, страдающими ДТД. Решение данных практических задач позволит достичь главной цели – улучшения качества жизни женщин с пролапсом тазовых органов в постменопаузе.

Список литературы

1. Haylen B.T. et al. An International Urogynecological Association (IUGA)/International Continence Society (ICS) joint report on the terminology for female pelvic floor dysfunction //Neurourology and Urodynamics: Official Journal of the International Continence Society. – 2010. – Т. 29. – № 1. – С. 4–20.
2. Collins S.A. et al. International Urogynecological Consultation: clinical definition of pelvic organ prolapse //International Urogynecology Journal. – 2021. – Т. 32. – № 8. – С. 2011–2019. DOI:10.1007/s00192-021-04875
3. Hallock J.L., Handa V.L. The epidemiology of pelvic floor disorders and childbirth: an update //Obstetrics and Gynecology Clinics. – 2016. – Т. 43. – № 1. – С. 1–13. DOI: 10.1016/j.ogc.2015.10.008.
4. Weintraub A.Y., Gliner H., Marcus-Braun N. Narrative review of the epidemiology, diagnosis and pathophysiology of pelvic organ prolapse //International braz j urol. – 2019. – Т. 46. – С. 5–14. DOI: 10.1590/S1677-5538.IBJU.2018.0581.
5. Aigmueller T. et al. An estimation of the frequency of surgery for posthysterectomy vault prolapse //International urogynecology journal. – 2010. – Т. 21. – С. 299–302. DOI: 10.1007/s00192-009-1033-4.
6. Баринова Э.К. и др. Пропалс гениталий: взгляд на проблему // Акушерство и гинекология: Новости. Мнения. Обучения. – 2020. – Т. 8. – № 3 (29). – С. 128–131.
7. Wang B. et al. Global burden and trends of pelvic organ prolapse associated with aging women: An observational trend study from 1990 to 2019 //Frontiers in Public Health. – 2022. – Т. 10. – С. 975829.
8. Буянова С.Н., Шукина Н.А., Зубова Е.С., Сибряева В.А., Рижинашвили И.Д. Пропалс гениталий. Рос. вестн. акушера-гинеколога. 2017; 17 (1): 37–45. 2017. DOI:10.17116/rosakush201717137-45
9. Солуянов М.Ю. и др. Ошибки и осложнения хирургического лечения пролапса тазовых органов с использованием синтетических материалов //Успехи современного естествознания. – 2012. – Т. 10. – С. 48–52.
10. Progetto Menopausa Italia Study Group et al. Risk factors for genital prolapse in non-hysterectomized women around menopause—results from a large cross-sectional study in menopausal clinics in Italy //European Journal of Obstetrics and Gynecology. – 2000. – Т. 2. – № 93. – С. 135–140.
11. Wu J.M. et al. Prevalence and trends of symptomatic pelvic floor disorders in US women //Obstetrics & Gynecology. – 2014. – Т. 123. – № 1. – С. 141–148.
12. Национальный статистический комитет Республики Беларусь [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <https://www.belstat.gov.by/ofitsialnaya-statistika/solialnayasfera/naselenie-i-migratsiya/naselenie/statisticheskie-izdaniya/index> – Дата доступа: 24.10.2024.
13. Kopenhager T., Guidozzi F. Working women and the menopause //Climacteric. – 2015. – Т. 18. – № 3. – С. 372–375. DOI:10.3109/13697137.2015.1020483
14. Hardy C., Griffiths A., Hunter M. S. What do working menopausal women want? A qualitative investigation into women's perspectives on employer and line manager support //Maturitas. – 2017. – Т. 101. – С. 37–41.
15. Hickey M. et al. No sweat: managing menopausal symptoms at work //Journal of Psychosomatic Obstetrics & Gynecology. – 2017. – Т. 38. – № 3. – С. 202–209. DOI:10.1080/0167482X.2017.1327520
16. Chow D., Rodríguez L.V. Epidemiology and prevalence of pelvic organ prolapse //Current opinion in urology. – 2013. – Т. 23. – № 4. – С. 293–298.
17. Wu J.M. et al. Forecasting the prevalence of pelvic floor disorders in US Women: 2010 to 2050 //Obstetrics & Gynecology. – 2009. – Т. 114. – № 6. – С. 1278–1283.
18. Oliphant S.S. et al. Trends over time with commonly performed obstetric and gynecologic inpatient procedures //Obstetrics & Gynecology. – 2010. – Т. 116. – № 4. – С. 926–931.
19. Wu J.M. et al. Lifetime risk of stress urinary incontinence or pelvic organ prolapse surgery //Obstetrics & Gynecology. – 2014. – Т. 123. – № 6. – С. 1201–1206.
20. Smith F.J. et al. Lifetime risk of undergoing surgery for pelvic organ prolapse //Obstetrics & Gynecology. – 2010. – Т. 116. – № 5. – С. 1096–1100. DOI: 10.1097/AOG.0b013e3181f73729
21. Juckes J. Re: Pessary or Surgery for a Symptomatic Pelvic Organ Prolapse, PEOPLE study: A Multicenter Prospective Cohort Study //Authorea Preprints. – 2021. DOI: 10.1111/1471-0528.16997.
22. Wein A.J. Association between joint hypermobility and pelvic organ prolapse in women: a systematic review and meta-analysis //J. Urology. 2017. Vol. 198 (5). P. 988–989.
23. Лукьянова К.Д. и др. Дисфункция тазового дна – старая проблема, требующая современных решений //Лечение и профилактика. – 2020. – Т. 10. – № 1. – С. 66–72.
24. Национальный правовой Интернет-портал Республики Беларусь [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <https://pravo.by/novosti/obshchestvenno-politicheskie-i-v-oblasti-prava/2024/june/78113> – Дата доступа: 01.11.2024.
25. Быченко В.В. Пропалс тазовых органов у женщин – скрытая угроза (обзор литературы) // Вестник Сыктывкарского университета. Серия 2. Биология. География. Химия. Экология. – 2021. – № 2 (18). – С. 73–80.
26. Иванцова Е.Н., Петросян Г.Т., Смирнова Т.И. Современные представления о пролапсе гениталий у женщин // Смоленский медицинский альманах. – 2020. – № 1. – С. 138–140.
27. Shi W., Guo L. Risk factors for the recurrence of pelvic organ prolapse: a meta-analysis //Journal of Obstetrics and Gynaecology. – 2023. – Т. 43. – № 1. – С. 2160929.
28. Гинекология: учебник / Б.И. Баисова и др.; под ред. Г.М. Савельевой, В.Г. Бреусенко. – 4-е изд., перераб. и доп. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2012. – 432 с.: ил.
29. Ramalingam K., Monga A. Obesity and pelvic floor dysfunction //Best practice & research clinical obstetrics & gynaecology. –

2015. – Т. 29. – № 4. – С. 541–547.
30. Sze E.H. M., Hobbs G. A prospective cohort study of pelvic support changes among nulliparous, multiparous, and pre-and post-menopausal women//*European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology*. – 2012. – Т. 160. – № 2. – С. 232–235. DOI: 10.1016/j.ejogrb.2011.11.016.
31. Elmér C. et al. Trocar-guided transvaginal mesh repair of pelvic organ prolapse//*Obstetrics & Gynecology*. – 2009. – Т. 113. – № 1. – С. 117–126.
32. Siddiqui N.Y., Edenfield A.L. Clinical challenges in the management of vaginal prolapse//*International Journal of Women's Health*. – 2014. – С. 83–94
33. Беженарь В. Ф., Дикке Г. Б., Глухов Е. Ю. Недостаточность тазового дна//*Терапия на основе достижений науки и клинической практики*. М.: АБВ-пресс. – 2021.
34. Lang J.H. et al. Estrogen levels and estrogen receptors in patients with stress urinary incontinence and pelvic organ prolapse//*International Journal of Gynecology & Obstetrics*. – 2003. – Т. 80. – № 1. – С. 35–39. DOI: 10.1016/s0020-7292(02)00232-1.
35. Ewies A. A., Thompson J., Al-Azzawi F. Changes in gonadal steroid receptors in the cardinal ligaments of prolapsed uteri: immunohistomorphometric data//*Human Reproduction*. – 2004. – Т. 19. – № 7. – С. 1622–1628. DOI: 10.1093/humrep/deh282.
36. Patel D.A. et al. Childbirth and pelvic floor dysfunction: an epidemiologic approach to the assessment of prevention opportunities at delivery//*American journal of obstetrics and gynecology*. – 2006. – Т. 195. – № 1. – С. 23–28.
37. Vergeldt T.F. M. et al. Risk factors for pelvic organ prolapse and its recurrence: a systematic review//*International urogynecology journal*. – 2015. – Т. 26. – С. 1559–1573. DOI: 10.1007/s00192-015-2695-8.
38. Lince S.L. et al. A systematic review of clinical studies on hereditary factors in pelvic organ prolapse//*International urogynecology journal*. – 2012. – Т. 23. – С. 1327–1336. DOI: 10.1007/s00192-012-1704-4.
39. Veit-Rubin, N., Cartwright, R., Singh, A.U. et al. Association between joint hypermobility and pelvic organ prolapse in women: a systematic review and meta-analysis. *Int Urogynecol J* 27, 1469–1478 (2016). DOI: 10.1007/s00192-015-2896-1.
40. Камоева С.В. Ранняя диагностика развивающегося пролапса тазовых органов у женщин репродуктивного возраста при отсутствии клинических признаков//*Лечение и профилактика*. – 2013. – № 2. – С. 88–93.
41. Мгелиашвили М. В. и др. Опыт применения синтетических протезов для лечения тяжелых форм пролапса гениталий у женщин в пожилом возрасте//*Альманах клинической медицины*. – 2015. – № 37. – С. 118–122.
42. Weber M.A., Limpens J., Roovers J. Assessment of vaginal atrophy: a review//*International urogynecology journal*. – 2015. – Т. 26. – С. 15–28. DOI: 10.1007/s00192-014-2464-0.
43. Whitcomb E.L. et al. Prevalence of defecatory dysfunction in women with and without pelvic floor disorders//*Urogynecology*. – 2009. – Т. 15. – № 4. – С. 179–187.
44. Mouritsen L., Larsen J. P. Symptoms, bother and POPQ in women referred with pelvic organ prolapse//*International urogynecology journal*. – 2003. – Т. 14. – С. 122–127.
45. Edenfield A.L. et al. Sexual activity and vaginal topography in women with symptomatic pelvic floor disorders//*The Journal of Sexual Medicine*. – 2015. – Т. 12. – № 2. – С. 416–423. DOI: 10.1111/jsm.12716.
46. Verbeek M., Hayward L. Pelvic floor dysfunction and its effect on quality of sexual life//*Sexual medicine reviews*. – 2019. – Т. 7. – № 4. – С. 559–564. DOI: 10.1016/j.sxmr.2019.05.007.
47. Baden W.F., Walked T.A. Genesis of the vaginal profile: a correlated classification of vaginal relaxation//*Clinical obstetrics and gynecology*. – 1972. – Т. 15. – № 4. – С. 1048–1054. DOI: 10.1097/00003081-197212000-00020.
48. Pollock G.R. et al. Comparison of magnetic resonance defecography grading with POP-Q staging and Baden–Walker grading in the evaluation of female pelvic organ prolapse//*Abdominal Radiology*. – 2021. – Т. 46. – С. 1373–1380. DOI: 10.1007/s00261-019-02313-8.
49. Barbier H. et al. International Urogynecology consultation chapter 2 committee 3: the clinical evaluation of pelvic organ prolapse including investigations into associated morbidity/pelvic floor dysfunction//*International Urogynecology Journal*. – 2023. – Т. 34. – № 11. – С. 2657–2688. DOI: 10.1007/s00192-023-05629-8.
50. Авраменко, М.Е. Критерии отбора пациенток для хирургического лечения пролапса тазовых органов/М.Е. Авраменко, Е.П. Надточеева//*Проблемы и перспективы развития современной медицины: Сборник научных статей XIII Республиканской научно-практической конференции с международным участием студентов и молодых ученых*. – Гомель, 2021. – Т. 1. – С. 3–5.
51. Джакупов Д.В. и др. Лапароскопическая пектопексия. Опыт ИРПМ//*Репродуктивная медицина*. – 2020. – № 3 (44). – С. 58–62.
52. Food and Drug Administration Electronic resource]: FDA orders mesh manufacturers to stop selling devices for transvaginal repair of pelvic organ prolapse–Mode of access: <https://www.fda.gov/medical-devices/implants-and-prosthetics/urogynecologic-surgical-mesh-implants>. – Date of access: 26.10.2024.
53. Clemons J.L. et al. Patient satisfaction and changes in prolapse and urinary symptoms in women who were fitted successfully with a pessary for pelvic organ prolapse//*American journal of obstetrics and gynecology*. – 2004. – Т. 190. – № 4. – С. 1025–1029
54. Fernando R.J. et al. Effect of vaginal pessaries on symptoms associated with pelvic organ prolapse//*Obstetrics & Gynecology*. – 2006. – Т. 108. – № 1. – С. 93–99.
55. Cameron A.P. Systematic review of lower urinary tract symptoms occurring with pelvic organ prolapse//*Arab Journal of Urology*. – 2019. – Т. 17. – № 1. – С. 23–29.
56. Bugge C. et al. Pessaries (mechanical devices) for managing pelvic organ prolapse in women//*Cochrane Database of Systematic Reviews*. – 2020. – № 11.

ПРИМЕНЕНИЕ АУТОЛОГИЧНОЙ ПЛАЗМЫ, ОБОГАЩЕННОЙ ТРОМБОЦИТАРНЫМИ ФАКТОРАМИ РОСТА, В РЕПРОДУКТИВНОЙ МЕДИЦИНЕ

Т. П. Ващилина, О. С. Сушкова

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

Резюме

В статье представлен анализ литературы, посвященный лечению маточного фактора бесплодия и неудач имплантации путем применения аутологичной плазмы, обогащенной тромбоцитарными факторами роста (Platelet Rich Plasma) (далее – PRP). Согласно опубликованным исследованиям, применение PRP у женщин с нереализованной репродуктивной функцией, обусловленной маточным (эндометриальным) фактором бесплодия и повторными неудачами имплантации в анамнезе, является перспективным методом лечения, однако остается ряд вопросов, требующих дальнейшего изучения.

Заключение. В большинстве рассматриваемых исследований были представлены положительные результаты применения PRP-терапии в отношении увеличения показателей наступления беременности у женщин с маточным фактором бесплодия, что указывает на потенциальную роль аутологичной PRP в повышении исходов фертильности. Эти исследования различаются по причинам репродуктивных неудач, дизайну исследования, количеству случаев в группах исследования, способам применения аутологичной PRP, что может сказываться на интерпретации и сопоставимости результатов. Требуют уточнения показания для применения аутологичной PRP, а также объем, кратность и способы введения в зависимости от этиопатогенетических причин и данных диагностического обследования у женщин с маточным (эндометриальным) фактором бесплодия с целью стандартизации применения аутологичной PRP и персонализации протоколов применения. В связи с общими положительными результатами, вариабельность выводов подчеркивает необходимость проведения дальнейших исследований для окончательной оценки эффективности PRP и оптимизации ее применения в практическом здравоохранении.

Ключевые слова: бесплодие, маточные факторы бесплодия, «тонкий» эндометрий, рефрактерный эндометрий, внутриматочные синехии, хронический эндометрит, повторные неудачи имплантации, обогащенная тромбоцитами аутоплазма, PRP-терапия, вспомогательные репродуктивные технологии.

THE USE OF AUTOLOGOUS PLASMA ENRICHED WITH PLATELET GROWTH FACTORS IN REPRODUCTIVE MEDICINE

T. P. Vashchilina, O. S. Sushkova

Republican Scientific and Practical Center "Mother and Child", Minsk

Abstract

The article presents an analysis of the literature on the treatment of uterine factor infertility and implantation failures by using autologous plasma enriched with platelet Rich Plasma (hereinafter – PRP). According to published studies, the use of PRP in women with unrealized reproductive function due to uterine (endometrial) factor of infertility and repeated implantation failures in the anamnesis is a promising treatment method, however, a number of issues remain that require further study.

Conclusion. In most of the studies under review, positive results of the use of PRP therapy were presented in relation to an increase in pregnancy rates in women with uterine infertility factor, which indicates the potential role of autologous PRP in increasing fertility outcomes. These studies differ in the causes of reproductive failures, the design of the study, the number of cases in the study groups, and the ways in which PRP is used autologously, which may affect the interpretation and comparability of the results. Indications for the use of autologous PRP, as well as the volume, frequency and methods of administration, depending on the etiopathogenetic causes and diagnostic examination data in women with uterine (endometrial) infertility factor, need to be clarified in order to standardize the use of autologous PRP and personalize application protocols. Due to the overall positive results, the variability of the findings highlights the need for further research to definitively assess the effectiveness of PRP and optimize its application in practical healthcare.

Key words: infertility, uterine infertility factors, "thin" endometrium, refractory endometrium, intrauterine synechiae, chronic endometritis, repeated failure of implantation, platelet-enriched autoplasm, a, PRP therapy, assisted reproductive technologies.

Введение

В современной репродуктивной медицине применение плазмы, обогащенной тромбоцитарными факторами роста, становится многообещающей перспективной в преодолении маточного фактора бесплодия и неудач имплантации из-за ее способности содействовать регенерации и восстановлению тканей.

Предполагается, что PRP-терапия способствует регенерации и восстановлению тканей организма женщины с помощью нескольких механизмов, включая оказание противовоспалительного действия, путем модуляции секреции воспалительных цитокинов и активности воспалительных клеток, ремоделирования внеклеточного матрикса за счет синтеза коллагена, содействия ангиогенезу, и направления клеточного рекрутинга к месту инъекции, тем самым способствуя дифференцировке и репаративным процессам в эндометрии [1].

A. S. Dawood et al. провели обзор современных клинических данных о применении PRP в области гинекологии [2]. Описали серии клинических случаев, пилотные исследования применения PRP-терапии при заживлении ран после обширных гинекологических операций, эктопии шейки матки, дистрофии и раке вульвы, при опущении гениталий и недержании мочи, генитальных свищах, в эстетической гинекологии. Особое внимание уделено применению PRP в репродуктивной медицине при преждевременной недостаточности яичников, рефрактерном эндометрии и повторных неудачах имплантации. Авторы подчеркнули, что применение PRP является инновационным терапевтическим методом, однако требуется проведение дополнительных исследований для подтверждения его эффективности и безопасности.

PRP является одним из инновационных методов терапии заболеваний эндометрия. Применение ПОРФТ исследовалось как *in vivo*, так и *ex vivo* на модели человеческого эндометрия на предмет способности PRP активировать внутреннюю регенеративную способность эндометрия [3]. Было показано, что внутриматочные инфузии PRP увеличивают толщину эндометрия, улучшают рецептивность и снижают частоту внутриматочных синехий, а в случае повторной неудачи имплантации внутриматочная инфузия PRP увеличивает частоту клинической беременности.

Ведущую роль в реализации фертильности женщин играет состояние эндометрия. Эндометрий или слизистая оболочка матки имеет функциональный и базальный слои. Базальный слой располагается на миометрии и является зоной роста функционального слоя. Он содержит соединительно-тканые клетки, многочисленные железы и кровеносные сосуды, исходящие из мышечного слоя матки. Функциональный слой подвержен циклическим изменениям, которые регулируются гормональным фоном женщины. В первую фазу цикла функциональный слой тонкий и, под влиянием гормонов во второй фазе увеличивается за счет разрастания в нем железистого и сосудистого

компонента, тем самым подготавливая матку для имплантации плодного яйца. Период оптимальной рецептивности эндометрия начинается на 6 день после овуляции и продолжается 4–5 суток, что соответствует 20–24 дням менструального цикла, и этот период называют «окном имплантации» [4]. Критериями прогноза успешной имплантации и наступления беременности, на которые ориентируются в клинической практике, являются толщина, морфологическая структура и рецептивность эндометрия.

Главным преимуществом PRP-терапии эндометрия является эффективность и безопасность, однако необходимы дополнительные исследования для подтверждения этих результатов [5].

PRP включает такие факторы роста, как трансформирующий фактор роста (TGF), фактор роста эндотелия сосудов (VEGF), инсулиноподобный фактор роста (IGF), тромбоцитарный фактор роста (PDGF) и эпидермальный фактор роста (EGF), которые играют роль в субэндометриальном ангиогенезе и рецептивности эндометрия. Данный метод лечения эффективно повышает рецептивность эндометрия. Исследования показали, что активное взаимодействие между содержащимися в PRP элементами и цитокинами способствует увеличению пролиферации клеток, ангиогенезу и регенерации тканей в эндометрии. Эта восстановительная способность аутологичной плазмы, обогащенной тромбоцитарными факторами роста, имеет ключевое значение для повышения частоты имплантации в рамках программ вспомогательной репродуктивной технологии (ВРТ).

В разных исследованиях наблюдаются значительные различия в объеме применения PRP, независимо от группы пациентов и предполагаемого применения. Для PRP-терапии эндометрия объемы PRP варьировались, что подчеркивает отсутствие стандартизации в протоколах и оптимальных концентрациях, применяемых для этой цели.

Сроки введения PRP также значительно варьируют. Исследования показывают различия в дне менструального цикла, когда женщинам вводят PRP. Некоторые протоколы рекомендуют введение в среднефолликулярной фазе, в то время как другие – за 2 дня до переноса эмбрионов. Это расхождение подчеркивает отсутствие четкого научного и клинического обоснования, в результате чего определение времени для проведения PRP-терапии остается нерешенным.

Что касается кратности и частоты введения PRP, исследования показывают вариации от одной до восьми процедур. В контексте терапии эндометрия методы введения также различаются, что подчеркивает необходимость стандартизации в данной области.

Способы введения PRP могут быть разделены на инъекционные и инфузионные методы. В исследовании I. A. Zaha et al. было выполнено сравнение воздействия инъекционной и инфузионной PRP-терапии на подготовку эндометрия [6]. Основным показателем эффективности служила толщина эндометрия после процедуры, а вторичным – частота наступления беремен-

ности в обеих группах. Результаты показали, что женщины, получавшие инъекционную PRP, имели более высокую частоту наступления беременности, а также увеличение толщины эндометрия в этой группе. Кроме того, авторы указали на то, что субэндометриальные инъекции PRP при переносе замороженных эмбрионов в рамках программ ЭКО обеспечивают более высокий показатель наступления беременности по сравнению с инфузией PRP внутрь матки.

T. N. Yu et al. в своем исследовании оценили эффективность внутриматочной инфузии и гистероскопической инъекции PRP у женщин с «тонким» эндометрием, проходящих циклы переноса эуплоидных замороженных эмбрионов [7]. Результаты показали, что у 78,2 % женщин, получивших внутриматочную инфузию, и 55,3 % женщин, получивших гистероскопическую инъекцию, толщина эндометрия превышала 7 мм, что позволило провести перенос эмбрионов. Группа, получившая гистероскопическую инъекцию, продемонстрировала значительно более высокие показатели имплантации (52 %) и частоту рождения живых детей (38 %) по сравнению с контрольной группой (18 и 4 %). На основе полученных данных авторы сделали вывод о том, что как внутриматочная инфузия, так и гистероскопическая инъекция PRP могут быть эффективными методами увеличения толщины эндометрия, при этом гистероскопическая инъекция обеспечивает лучшие исходы.

Применение PRP в программах BPT представляет собой перспективный метод лечения, особенно при маточном (эндометриальном) факторе бесплодия, что подтверждается литературными данными. К наиболее распространенным маточным (эндометриальным) факторам бесплодия относится «тонкий» эндометрий, внутриматочные синехии, хронический эндометрит по данным ряда авторов.

Имеется ряд публикаций, свидетельствующих о положительном эффекте аутологичной плазмы, обогащенной тромбоцитарными факторами роста на толщину эндометрия, частоту имплантации и наступления беременности в программах вспомогательных репродуктивных технологий [8].

D. Vaidakis и et al. провели Кокрейновский систематический обзор, включив 12 параллельных рандомизированных контролируемых исследований, которые объединяли в общей сложности 1 069 женщин. В этих исследованиях оценивалось введение PRP в полость матки, яичники или в обе области, по сравнению с отсутствием вмешательства, плацебо или другими вмешательствами (механическими или фармакологическими) у женщин, проходящих циклы экстракорпорального оплодотворения (ЭКО) [9].

F. I. Sharara et al. исследовали эффекты PRP в области репродуктивной медицины [10]. Статьи были классифицированы на три категории: PRP для лечения тонкого эндометрия, PRP при низком овариальном резерве и PRP в случаях повторной неудачи имплантации. В исследованиях, посвященных женщинам с тонким эндометрием, было зафиксировано увеличение тол-

щины эндометрия и улучшение показателей химической и клинической беременности после применения PRP. У женщин с низким овариальным резервом наблюдалось повышение уровня антимюллера гормона (АМГ) и снижение уровня фолликулостимулирующего гормона (ФСГ) с тенденцией к улучшению клинических показателей и показателей рождаемости. Аналогичные тенденции отмечались и у женщин спонтанными неудачами имплантации.

Y. V. Zabrodina et al. провели проспективное клиническое исследование, целью которого было оценить влияние PRP на толщину эндометрия и чувствительность рецепторов к эстрогену и прогестерону [11]. Авторы пришли к выводу, что лечение с применением PRP, благодаря действию тромбоцитарных факторов роста, способствует увеличению толщины эндометрия и улучшению его восприимчивости.

В исследовании D. Hernández-Melchor et al. рассмотрели влияние ожирения на эффективность применения PRP в программе ЭКО [12]. Исследование показало, что применение PRP способствовало улучшению имплантации эмбрионов и показателей клинической беременности; однако эти положительные эффекты были ослаблены у женщин с избыточным весом и ожирением.

Применение PRP при «тонком» эндометрии представляет собой сложный и недостаточно изученный аспект современной репродуктологии.

Эндометрий играет ключевую роль в реализации репродуктивной функции, и не только его толщина, но и структура оказывают значительное влияние на взаимодействие между эндометрием и эмбрионом. Синдром «тонкого» эндометрия является одной из основных причин репродуктивных неудач и неблагоприятных исходов беременности. Согласно имеющимся данным, существует прямая корреляция между «тонким» эндометрием и снижением показателей имплантации. В ряде исследований была установлена связь между толщиной эндометрия и его рецептивностью, что играет важную роль в процессе имплантации эмбрионов [13].

В настоящее время «тонкий» эндометрий дифференцируется как сонографически определяемая толщина менее 7 мм в день овуляции, или в день введения инъекции хорионического гонадотропина в свежих циклах ЭКО, и/или в день старта начала применения прогестерона в криопротоколе экстракорпорального оплодотворения [14].

Лечение «тонкого» эндометрия является сложной задачей, особенно для женщин, страдающих бесплодием и имеющих в анамнезе репродуктивные потери. Обзор современных публикаций демонстрирует разнообразие тактик и методов лечения для этой категории женщин. К методам лечения «тонкого» эндометрия относятся: медикаментозная терапия (циклическая гормональная терапия эстрогеном и прогестероном, использование вазоактивных препаратов, гонадотропинов, ингибиторов ароматазы и других средств), гистероскопический адгезиолизис (для устранения внут-

риматочных спаек), физиотерапевтические процедуры, эндометриальный «скретчинг», клеточная терапия стволовыми клетками, внутриматочная инфузия гранулоцитарного колониестимулирующего фактора роста и применение аутологичной плазмы, обогащенной тромбоцитарными факторами роста [13].

В исследовании L. Li et al. был проведен систематический обзор и сетевой метаанализ, целью которого было сравнение эффективности четырех распространенных иммуномодулирующих методов лечения, направленных на улучшение восприимчивости эндометрия и исходов беременности у пациенток с тонким эндометрием [15].

Терапевтический эффект метода с использованием PRP основан на способности поставлять большое количество факторов роста, необходимых для обеспечения регенеративного потенциала и стимуляции восстановления тканей. При введении аутоплазмы факторы роста доставляются в ткани и там концентрируются. Это, в свою очередь, способствует активации фибробластов, которые производят коллаген, гиалуроновую кислоту и эластин. Результатом является восстановление обменных процессов, улучшение микроциркуляции и метаболизма тканей, активация местного иммунитета и оптимизация процессов регенерации [16,17].

X. Liu et al. провели метаанализ, в который было включено восемь рандомизированных контролируемых исследований, охватывающих 678 женщин с «тонким» эндометрием [5]. Результаты показали, что женщины, получавшие PRP-терапию, значительно превосходили контрольную группу по ряду показателей: толщина эндометрия, наступление клинической беременности, снижение частоты отмены циклов BPT и частота имплантации эмбрионов. В то же время, статистически значимых различий в частоте спонтанных аборт, частоте химической беременности между группами не обнаружено.

«Тонкий» эндометрий и повторная неудача имплантации представляют собой одни из наиболее сложных факторов, связанных с бесплодием, значительно затрудняющих достижение успешной беременности. Исследования различных адъювантных терапий, направленных на увеличение толщины эндометрия и частоты наступления беременности, показали ограниченный эффект, и многие из этих методов остаются дорогостоящими и недоступными для многих женщин. Плазма, обогащенная тромбоцитарными факторами роста, была предложена как оптимальный вариант лечения для данной группы женщин [18].

Распространенность повторных неудач имплантации в программах вспомогательных репродуктивных технологий составляет 15–20 % [19].

S.J. Russell et al. провели ретроспективное исследование, целью которого было оценить влияние внутриматочной инфузии PRP на толщину эндометрия и исходы беременности у женщин с повторной неудачей имплантации, тонким эндометрием или обоими состояниями [20]. Толщина эндометрия значительно увеличилась у всех групп женщин, включенных в исследова-

ние, с общим приростом на 1,0 мм (0,5–1,7), что также было значительно выше по сравнению с предыдущими циклами. Частота клинической беременности после переноса эмбриона в результате внутриматочной инфузии ОТП составила 37 %, что значительно превышает показатели предыдущих циклов. Также была отмечена значительная разница в частоте живорождения: 19 % по сравнению с 2 % в предыдущих циклах.

S. Fujii et al. пришли к выводу, что внутриматочная инфузия аутологичной PRP способствует улучшению исходов беременности у пациенток с тонким эндометрием [21]. Важным фактором, определяющим успешность этой процедуры у женщин с повторной неудачей имплантации, является количество предыдущих неудачных имплантаций.

Цель исследования заключалась в выявлении факторов, влияющих на репродуктивные результаты переноса замороженных эмбрионов с внутриматочной инфузией PRP аутологичной у женщин с тонким или рефрактерным эндометрием. Введение аутологичной PRP было связано с существенными улучшениями по сравнению с предыдущими циклами, а у женщин с тонким эндометрием отмечалось утолщение эндометрия. Многофакторный логистический регрессионный анализ показал, что количество предыдущих неудач имплантации является значимым фактором, влияющим на результаты после переноса криоконсервированных эмбрионов, поскольку частота клинической беременности и частота живорождения снижались при наличии трех или более предыдущих неудач имплантации.

В исследовании S.Y. Shin и et al. была включена 91 женщина с двумя или более неудачными циклами ЭКО и рефрактерным тонким эндометрием, который не поддавался лечению после применения двух и более стандартных методов [22]. Частота рождения в цикле PRP-терапии составила 20,9 %, что значительно выше по сравнению с предыдущим циклом без PRP-терапии ($p < 0,001$). Частота имплантации также значительно возросла в процессе PRP-терапии – 16,4 % по сравнению с 3,1 % в предыдущем цикле ($p < 0,001$). Средняя толщина эндометрия после PRP-терапии составила 6,1 мм, что указывает на значительное увеличение на 0,8 мм ($p < 0,001$). Тем не менее, увеличение толщины эндометрия также наблюдалось у пациенток, не достигших беременности.

В исследовании P.Y. Lin et al. было установлено, что критически тонкий эндометрий и наличие множественных операций на матке могут представлять собой значительные препятствия для успешной беременности, даже если после инфузии PRP аутологичной достигается оптимальная толщина эндометрия [23].

В большинстве рассматриваемых исследований были зафиксированы положительные результаты применения PRP-терапии в отношении улучшения показателей беременности у женщин с повторной неудачей имплантации, что указывает на потенциальную роль PRP в повышении исходов фертильности. Однако эти исследования различаются по методологическому ди-

зайну (однорупповое, двойное слепое и проспективное рандомизированное контролируемое исследование), масштаб и специфическим демографическим характеристикам пациентов, что может сказываться на интерпретации и сопоставимости результатов. Хотя большинство исследований выявили положительную тенденцию, эффективность применения аутологичной PRP варьировала. В связи с общими положительными результатами, вариабельность выводов и методов подчеркивает необходимость проведения дальнейших исследований для окончательной оценки эффективности аутологичной PRP и оптимизации ее применения в лечении повторных неудач имплантации.

Внутриматочные синехии (ВС) представляют собой одну из актуальных и нерешенных проблем современной репродуктивной медицины. Ятрогения как причина их возникновения подтверждается множеством исследований, которые показывают, что травмы эндометрия запускают каскад локальных и системных иммунологических реакций, нарушающих процессы регенерации. Это приводит к преобладанию воспалительных процессов и фиброза, в результате чего образуются спайки различной степени выраженности, нарушающие анатомическую целостность полости матки и ее функции [24]. В своем исследовании С.А. Мартынов и соавт. оценили эффективность применения PRP в комплексном лечении пациентов с внутриматочными синехиями [24].

В настоящее время существует недостаток эффективных методов лечения и профилактики ВС, что свидетельствует о необходимости разработки комплексного подхода к решению данной проблемы и продолжения исследований в этой области. Учитывая низкую эффективность существующих методов, ВС занимают одну из ведущих позиций в структуре причин репродуктивных неудач [25].

Основным методом лечения ВС является гистероскопический адгезиолизис с использованием различных энергетических технологий. Несмотря на значительные достижения в области минимально инвазивных хирургических методик, уровень рецидивов остается высоким, особенно при выраженном поражении полости матки. Например, при средней степени тяжести синехий частота рецидивов составляет 23,5 %, в то время как при тяжелых формах, таких как синдром Ашермана, этот показатель достигает 62,5 %. Это подчеркивает необходимость разработки более эффективных стратегий комплексного лечения и профилактики рецидивов. В этом контексте применение аутоплазмы, обогащенной тромбоцитарными факторами роста, в качестве части комплексной терапии и медицинской профилактики рецидивов возможно является перспективным направлением.

Синдром Ашермана представляет собой одну из самых сложных патологий в области репродуктивной медицины. Современное лечение этого состояния должно быть направлено не только на удаление спаек и предотвращение их повторного образования, но и на регенерацию эндометрия с целью восстанов-

ления его функционального состояния, что критически важно для успешной имплантации и поддержания беременности. Первые клинические данные о внутриматочной инфузии аутологичной PRP для лечения синдрома Ашермана были представлены L. Aghajanova et al. [26]. В рамках пилотного рандомизированного контролируемого исследования авторам удалось зафиксировать клиническую беременность у двух пациенток с синдромом Ашермана, что указывает на то, что аутологичная PRP может рассматриваться как перспективное терапевтическое вмешательство.

Значимые изменения состояния полости матки были более выражены в группе пациенток со II степенью тяжести заболевания ($p=0,00005$), тогда как у пациенток с III степенью тяжести (синдром Ашермана) статистически значимых различий в зависимости от применяемого метода лечения обнаружено не было. В представленном исследовании не сообщались данные о репродуктивных исходах [26].

Исследователями из Китая D. Qiu et al. проведено исследование, целью которого было изучение терапевтических эффектов аутологичной PRP у женщин с умеренной и тяжелой формой ВС [27]. Был проведен многофакторный логистический регрессионный анализ, и результаты скорректированной модели показали, что применение PRP значительно улучшило частоту наступления клинической беременности. Частота клинической беременности была выше в группе с применением аутологичной PRP, чем в группе без PRP (46,2 % против 20,5 %). Исследователи пришли к выводу, что PRP-терапия имеет большой потенциал в увеличении частоты наступления клинической беременности у женщин с умеренной и тяжелой формой ВС.

R. Tang et al. провели метаанализ, направленный на оценку эффективности и безопасности применения аутологичной плазмы, обогащенной тромбоцитарными факторами роста, для снижения частоты рецидивов спаек и улучшения репродуктивных исходов у женщин с ВС [28]. В анализ были включены данные 730 женщин из 10 клинических исследований, из которых 6 представляли собой рандомизированные контролируемые испытания, а 4 – нерандомизированные. Результаты показали, что введение аутологичной PRP статистически значительно повышает вероятность наступления клинической беременности. Однако не было получено значимых доказательств для определения влияния данного метода на частоту выкидышей и общую рождаемость в условиях данной патологии.

Хронический эндометрит (ХЭ) представляет собой стойкое воспаление слизистой оболочки эндометрия. Диагноз хронического эндометрита ставится на основании гистологического анализа, полученного при биопсии эндометрия, с последующим выявлением плазматических клеток в строме эндометрия [29].

Долговременная бессимптомная персистенция возбудителей в эндометриальных тканях приводит к нарушениям в циклической трансформации и рецептивности эндометрия, экспрессии пиноподий, а также значительным иммунным изменениям. Это, в свою оче-

редь, вызывает нарушения кровоснабжения, трофики, регенерации, приводит к замещению функциональной ткани на фиброзную, что способствует истончению эндометрия и формированию неполноценного «окна имплантации». Данные изменения препятствуют имплантации эмбриона в полости матки и могут приводить к неблагоприятным репродуктивным исходам и повторным неудачам имплантации в программе ВРТ [30].

Следует отметить, что синдром «тонкого» эндометрия у женщин репродуктивного возраста, как правило, является проявлением гипопластического варианта хронического эндометрита. Кроме того, хронический эндометрит считается одним из этиологических факторов, способствующих образованию внутриматочных синехий.

Современные подходы к лечению ХЭ во многом основаны на антибактериальной терапии. Несмотря на то, что лечение антибиотиками демонстрирует улучшение показателей имплантации и клинической беременности, женщины с ХЭ могут продолжать сталкиваться с проблемами фертильности по сравнению с успешно пролеченными женщинами [31].

Применение аутологичной PRP, представляет собой перспективный подход к лечению ХЭ, так как аутологичная PRP содержит множество компонентов, включая цитокины, гормоны и факторы роста, обладающие митогенной, хемотаксической, неоваскулярной и противовоспалительной активностью. Несмотря на эти положительные свойства, использование аутологичной PRP в терапии хронического эндометрита остается ограниченным, что может свидетельствовать о недооценке потенциала PRP в лечении данного сложного патологического состояния. В настоящее время существует лишь незначительное количество публикаций, посвященных PRP-терапии в контексте ХЭ.

К. Sfakianoudis et al. описали клинический случай лечения ХЭ с применением PRP аутологичной у женщины, которая имела в анамнезе шесть неудачных попыток имплантации донорских эмбрионов [32]. После лечения с использованием PRP аутологичной в результате микробиологического анализа и сканирующей электронной микроскопии, проведенных в течение следующего менструального цикла, не были выявлены признаки ХЭ. В результате женщина забеременела и родила двойню.

В другом клиническом случае, описанном для пяти женщин с бесплодием и хроническим эндометритом, применение внутриматочных инфузий аутологичной PRP каждые 2 дня в течение трех циклов привело к гистологическому восстановлению эндометрия и положительным результатам сывороточного β -ХГЧ после переноса эмбрионов во всех случаях [33].

В. О. Скларова и соавторы провели исследование, в которое были включены 65 женщин с диагностированным хроническим эндометритом (с положительным CD138) [34]. Женщины были разделены на две группы: первая группа состояла из 30 женщин с невынашиванием беременности, вторая – из 35 женщин с проблемами бесплодия и неудачными имплантация-

ми в рамках программы ЭКО. Результаты после применения аутологичной PRP показали, что после четырех процедур PRP-терапии хронический эндометрит был вылечен у 79 – 77 % женщин ($p < 0,005$), а после восьми процедур – у 97 % участниц ($p < 0,005$) по данным контрольной биопсии. В заключение авторы отметили, что комбинированная парацервикальная и внутриматочная терапия PRP является эффективным методом лечения хронического эндометрита.

Заключение

Анализ литературных данных показал, что, не смотря на увеличение применения аутологичной PRP в репродуктивной медицине, остается ряд вопросов, требующих дальнейшего изучения.

В большинстве рассматриваемых исследований были представлены положительные результаты применения PRP-терапии в отношении увеличения показателей наступления беременности у женщин с маточным фактором бесплодия, что указывает на потенциальную роль аутологичной PRP в повышении исходов фертильности. Эти исследования различаются по причинам репродуктивных неудач, дизайну исследования, количеству случаев в группах исследования, способам применения аутологичной PRP что может сказываться на интерпретации и сопоставимости результатов. Требуют уточнения показания для применения аутологичной PRP, а также объем, кратность и способы введения в зависимости от этиопатогенетических причин и данных диагностического обследования у женщин с маточным (эндометриальным) фактором бесплодия с целью стандартизации применения аутологичной PRP и персонализации протоколов применения. В связи с общими положительными результатами, вариабельность выводов подчеркивает необходимость проведения дальнейших исследований для окончательной оценки эффективности PRP и оптимизации ее применения в практическом здравоохранении.

Список литературы

1. Serdarogullari, M. Revitalizing female fertility: platelet-rich plasma - hype or hope? / M. Serdarogullari, G. Raad, S. Makieva, // *Reprod Biomed Online*. – 2024. – Aug; 49 (2):103813. doi: 10.1016/j.rbmo.2024.103813.
2. Dawood, A.S., Current clinical applications of platelet-rich plasma in various gynecological disorders: An appraisal of theory and practice / A.S. Dawood, H.A. Salem // *Clin Exp Reprod Med*. – 2018. – Vol. 45 (2). – P. 67–74. doi: 10.5653/serm.2018.45.2.67.
3. Vali, S. The Clinical Application of Platelet-Rich Plasma in the Female Reproductive System: A Narrative Review // S. Vali, S. Saso, T.B. Milnes // *Life (Basel)*. – 2023. – Vol. 13(12): 2348. DOI: 10.3390/life13122348.
4. Blanco-Breindel, M.F. / Endometrial Receptivity // M.F. Blanco-Breindel, M. Singh, J. Kahn. // *Treasure Island (FL): StatPearls Publishing*. – 2024. – PMID: 36512665.

5. Liu, X. Efficacy of platelet-rich plasma in the treatment of thin endometrium: a meta-analysis of randomized controlled trials/X. Liu, C. Qian, X. Jiang//BMC Pregnancy Childbirth – 2024.–Vol.30; 24 (1).–P.567. doi: 10.1186/s12884-024-06741-3.
6. Zaha, I.A. Autologous Platelet-Rich Plasma (PRP) in Infertility-Infusion versus Injectable PRP/I.A. Zaha, A. Huniadi, F. Bodog //J Pers Med.– 2023.–Vol.30; 13 (12) :1676. doi: 10.3390/jpm13121676.
7. Yu, T.N. Intrauterine Infusion and Hysteroscopic Injection of Autologous Platelet-Rich Plasma for Patients with a Persistent Thin Endometrium: A Prospective Case-Control Study/T.N. Yu, T.H. Lee, M.S. Lee//J Clin Med.– 2024.–Vol.11; 13 (10): 2838. doi: 10.3390/jcm13102838.
8. Karadbhajn P, Dzoagbe HY, More A. Platelet-Rich Plasma (PRP) for Endometrial Treatment Efficacy and Safety in Assisted Reproductive Technology: A Comprehensive Review. Cureus. 2024 May 6; 16 (5): e59728. doi: 10.7759/cureus.59728. PMID: 38841044; PMCID: PMC11151180
9. Vaidakis, D. Autologous platelet-rich plasma for assisted reproduction/D. Vaidakis, M. Papapanou, C.S. Siristatidis //Cochrane Database Syst Rev.– 2024.–Vol.29; 4 (4). doi: 10.1002/14651858.
10. Sharara, F.I. A narrative review of platelet-rich plasma (PRP) in reproductive medicine/F.I. Sharara, L.L. Lelea, S. Rahman//J Assist Reprod Genet.– 2021.–Vol. 38 (5).–P. 1003-1012. doi: 10.1007/s10815-021-02146-9.
11. Zabrodina, Y.V. Effect of platelet-rich autoplasm on endometrial thickness and receptor sensitivity to estrogen and progesterone/Y.V. Zabrodina, Y. Boyarsky, G.U. Akhmedyanova//Ceska Gynekol.– 2024.–Vol. 89 (3).–P. 203-209. doi: 10.48095/cccg2024203.
12. Hernández-Melchor, D. Obesity attenuates the beneficial effect of an intrauterine infusion of autologous platelet-rich plasma during in vitro fertilization/D. Hernández-Melchor, H. Carrillo, A.M. Rivera//Am. J. Transl. Res.– 2024.–Vol.15; 16 (3).–P. 838-854. doi: 10.62347/RDXA5841.
13. Оразов, М.Р. «Проблемный» эндометрий как фактор бесплодия: поиск путей преодоления продолжается/М.Р. Оразов, К.В. Краснопольская, Е.С. Силантьева и др.//Гинекология. Трудный пациент.– 2020.–№ 8–9, Т. 18 – С. 13-19. DOI: 10.24411/2074-1995-2020-10054.
14. Du, J. Efficacy and safety of platelet-rich plasma for the treatment of thin endometrium: A protocol for systematic review and meta-analysis/J. Du, H. Lu, X. Yu//Medicine (Baltimore).– 2020.–Vol.99(3). e18848. doi: 10.1097/MD.00000000000018848.
15. Li, L. Network meta-analysis of four common immunomodulatory therapies for the treatment of patients with thin endometrium/L. Li, Z.Kou, F.Zhao// Gynecol Endocrinol.– 2024.–Vol. 40 (1): 2360072. doi: 10.1080/09513590.2024.2360072.
16. Maged, A.M. The value of platelet-rich plasma in women with previous implantation failure: a systematic review and meta-analysis/A.M. Maged, A. El-Mazny, N. Kamal//J. Assist Reprod Genet.– 2023.–Vol. 40 (5).–vol. 969-983. doi: 10.1007/s10815-023-02781-4.
17. Anitua, E. Efficacy of Platelet-Rich Plasma in Women with a History of Embryo Transfer Failure: A Systematic Review and Meta-Analysis with Trial Sequential Analysis/E. Anitua, M. Allende, M. de la Fuente//Bioengineering (Basel).– 2023.–Vol. 27; 10 (3): 303. doi: 10.3390/bioengineering10030303.
18. Kim, M.K. Platelet-rich plasma treatment in patients with refractory thin endometrium and recurrent implantation failure: A comprehensive review/M.K. Kim, H. Song, S.W. Lyu //Clin. Exp. Reprod. Med.– 2022.–Vol. 49 (3).–P.168-174. doi: 10.5653/cerm.2022.05407.
19. Tersoglio, A.E. Regenerative therapy by endometrial mesenchymal stem cells in thin endometrium with repeated implantation failure. A novel strategy/A.E. Tersoglio, S. Tersoglio, D.R. Salatino//JBRA Assist Reprod.– 2020.–Vol. 1; 24 (2).–P. 118-127. doi: 10.5935/1518-0557.20190061.
20. Russell, S.J. Autologous platelet-rich plasma improves the endometrial thickness and live birth rate in patients with recurrent implantation failure and thin endometrium/S.J. Russell, Y.S. Kwok, T.N. Nguyen, C. Librach //J. Assist Reprod Genet.– 2022.–Vol. 39 (6).–P. 1305-1312. doi: 10.1007/s10815-022-02505-0.
21. Fujii, S. The number of previous implantation failures is a critical determinant of intrauterine autologous platelet-rich plasma infusion success in women with recurrent implantation failure/S. Fujii, T. Oguchi//Reprod Med Biol.– 2024.–Vol. 29; 23(1): e12565. doi: 10.1002/rmb2.12565.
22. Shin, S.Y. Angiogenic factor-driven improvement of refractory thin endometrium with autologous platelet-rich plasma intrauterine infusion in frozen embryo transfer cycles/S.Y. Shin, N. Chung, J.E. Shin//Front Endocrinol (Lausanne).– 2024.–Vol. 3; 15:1431453. doi: 10.3389/fendo.2024.1431453.
23. Lin, P.Y. Factors Affecting the Potential Efficacy of Intrauterine Platelet-Rich Plasma Infusion on Thin Endometrium in Women with Recurrent Implantation Failure/P.Y. Lin, C.I. Lee, Y.C. Chen//J Pers Med.– 2023.–Vol. 21;13 (9).–P. 1419. doi: 10.3390/jpm13091419.
24. Мартынов, С.А. Возможности применения аутоплазмы, обогащенной тромбоцитами, в комплексном лечении больных с внутриматочными синехиями/С.А. Мартынов, Л.В. Адамян, А.С. Аракелян//Гинекология.– 2021.–№ 23 (3).–С. 250–254. DOI: 10.26442/20795696.2021.3.200878.
25. Оразов, М.Р. Факторы риска реализаций внутриматочных адгезий у женщин репродуктивного возраста/М.Р. Оразов, Л.М. Михалева, С.Я. Исмаилзаде//Медицинский вестник Юга России.– 2022.–№ 13 (2).–С. 86-90. DOI 10.21886/2219-8075-2022-13-2-86-90.
26. Aghajanova, L. Platelet-rich plasma in the management of Asherman syndrome: case report/L. Aghajanova, M.I. Cedars, H.G. Huddleston//J. Assist Reprod Genet.– 2018.–Vol. 35 (5).–P.771-775. doi: 10.1007/s10815-018-1135-3.
27. Qiu, D. Platelet-Rich Plasma Improves Pregnancy Outcomes in Moderate to Severe Intrauterine Adhesion: A Retrospective Cohort Study/D. Qiu, X. Xiao, W. Wang//J. Clin Med.– 2023.–Vol. 7;12 (4):1319. doi: 10.3390/jcm12041319.
28. Tang, R. Clinical evaluation of autologous platelet-rich plasma therapy for intrauterine adhesions: a systematic review and meta-analysis/R. Tang, X. Xiao, Y. He//Front Endocrinol (Lausanne).– 2023.–Vol.6;14:1183209. doi:10.3389/fendo.2023.1183209.
29. Moreno, I. The diagnosis of chronic endometritis in infertile asymptomatic women: a comparative study of

- histology, microbial cultures, hysteroscopy, and molecular microbiology /I. Moreno, E. Cicinelli, I. Garcia-Grau// *Am. J. Obstet Gynecol.* – 2018. – Vol. 218(6). – P. 1 – 16. doi: 10.1016/j.ajog.2018.02.012.
30. Оразов, М.Р. Эффективность альтернативных методов лечения бесплодия маточного генеза /М.Р.Оразов, К.В. Краснопольская, Е.С. Силантьева и др.// *Гинекология.* – 2021. – № 23 (1). – С. 92–96. DOI: 10.26442/20795696.2021.1.200672
31. Kimura, F. Review: Chronic endometritis and its effect on reproduction /F. Kimura, A. Takebayashi, M. Ishida// *J. Obstet. Gynaecol Res.* – 2019. – Vol. 45 (5). – P.951-960. doi: 10.1111/jog.13937.
32. Sfakianoudis, K. Successful Implantation and Live Birth Following Autologous Platelet-rich Plasma Treatment for a Patient with Recurrent Implantation Failure and Chronic Endometritis /K. Sfakianoudis, M. Simopoulou, N. Nitsos // *In Vivo.* – 2019. Vol. 33 (2). – P.515-521. doi: 10.21873/invivo.11504.
33. Li, F. Outcome study of five cases receiving in-vitro fertilization after treatment of intrauterine platelet-rich plasma for chronic endometritis /F. Li, Y. Cui, D. Zhao// *Panminerva Med.* – 2024. – Vol. 66 (1). – P. 105-107. doi: 10.23736/S0031-0808.20.04247-0.
34. СклЯрова, В.О. Обогащенная тромбоцитами плазма в ведении лечения хронического эндометрита у женщин с нарушениями репродуктивного здоровья /В.О. СклЯрова// *Европейский журнал медицинских и медицинских наук.* – 2020. – Т. 2. – № 6. – С. 56-62.

ЛИТЕРАТУРНЫЕ ОБЗОРЫ

ПОДХОДЫ К ЛЕЧЕНИЮ НЕСОСТОЯТЕЛЬНОСТИ РУБЦА МАТКИ ПОСЛЕ КЕСАРЕВА СЕЧЕНИЯ

**С. А. Креер, С. И. Михалевич, Н. Н. Рубахова, О. Ч. Часнойть, И. В. Быкова,
О. С. Куделич, М. Д. Булатова**

Институт повышения квалификации и переподготовки кадров здравоохранения
учреждения образования «Белорусский государственный медицинский университет»
ГУ «Республиканский научно-практический центр «Мать и дитя»

Резюме

Цель исследования – провести систематический анализ данных современной литературы по проблеме несостоятельности рубца матки.

Материал и методы. В обзор включены данные опубликованных источников по теме за последние 10 лет.

Результаты. В современной гинекологии врачи сталкиваются с проблемой несостоятельности рубца матки после кесарева сечения. Тема является сложной и дискуссионной как во время беременности, так и вне беременности. В статье приведено обобщение информации англо- и русскоязычной литературы по современным методам диагностики и коррекции несостоятельного рубца матки после кесарева сечения, которые позволяют сохранить репродуктивное здоровье и улучшить качество жизни пациентов.

Заключение. На сегодняшний день в гинекологии оптимизируются подходы к терапии несостоятельного рубца матки, что позволит рационально оказывать медицинскую помощь нашим женщинам с несостоятельным рубцом матки и сохранить репродуктивную функцию.

Ключевые слова: рубец матки, несостоятельность рубца матки, кесарево сечение, стволовые клетки, сетчатые протезы.

APPROACHES TO TREATMENT OF UTERINE SCAR FAILURE AFTER CESAREAN SECTION

S. A. Kreyer, S. I. Mikhalevich, N. N. Rubakhova, O. Ch. Chasnoit, I. V. Bykova, O. S. Kudelich, M. D. Bulatova

Institute for Advanced Studies and Retraining of Healthcare Personnel
Educational Institution "Belarusian State Medical University"
State Institution "Republican Scientific and Practical Center "Mother and Child"

Abstract

Summary. The aim of the study is to conduct a systematic analysis of modern literature data on the problem of uterine scar failure.

Material and methods. The review includes data from published sources on the topic over the past 10 years.

Results. In modern gynecology, doctors are faced with the problem of uterine scar failure after cesarean section. The topic is complex and debatable both during pregnancy and outside of pregnancy. The article provides a summary of information from English and Russian language literature on modern methods of diagnostics and correction of uterine scar failure after cesarean section, which allow preserving reproductive health and improving the quality of life of patients.

Conclusion. Today, approaches to the treatment of uterine scar failure are being optimized in gynecology, which will allow us to rationally provide medical care to our women with uterine scar failure and preserve reproductive function.

Key words: uterine scar, uterine scar failure, cesarean section, stem cells, mesh prostheses.

Введение

На сегодняшний день приоритетным направлением государственной политики Республики Беларусь является сохранение и укрепление репродуктивного здоровья населения. В нашей стране мы наблюдаем неуклонный рост оперативного родоразрешения путем кесарева сечения (КС). КС не относится к простым хирургическим вмешательствам. В ряде случаев могут быть осложнения после операции, в том числе, эндометрит, несостоятельный рубец матки (дефект рубца матки, истмоцеле, неполноценность рубца матки, «синдром Морриса», маточно-брюшинная фисту-

ла, ниша). В соответствии с определением ВОЗ несостоятельный рубец матки – неэластичный, не способный к сократительной деятельности, имеет толщину <2,5 – 3 мм, отличается наличием ниш, утолщений или вдавлений. Пациенты при несостоятельном рубце матки могут бессимптомно переносить данную патологию, но у некоторых нарушается качество жизни. Симптомы могут быть условно акушерские, гинекологические и урологические. Акушерские: невынашивание беременности, центральное предлежание и вращение плаценты, ее отслойку с массивным кровотечением. Также беременность в рубце матки после КС (ряд авторов относят к эктопической беременности)

может привести к разрыву матки по рубцу на любом сроке беременности. Вне беременности пациенты предъявляют жалобы на мажущие выделения в середине менструального цикла, после менструации, бесплодие, боли во время полового акта, хроническую тазовую боль. К урологическим симптомам несостоятельного рубца матки относят полиурию, болезненное мочеиспускание. У пациентов могут быть психологические нарушения: тревожность, панические атаки, переживание за проявление тех или иных симптомов, нарушения со стороны половой жизни (боязнь боли во время полового акта, кровотечения, неуверенность в себе, чувство ущербности), что значительно влияет на качество жизни. Наряду с этим, пациенты с рубцом матки планируют беременность. Поэтому необходимо максимально рационально оказать медицинскую помощь так, чтобы пациенты с рубцом матки зачали, выносили и родили в срок доношенной беременности. Во всем мире ведется поиск новых методов профилактики и лечения несостоятельности рубца матки, так как существующие методы не всегда эффективны.

Материалы и методы

Проанализировали международные статьи базы данных PubMed за последние 10 лет и установили, что тема актуальна и дискуссионна во всем мире.

Результаты и обсуждение

Распространенность несостоятельного рубца матки в пределах 35–61 % среди пациентов, перенесших одно КС, после двух КС риск увеличивается и составляет 76 %, а по некоторым источникам, достигает 100 % после трех КС [1-3]. Факторами риска и причинами формирования несостоятельного рубца матки согласно данным, полученным в результате ретроспективного исследования, являются наличие воспалительных заболеваний органов малого таза, сахарного диабета, аллергии, инфекций, передающихся половым путем, нарушение жирового обмена, варикозного расширения вен нижних конечностей, абортов перед КС. Также согласно F. Rosa с соавторами к факторам относятся возраст пациентов, положение матки в *retroflexio*, длительность родовой деятельности более 5 ч. и открытие маточного зева более 5 см, техника выполнения операции: разрез вблизи внутреннего зева [4]. Наиболее часто встречающаяся классификация несостоятельного рубца матки после КС – на основании толщины сохраненного миометрия над нишей: RMT. Так же предложена классификация согласно формам: треугольная, круг, прямоугольная, полукруг, по типу капли.

L. López-Torres с соавторами определяли площадь такой формы несостоятельного рубца матки путем произведения длины и глубины ниши, разделенного на 2. Если площадь ниши 15 мм^2 или меньше – это I степень, площадь $16\text{--}24 \text{ мм}^2$ – II степени, площадь 25 мм^2 или более – III степени [5].

Л. В. Адамян и С. А. Мартынов предложили необходимость унифицированной терминологии для дальнейшего определения рационального и обоснованного метода лечения несостоятельного рубца матки. При описании рубца матки после КС по данным эхографии, магнитно-резонансной томографии (МРТ) или соногистерографии у пациентов гинекологического профиля авторы рекомендуют заменить термин «несостоятельность» на «дефект рубца на матке после КС». В заключении указать: с/без наличия «истмощеле». Во время беременности целесообразно использовать термин «истончение зоны рубца на матке» или «нижнего маточного сегмента» с указанием толщины остаточного миометрия. В родах следует пользоваться терминами: «угрожающий» и «состоявшийся разрыв матки по рубцу». Термины «неполный» или «полный разрыв матки» относятся к хирургическому диагнозу во время оперативного родоразрешения, так как требуют макроскопического подтверждения. В послеродовом периоде не рекомендуется использовать термин «несостоятельность рубца» на матке, так как рубец еще не сформирован. Если предполагать «несостоятельность швов» матки, то речь идет о наличии/отсутствии инфекции раны матки, которая, как известно, оказывает влияние на процесс заживления тканей матки. В неосложненных случаях авторы рекомендуют применение термина «послеродовый эндометрит», при осложненных формах послеродовых гнойно-воспалительных заболеваний – «послеродовый эндомиометрит», «перитонит». Именно эти диагнозы и определяют тактику лечения больной, а также показания к проведению хирургического лечения. Термин «расхождение швов на матке» имеет отношение к хирургическому диагнозу во время повторной операции. Термин «неполноценный рубец» авторы рекомендуют применять только для патоморфологического заключения на основании гистологического исследования ткани иссеченного рубца и не использовать его для описания при проведении МРТ, ультразвукового исследования (УЗИ) [6].

Таким образом, для диагностики несостоятельного рубца матки после КС рекомендуются следующие методы исследования: УЗИ, МРТ, гистероскопия, а также возможно сочетание методов для более точной диагностики. УЗИ – основной малоинвазивный и безопасный метод, «золотой стандарт» для диагностики несостоятельного рубца матки. Согласно данным исследователей М. А. Чечневой с соавторами диагностическими критериями состоятельного рубца матки при УЗИ являются следующие: типичность положения рубца; отсутствие деформаций, ниш, участков втяжения со стороны серозной оболочки и полости матки; толщина миометрия в области нижнего маточного сегмента; отсутствие гематом в структуре рубца, соединительнотканых включений, жидкостных структур; визуализация лигатур в миометрии в зависимости от давности операции и использованного шовного материала; адекватный кровоток; состояние пузырно-маточной складки, дугласова пространства, параметрия [7]. В настоящее время нет унификации в диагности-

ке и лечении несостоятельного рубца матки, а чаще при выборе рационального метода ориентируются на толщину остаточного миометрия, симптомы, репродуктивные планы женщины и предпочтения хирурга. Существуют следующие методы оказания медицинской помощи: медикаментозное лечение, медикаментозно-хирургическое лечение, хирургическое лечение, выполняемое трансбдоминальным, трансвагинальным доступом и с помощью эндоскопических методов. Медикаментозная терапия: депо-агонистов гонадотропин-рилизинг-гормона, на фоне которого уменьшаются гинекологические симптомы несостоятельного рубца матки после КС. Данный метод авторы рекомендовали пациентам, которые не планируют беременность, но имеются симптомы (менометроррагии, аномальные маточные кровотечения, диспареуния, хронические тазовые боли), которые ухудшают качество жизни. Медикаментозно-хирургическое лечение, при котором на фоне антибактериальной и инфузионной терапии выполняется гистероскопия, в ходе которой удаляется патологический очаг, лигатуры, промывается полость матки растворами антисептиков, аспирируется и дренируется полость матки.

Хирургическое лечение лапаротомным или лапароскопическим доступом путем иссечения несостоятельного рубца матки в пределах здоровой ткани и наложения вторичных швов на матку, в ряде случаев применение препарата «Коллост», который укладывается перед перитонезацией на зону швов и закрывается перитонезационным швом. «Коллост» – биоматериал, который стимулирует процессы неоангио- и миогенеза, исключает беспорядочный рост рубцовой ткани. Доклинические и клинические исследования показали, что биоматериал «Коллост» способствует полноценному формированию мышечной стенки и сосудистой сети в области потенциального формирования рубца матки.

Применение аргонотомической коагуляции создает быстрый гемостаз, уменьшает объем кровопотери и выраженность болевого синдрома, а также сокращает сроки пребывания пациентов в стационаре. Аргонотомическую коагуляцию применяют после ушивания раны на матке. Использование богатой тромбоцитами аутоплазмы, путем технологии *Plasmolifting* для оптимизации процессов регенерации тканей матки и формирования рубца матки с признаками состоятельности или оказания медицинской помощи с использованием биомедицинских клеточных продуктов (БМКП) на основе аутологичных мезенхимальных стволовых клеток жировой ткани (МСК ЖТ). Так как необходима оптимизация регенераторных процессов раны матки, МСК ЖТ оптимально обеспечивают репарацию за счет паракринных свойств, выделяя биологически активные вещества.

Михалевич С. И. с соавторами провели экспериментальные исследования на лабораторных животных (18 кроликов-самок) с моделированием рубцовых изменений в тканях матки. Экспериментальная модель лабораторных животных необходима была

для изучения протекания репаративных процессов после травматического повреждения всех слоев матки (разрез) и ушивания. В дальнейшем 9 лабораторным животным не применяли МСК ЖТ, а 9 кроликам после ушивания разреза на матке использовали МСК ЖТ в виде суспензии на физиологическом растворе путем инъекции в область потенциального формирования рубца матки. Исследователи сравнили результаты репаративных процессов групп сравнения и экспериментальной и доказали эффективность МСК ЖТ для формирования рубца матки с признаками состоятельности. Как показали морфологические и иммуногистохимические исследования, рубцы матки кроликов-самок были без воспалительных инфильтратов, без признаков дезорганизации соединительной ткани, дискомплексации слоев миометрия, а уже на 14 сутки после эксперимента наблюдалось обилие миоцитов и миофибробластов, ангиогенез, преобладание коллагена I типа над коллагеном III типа, и соотношение их приближалось 1:1, как в интактной мышечной ткани матки, что свидетельствовало о более анатомичном заживлении. После экспериментального этапа провели исследования применения БМКП на основе аутологичных МСК ЖТ пациентам, планирующим беременность с несостоятельным рубцом матки. Рубцы всех пациентов после операции были без признаков несостоятельности, две из них забеременели и выносили беременность до доношенного срока, рубцы во время беременности были без признаков несостоятельности, и пациенты родоразрешены [8].

Некоторые авторы рекомендуют гистерорезектоскопию как эффективную методику лечения пациентов с несостоятельным рубцом матки с лапароскопическим контролем и диафаноскопией интраоперационно для визуализации области дефекта. Гистерорезектоскопическая метропластика путем иссечения краев ниши рекомендуется для пациентов, не планирующих беременность, но имеющих симптомы несостоятельного рубца матки, значительно снижающие качество жизни пациентов.

Также используются сетчатые эндопротезы для коррекции несостоятельного рубца матки во время беременности в государственном учреждении «Республиканский научно-практический центр «Мать и дитя». Пациенты во время беременности обращаются для оказания медицинской помощи с диагнозом: Послеоперационный рубец матки, требующий предоставления медицинской помощи матери (рубец матки) (МКБ – 10: О 34.2). Направляются пациенты с рубцом матки, толщина которого менее 3 мм, имеются признаки врастания плаценты в рубец матки, неоднородность структуры тканей нижнего сегмента в виде гиперэхогенных включений, имеется кратерообразное истончение рубца и резкое истончение нижнего сегмента матки в области предполагаемого рубца. Оценивается толщина рубца матки ультразвуковым методом вагинальным датчиком (при необходимости с наполненным мочевым пузырем). Консилиумом определяется дальнейшая тактика ведения пациента. При наличии

признаков несостоятельного рубца матки, учитывая срок беременности, в некоторых случаях принимается решение о коррекции рубца матки путем хирургического вмешательства лапаротомным доступом, метропластикой с использованием сетчатых эндопротезов. Затем пациенты родоразрешаются путем операции КС с удалением сетчатого эндопротеза в сроке доношенной беременности.

Выводы

Таким образом, на современном этапе в медицине существуют разнообразные методы диагностики и лечения несостоятельного рубца матки после КС. Необходимо персонализированно подходить к каждому пациенту, учитывать жалобы, данные инструментальных исследований, репродуктивные планы. В современной медицине наблюдается рост оперативного родоразрешения путем КС, в связи с этим обсуждается вопрос оптимизации коррекции несостоятельного рубца матки после КС. Симптомы данного патологического состояния разнообразны и могут нарушать качество жизни не только во время беременности, но и при отсутствии репродуктивных планов у пациентов. Таким образом, следует отметить, важность профилактических мероприятий для сохранения репродуктивного здоровья: тщательной подготовленности врачей-акушеров-гинекологов к проведению прегравидарной подготовки, интрузивного обследования пациентов после хирургического родоразрешения путем КС, элиминации возбудителей инфекций, передаваемых половым путем, рационального ведения беременности, своевременного лечения внутриутробной инфекции, своевременного лечения несостоятельного рубца матки после КС, разумного снижения числа КС, обучения хирургической технике выполнения операции КС, применения оптимальной антибиотикопрофилактики и антибиотикотерапии индивидуально для каждого пациента, сохранения максимально продолжительного грудного вскармливания.

Список литературы

1. Donnez, O. Cesarean scar defects: management of an iatrogenic pathology whose prevalence has dramatically increased / O. Donnez // *Fertil Steril.* – 2020. – № 113(4). – P. 704-716.
2. Лисицына, О.И. «Ниши» рубца на матке после кесарева сечения: диагностика, лечение и исходы / О.И. Лисицына, Р.Г. Шмаков // *Акушерство и гинекология.* – 2019. – № 9. – С. 24– 31.
3. Antila-Långsjö, R.M. Cesarean scar defect: a prospective study on risk factors / R.M. Antila-Långsjö, J.U. Mäenpää // *Obstet Gynecol.* – 2018. – № 219 (5). – P. 458-466.
4. Rosa, F. Imaging findings of cesarean delivery complications: cesarean scar disease and much more / F. Rosa, G. Perugin // *Insights Imaging.* – 2019. – № 10. – P. 98.
5. López-Torres, L. Clinical and ultrasonographic presentation of isthmocoele in patients with previous cesarean section / L. López-Torres, J. Quirós-Sánchez // *Obstet Gynecol.* – 2021. – № 46. – P. 3.
6. Мартынов, С.А. Рубец на матке после кесарева сечения: терминологические аспекты / С.А. Мартынов, Л.В. Адамян // *Гинекология.* – 2020. – Т. 22, № 5. – С. 70–75.
7. Чечнева, М.А. Ультразвуковая диагностика несостоятельного рубца на матке в отдаленном послеоперационном периоде / М.А. Чечнева, Л.И. Титченко // *SonoAce Ultrasound.* – 2011. – № 22. – С. 35-39.
8. Клеточные технологии в решении проблем несостоятельности рубца матки после кесарева сечения / С.А. Креер // *Мед. новости.* – 2023. – № 8. – С. 67–72.

ПРИЧИНЫ ДЕТСКОГО ОЖИРЕНИЯ

Е. Г. Косенкова, Е. Г. Асирян

УО «Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет»

Резюме

Статья посвящена актуальной проблеме современной педиатрии – детскому ожирению. Данное состояние определяется как избыточное накопление жировой ткани у детей и подростков и может привести к значительным негативным последствиям для их здоровья в будущем. Пути возникновения ожирения еще полностью не выяснены, и предполагается, что за этим стоят многочисленные факторы. Современные исследования показывают, что причины этого заболевания у детей связаны с рядом сложных патогенетических процессов, изучение которых позволит обеспечить возможность разработки персонализированного и комплексного подхода к лечению и профилактике. В статье рассматриваются разнообразные факторы, способствующие развитию и поддержанию ожирения у детей и подростков.

Ключевые слова: ожирение, причины, дети, генетика, микробиота, питание.

CAUSES OF CHILDHOOD OBESITY

E. G. Kosenkova, E. G. Asiryan

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

Abstract

The article is devoted to the urgent problem of modern pediatrics – childhood obesity. This condition is defined as excessive accumulation of adipose tissue in children and adolescents and can lead to significant negative consequences for their health in the future. The pathways of obesity have not yet been fully elucidated and it is assumed that multiple factors are behind it. Current research indicates that the causes of this disease in children are related to a number of complex pathogenetic processes, the study of which will enable the development of a personalized and comprehensive approach to treatment and prevention. This article reviews the various factors that contribute to the development and maintenance of obesity in children and adolescents.

Key words: obesity, causes, children, genetics, microbiota, nutrition.

Введение

Ожирение – многофакторное заболевание, связанное с избыточным отложением жировой ткани, сопровождающееся многочисленными метаболическими и нейрогуморальными нарушениями, изменениями функций органов и систем [1]. Детское ожирение является наиболее распространенным нарушением питания среди детей и подростков во всем мире. Около 43 миллионов человек страдают ожирением, 21–24 % детей и подростков имеют избыточный вес, а 16–18 % населения имеют абдоминальное ожирение [2]. Прогнозы Всемирной федерации по борьбе с ожирением предполагают, что к 2030 году около 250 миллионов детей во всем мире будут страдать ожирением [3]. Ожирение в настоящее время рассматривают как социально значимое заболевание. В большинстве случаев неконтролируемое детское и подростковое ожирение сохраняется и прогрессирует во взрослом периоде. Дети с избыточным весом и ожирением, вероятно, останутся тучными и во взрослой жизни, а также с большей вероятностью заболеют неинфекционными заболеваниями, такими как диабет и сердечно-сосудистые заболевания, в более молодом возрасте. Механизм развития

ожирения до конца не изучен, и считается, что это расстройство имеет множество причин [4].

Цель

Целью данного обзора является обобщение имеющихся на сегодняшний день данных об причинах возникновения ожирения у детей.

Материалы и методы

С целью обзора литературы по изучаемой проблеме проведен поиск результатов исследований в электронных базах данных PubMed, Medline, Cochrane Library, eLIBRARY.

Результаты

В развитии ожирения важную роль играют такие факторы, как пищевые привычки, генетика, окружающая среда, метаболизм и образ жизни. Более 90 % случаев ожирения являются идиопатическими, и менее 10 % связаны с генетическими и гормональными причинами. Ожирение возникает, когда организм по-

требляет больше калорий, чем сжигает, в результате переизбытка и недостаточных физических нагрузок. Разберем основные группы причин.

Факторы со стороны родителей:

Условия окружающей среды, в которых находятся будущие родители до момента зачатия, могут оказывать воздействие на риск развития ожирения у их детей. Факторы окружающей среды, такие как питание, могут привести к изменениям в метилировании ДНК в гаметках родителей, что способствует эпигенетическому перепрограммированию и может передавать склонность к ожирению в последующие поколения через трансгенерационное наследование. Существует связь между ожирением матери до беременности и повышенным риском ожирения у ее детей с предполагаемым трехкратным увеличением риска. Также важно учитывать пищевые привычки до зачатия, поскольку низкое качество материнского питания ассоциировано с увеличением жировой массы и индекса массы тела (ИМТ) у детей в возрасте 8–9 лет. Кроме того, избыточный вес отца играет значимую роль в развитии ожирения у детей [5, 6].

Неправильное питание во время беременности может привести к увеличению риска неонатального ожирения, и это происходит независимо от индекса массы тела (ИМТ) женщины до беременности и ее общего потребления калорий. Недостаток в рационе беременной женщины таких элементов, как железо, цинк, кальций и магний, может привести к увеличению жировых отложений у ее детей. Также было выявлено, что потребление кофеина во время беременности повышает риск рождения детей с недостаточным весом, что может впоследствии привести к ожирению, причем риск увеличивается с дозой кофеина. Употребление сладких напитков во время беременности связано с ожирением у детей в возрасте шести лет. Курение во время беременности и воздействие загрязняющих веществ в воздухе также ассоциируются с увеличением риска избыточного веса у детей. Загрязнители окружающей среды могут нарушать эндокринную систему, при этом было замечено, что воздействие на беременную женщину коррелирует с уровнем адипокинов, таких как адипонектин и лептин, в пуповинной крови новорожденных [7].

Ряд заболеваний и нарушений у матери во время беременности являются факторами развития ожирения у потомства: сахарный диабет у матери, как гестационный, так и 1-го типа, дислипидемия на ранних сроках беременности, гестационная гипертензия, материнская депрессия и стресс во время беременности.

Генетические факторы детского ожирения

Исследования в области генетики ожирения действительно продемонстрировали, что это сложное заболевание, и его развитие может быть обусловлено различными генетическими факторами. В настоя-

щее время с точки зрения генетики можно выделить несколько форм ожирения:

1. Моногенное ожирение: это редкая форма, при которой один генетический дефект может вызвать тяжелое ожирение. Примеры включают мутации в генах, контролирующих лептин-меланокортиновый путь, который играет важную роль в регуляции аппетита и энергетического баланса. Гены, вовлеченные в моногенное ожирение, включают *Lep* (лептин), *LEPR* (рецептор лептина), *POMC* (проопиомеланокортин), *AGRP* (белок, связанный с агути), *MC4R* (рецептор меланокортина 4), *PCSK1* (пропротеинозная конвертаза субтилизин/кексин типа 1), *SH2B1* (белок адаптера SH2B 1), *RHIP* (богатый пролином белок 5), *MRAP2* (белок аксессуара рецептора меланокортина 2 2) и *SIM1* (однонаправленный 1) [8].

2. Генетические синдромы, ассоциированные с ожирением: это синдромы, при которых ожирение является одним из симптомов, наряду с другими фенотипическими особенностями. Наиболее известные примеры синдромного ожирения представлены синдромами Прадера–Вилли, Барде–Бидля, Альстрема, Карпентера, Рубинштейна–Тейби и Коэна. В целом дети с синдромным ожирением имеют крайнее ожирение, физическую дисморфологию и интеллектуальные нарушения, некоторые с неопределенными нейроэндокринными аномалиями.

3. Полигенное ожирение: это наиболее распространенная форма ожирения, при которой множество генов вносят небольшой вклад в риск развития ожирения. Исследования ассоциаций по всему геному (GWAS) помогли идентифицировать множество генетических вариантов, ассоциированных с ожирением. С помощью GWAS теперь составлен полный список из приблизительно 69 генов восприимчивости к ожирению (34 гена из исследований-кандидатов и 35 генов из GWAS), которые предрасполагают к увеличению массы тела, ИМТ или процента жира в организме [2].

Один из самых известных генов, ассоциированных с ожирением, это ген *FTO*. Варианты в этом гене связаны с повышенным аппетитом и предпочтением высококалорийной пищи, что может привести к увеличению массы тела и ИМТ.

Недавно обнаруженные гены *IRX3* и *IRX5* также оказывают влияние на ожирение, влияя на процессы, такие как контроль питания, термогенез и адипогенез [9].

Факторы питания

Исследования показали, что определенные факторы питания могут способствовать росту ожирения:

1. Фастфуд: увеличение потребления фастфуда связано с ожирением, особенно среди семей, где оба родителя работают. Фастфуд содержит много калорий, но мало питательных веществ.

2. Сладкие напитки: потребление сладких напитков, включая газировку и соки, связано с увеличением ИМТ. Эти напитки менее сытные, чем еда, и их

потребляют быстрее, что приводит к большему потреблению калорий.

3. Закуски: продукты, такие как чипсы, выпечка и конфеты, могут увеличивать общее потребление калорий.

4. Размер порций: за последнее десятилетие размеры порций значительно увеличились. Большие порции и частые перекусы высококалорийной пищей способствуют чрезмерному потреблению калорий, что может привести к ожирению [4, 11].

Микробиота и ожирение

Связь между микробиотой кишечника и ожирением – это активно развивающаяся область исследований, которая раскрывает, как микроорганизмы, живущие в наших кишечниках, могут влиять на наш вес и общее здоровье. Вот некоторые ключевые аспекты этой связи:

1. Извлечение энергии из пищи: одним из механизмов, через который микробиота может влиять на ожирение, является их способность извлекать дополнительные калории из пищи, особенно из неперевариваемых полисахаридов. Это может привести к увеличению энергетического баланса и накоплению жира.

2. Уровень липополисахаридов (ЛПС): некоторые кишечные бактерии могут влиять на уровни ЛПС, которые являются компонентами внешней мембраны грамотрицательных бактерий. Высокие уровни ЛПС могут привести к хроническому воспалению, что является фактором риска для развития ожирения и диабета типа 2.

3. Регуляция экспрессии генов: микробиота также может влиять на хозяина на генетическом уровне, воздействуя на экспрессию генов, связанных с метаболизмом и хранением энергии [13].

4. Изменение состава кишечной микробиоты: исследования показали, что у людей с ожирением может быть более высокое соотношение бактерий филума *Firmicutes* к *Bacteroidetes*. Это изменение в составе микробиоты связывают с увеличением энергетической ценности пищи и способствованием накоплению жира [10].

5. Грудное молоко как ключевой фактор в формировании нормальной микробиоты кишечника младенца и снижении риска развития ожирения в более позднем возрасте: грудное молоко содержит не только питательные вещества, но и пробиотические бактерии, а также олигосахариды, действующие как пребиотики, которые стимулируют рост полезных микроорганизмов. Это способствует здоровому начальному формированию микробиоты кишечника у младенцев, которая может влиять на метаболизм и обработку энергии [11].

Физическая активность

Физическая активность (ФА) является наиболее модифицируемым фактором расхода энергии, состав-

ляя около 25% от общего расхода энергии, и как таковой, он является мощным рычагом для воздействия на уравнение баланса энергии. Следовательно, повышение уровня ФА может способствовать улучшению управления весом. Многочисленные поперечные исследования демонстрируют отрицательную связь между уровнем ФА и избыточным весом у детей школьного возраста. Это связано с современным образом жизни детей и подростков: популярность телевидения, компьютеров, видеоигр и социальных сетей [12].

Социальные аспекты

Семейные факторы, такие как плохое общение, низкий контроль поведения, высокий уровень конфликтов и низкая ценность семейной иерархии, связаны с повышенным риском ожирения. Более высокий ИМТ наблюдался у детей, которые редко завтракают дома (≤ 2 раз в неделю) и проводят много времени перед телевизором и экранами. Также было выявлено, что меньшее количество людей в доме и братьев и сестер увеличивает риск детского ожирения. Дети, находящиеся под присмотром бабушек и дедушек, имеют на 30% больший риск избыточного веса и ожирения [4].

Факторы окружающей среды

Некоторые химические вещества, присутствующие в повседневной жизни, такие как фталаты и бисфенол А, присутствующие в пластике, известны как вызывающие ожирение; эти вещества могут в конечном итоге контактировать с людьми через воду, воздух или кожу. Некоторые исследования показали, что эти молекулы способны вызывать дифференциацию и увеличение адипоцитов *in vitro*, причем одним из возможных механизмов их действия является индукция эпигенетических изменений. Воздействие сигаретного дыма и загрязнение воздуха в первые годы жизни также может быть связано с ожирением у детей дошкольного возраста [13].

Психологические факторы

Дети и подростки, как и взрослые, часто используют еду для того, чтобы справляться с психологическими проблемами, такими как стресс, неприятности или сильные эмоции, а иногда едят просто от скуки. Порой причиной переедания становится недостаток или отсутствие родительского внимания, и лишние калории, потребляемые в таких случаях, приводят к избыточному весу.

Сон

Количество сна напрямую связано с ожирением у школьников. Во-первых, сон оказывает благотворное влияние на симпатическую нервную систему и гипоталамические гормоны. Например, лишение сна связано с низким уровнем лептина и высоким уровнем грели-

на, что предполагает важную роль в регуляции аппетита. Ограничение сна также связано с повышением уровня кортизола, что способствует увеличению потребления пищи и накоплению висцерального жира. Во-вторых, ограничение или лишение сна может привести к снижению расхода энергии за счет снижения тиреотропного гормона (ТТГ) и, следовательно, снижения базовой скорости обмена веществ или за счет нарушения баланса нейронных цепей, которые поддерживают вес тела. В-третьих, ограничение сна может способствовать ожирению, способствуя поведению бодрствования, которое приводит к увеличению веса. Например, увеличение часов бодрствования может предоставить больше возможностей для человека есть больше калорийной пищи [10].

Заключение

Избыточный вес негативно влияет на здоровье ребенка и увеличивает риск ожирения, преждевременной смерти и инвалидности в зрелом возрасте. Поэтому понимание причин ожирения позволит воздействовать на различные факторы его развития. Несмотря на генетическую предрасположенность, важно корректировать пищевые привычки, физическую активность и психоэмоциональное состояние ребенка. Более того, если родители создают здоровый образ жизни дома, многих проблем, связанных с ожирением, можно избежать. Знание причин возникновения ожирения необходимо для подбора персонализированного и комплексного подхода к лечению данной патологии у детей.

Список литературы

1. Смирнов, В.В., Накула, А.А. Ожирение в детском и пубертатном периоде: этиопатогенез, осложнения, лечение / В.В. Смирнов, А.А. Накула // Лечащий врач. – 2015. – № 10. <https://www.lvrach.ru/2015/10/15436321>
2. Xu, S., Xue, Y. "Pediatric obesity: Causes, symptoms, prevention and treatment (Review)" / S. Xu, Y. Xue // Experimental and Therapeutic Medicine. – 2016. – № 11 (1). – P. 15–20.
3. Atlas of Childhood Obesity. World Obesity Federation. – 2019. Available from: <https://www.worldobesity.org/membersarea/global-atlas-on-childhood-obesity>.
4. Childhood obesity: causes and consequences / Krushnapriya Sahoo [et al.] // Journal of Family Medicine and Primary Care. – 2015. – № 4 (2). – P. 92–187.
5. Продольные диетические траектории от предзачатия до среднего детства у женщин и детей в исследовании Southampton Women's Survey и их связь с ожирением у потомства: групповой подход к моделированию траекторий / K.V. Dalrymple [et al.] // Int J Obes. – 2022. – № 46. – P. 758–766.
6. Отцовский ИМТ в период до зачатия и связь с zBMI ребенка / A.C. Deveci [et al.] // Int J Obes. – 2023. – № 47. – P. 280–287.
7. Образ жизни родителей во время беременности и риск детского ожирения в четырех европейских когортных ис-

следованиях / M. Lecorguille [et al.] // Lancet Glob Health. – 2023. – № 11. – P. 5.

8. The genetics of childhood obesity and interaction with dietary macronutrients / W.S. Garver [et al.] // Genes Nutr. – 2013. – № 8. – P. 271–287.
9. Son, J.E. Genetics, pharmacotherapy, and dietary interventions in childhood obesity / J.E. Son // J. Pharm. Pharm. – 2024. – P. 27–12861.
10. Yuan, X. The role of the gut microbiota on the metabolic status of obese children / X. Yuan [et al.] // Microb Cell Fact. – 2021. – № 20. – P. 53.
11. Состав кишечной микробиоты как фактор риска развития ожирения у детей / П.Ю. Петрова [и др.] // Анализ риска здоровью. – 2021. – № 1.
12. Physical Activity in the Prevention of Childhood Obesity: The Position of the European Childhood Obesity Group and the European Academy of Pediatrics / J. Wyszynska // Frontiers Pediatrics. – 2020. – № 8. – article 535705.
13. Ожирение II: установление причинно-следственных связей между воздействием химических веществ и ожирением / J.J. Heindel, [et al.] // Biochem Pharmacol. – 2022. – № 199.
14. Habitual Sleep Duration and Risk of Childhood Obesity: Systematic Review and Dose-response Meta-analysis of Prospective Cohort Studies / Ruan, H., Xun, P., Cai, W. [et al.] // Sci Rep. – 2015. – № 5. <https://doi.org/10.1038/srep16160>

КРИТЕРИИ ПРИЕМЛЕМОСТИ РЕАБИЛИТАЦИОННОЙ ТЕРАПИИ ПОСЛЕ ПРЕРЫВАНИЯ БЕРЕМЕННОСТИ

Л.Ф. Можейко

УО «Белорусский государственный медицинский университет»

Резюме

Сложная демографическая ситуация, сопровождающая отрицательный прирост населения, ухудшающиеся с каждым годом показатели женского здоровья уменьшают репродуктивный потенциал белорусской нации. В связи с этим, крайне важна информация о наиболее щадящих методах прерывания беременности по медицинским показаниям и при нежелательной беременности. Общеизвестно, что хирургические методы часто приводят к осложнениям и ухудшению здоровья молодых женщин. Именно по этой причине ведется активная научно-практическая работа, направленная на расширение показаний для медикаментозного аборта как наиболее щадящего метода сохранения репродуктивного здоровья и фертильности в дальнейшем [1].

Ключевые слова: молодые женщины, прерывание беременности, репродуктивное здоровье.

ELIGIBILITY CRITERIA FOR POST-ABORTION REHABILITATION THERAPY

L. F. Mozheiko

Educational Institution "Belarusian State Medical University"

Abstract

The difficult demographic situation that accompanies negative population growth and women's health indicators worsening every year reduce the reproductive potential of the Belarusian nation.

In this regard, information about the most gentle methods of abortion for medical reasons and in case of unwanted pregnancy is extremely important. It is well known that surgical methods often lead to complications and deterioration in the health of young women. It is for this reason that active scientific and practical work is being carried out aimed at expanding the indications for medical abortion, as the most gentle method of preserving reproductive health and fertility in the future [1].

Key words: young women, abortion, reproductive health.

Введение

Искусственное прерывание беременности в молодом возрасте оказывает негативное влияние на репродуктивное здоровье и фертильность в будущем, в связи с чем важно определить наиболее щадящий метод прерывания нежелательной беременности [1]. Раннее начало половой жизни, неосведомленность в вопросах контрацепции, ее недоступность по финансовым соображениям часто являются причиной абортов. К искусственному аборту нередко прибегают девушки, еще не выполнившие детородную функцию. Согласно сведениям предабортного консультирования, не оставившая их даже тот факт, что каждая четвертая, прервавшая первую беременность хирургическим путем, становится бесплодной [2].

Материалы и методы исследования

В Республике Беларусь в 2011 году внедрен альтернативный метод прерывания беременности – медикаментозный, что положительно влияет на сохранение здоровья женского населения.

Из 210 млн. беременностей, наступающих в мире ежегодно, 46 млн. (22 %) заканчиваются медицинским абортом [3]. В нашей стране проблема абортов особенно актуальна, поскольку Беларусь занимает пятое место в мире по числу абортов – 16 696 в 2022 году. На фоне низкой рождаемости из 10-ти беременностей каждая 5-я завершается абортом, причем каждая 3-я беременность завершается абортом в возрасте моложе 19-ти лет.

Показания

Основные показания для медикаментозного прерывания беременности:

- желание пациентки прервать незапланированную беременность сроком до 9 недель (до 63 дней от первого дня последней менструации);
- наличие медицинских показаний к прерыванию беременности (включая замершую беременность в сроке до 63 дней);
- медикаментозный аборт также может быть использован, если срок беременности не превышает допустимый, а состояние здоровья женщины позво-

ляет использовать лекарственные средства для медикаментозного прерывания беременности с учетом их противопоказаний [4].

Противопоказания

Выделяют абсолютные и относительные противопоказания к проведению медикаментозного аборта.

К абсолютным противопоказаниям относятся: аллергические реакции на лекарственные средства для прерывания беременности, внематочная беременность, миома матки, нарушение свертывающей системы крови, почечная, надпочечниковая и печеночная недостаточность, сахарный диабет в стадии декомпенсации, длительная кортикостероидная терапия, терапия антикоагулянтами.

Относительные противопоказания: наличие рубца на матке после кесарева сечения, беременность при использовании внутриматочной контрацепции, бронхиальная астма, заболевания сердечно-сосудистой системы, курение [1].

Выделяют несколько этапов проведения медикаментозного аборта.

Первый этап. Пациентка обращается к врачу акушеру-гинекологу, который проводит осмотр и назначает необходимые инструментальные исследования, в частности, УЗИ с целью подтверждения маточной беременности и установления срока беременности, а также анализы в соответствии с клиническим протоколом оказания медицинской помощи беременной. После принятия решения о прерывании беременности и проведения предабортного консультирования назначаются лекарственные средства для прерывания беременности, в том числе комбинированное лекарственное средство Медабон. Вначале рекомендуется прием лекарственного средства мифепристон, после чего женщина находится под наблюдением врача в течение 2-х часов и более.

Второй этап. Проводится через 36–48 часов после первого. Пациентке назначается лекарственное средство мизопростол. В течение суток обычно беременность прерывается.

Третий этап. Спустя 1–2 недели после первичного обращения к врачу акушеру-гинекологу проводится гинекологический осмотр и УЗИ для оценки эффективности двух предыдущих этапов [1].

Результаты и их обсуждение

Для проведения медикаментозного прерывания беременности в сроке 12 недель и более необходима госпитализация в гинекологический стационар, где подбирается наиболее приемлемая схема назначения лекарственных средств индивидуально для каждой женщины, с учетом срока беременности и состояния ее соматического и репродуктивного здоровья.

Клинические проявления медикаментозного аборта: наличие тянущих, не сильно выраженных

болей внизу живота, которые напоминают боли при месячных; кровянистые выделения из половых путей, которые по объему соответствуют или несколько превосходят менструальную кровопотерю; кровянистые выделения из половых путей в послеабортный период. При изгнании плодного яйца часто наблюдаются боли внизу живота схваткообразного характера, кровянистые выделения усиливаются [5].

Осложнения

Важно своевременно предупреждать возможные осложнения и нежелательные последствия медикаментозного прерывания беременности. При повышении температуры тела, появлении интенсивных болей внизу живота или их усилении, при наличии обильных кровянистых выделений из половых путей в течение трех и более дней после медикаментозного аборта пациентка незамедлительно должна обратиться к врачу женской консультации. В ходе проведения медикаментозного прерывания беременности может произойти неполный аборт, что потребует проведения выскабливания полости матки или вакуум-аспирации. Кроме того, возможны инфекционные осложнения, что потребует назначения медикаментозной коррекции (дазолик 0,5 мг 2 раза в день в течение 5 дней и др.) [1].

У некоторых женщин возникают побочные эффекты, связанные с приемом простагландинов: головная боль, головокружение, тошнота, рвота, диарея, кожная сыпь [6].

Для профилактики осложнений в ходе проведения медикаментозного аборта и после него необходимо выполнять ряд условий:

- измерение температуры тела ежедневно в течение 2-х недель;
- отказ от физических нагрузок;
- исключение интимных контактов на протяжении 3-х недель;
- для нормального сокращения матки следует контролировать своевременное опорожнение мочевого пузыря и кишечника;
- исключение переохлаждения и перегревания организма;
- соблюдение правил личной гигиены: ежедневная смена нижнего белья, частая замена прокладок, ежедневно гигиенический душ и др.
- нежелательно принимать ванну, посещать солярий, бассейн и сауну в течение 3-х недель после аборта.

Женщину необходимо проинформировать, что после медикаментозного аборта беременность может наступить в следующем цикле, поэтому сразу после прерывания беременности рекомендуется подобрать эффективный метод контрацепции, который назначается незамедлительно после завершения медикаментозного аборта. После искусственного или спонтанного прерывания беременности овуляция происходит через 8–10 дней, поэтому важно контрацепцию начинать сразу после прерывания бере-

менности. При этом важная роль отводится желанию женщины для выбора безопасных и доступных современных средств контрацепции с учетом клинических критериев приемлемости (ККП), которые в 2022 году предложены экспертами Всемирной организации здравоохранения [5].

Категории ККП для использования средств контрацепции:

Категория 1 – Состояния, при которых нет ограничений для использования метода контрацепции.

Категория 2 – Состояния, при которых преимущества от использования метода превышают теоретические или доказанные риски.

Категория 3 – Состояния, при которых теоретические или доказанные риски обычно превышают преимущества от использования метода.

Категория 4 – Состояния, при которых существует недопустимый риск для здоровья, связанный с использованием метода контрацепции.

КГК включают в себя комбинированные оральные контрацептивы (КОК), контрацептивные пластыри (П), комбинированное вагинальное кольцо и комбинированные инъекционные контрацептивы (КИК).

Гестагены включают в себя чисто прогестиновые таблетки (ЧПТ), импланты с содержанием левоноргестрела (LNG) или этоноргестрела (ETG), депонированные инъекции медроксипрогестерона ацетата (ДМПА), инъекции нонэтистерона энантата (NET-EN), а также ВМС, высвобождающие левоноргестрел (LNG-IUD).

Симптоматические методы контрацепции включают календарный метод, цервикальный метод, метод двух дней, симпатотермальный метод, которые основываются на оценке цервикальной слизи, измерении базальной температуры тела.

Календарные методы включают метод календарного ритма (воздержание от незащищенного полового контакта с первого до последнего предполагаемого фертильного дня, расчеты выполняются на основании записей нескольких менструальных циклов) и метод стандартных дней (воздержание от незащищенного полового контакта на 8–19 дни менструального цикла, если менструальный цикл продолжается 26–32 дней).

Пациентку также необходимо информировать о том, что естественные методы планирования беременности (календарный метод и метод, который основан на регуляции фертильности) не обладают достаточной надежностью, поэтому в качестве выбора метода контрацепции необходимо отдать предпочтение комбинированным оральным контрацептивам [5].

После хирургического или медикаментозного прерывания беременности в первом или во втором триместре, а также после аборта, осложненного инфекцией, принимая во внимание клинические критерии приемлемости, можно рекомендовать принимать незамедлительно следующие средства контрацепции: категория ККП 1 клинических критериев приемлемости – без ограничений: комбинированные гормональные контрацептивы (КГК), чисто прогестиновые контрацепти-

вы (ЧПК), а также барьерные средства контрацепции (презервативы, спермициды). При этом влагалищную диафрагму и влагалищный колпачок не следует рекомендовать для использования до 6 недель после прерывания беременности во втором триместре.

Использование внутриматочных средств (ВМС) можно начинать сразу же после хирургического или медикаментозного прерывания беременности в первом триместре. Категория ККП 1 – без ограничений, а также категория ККП 2 – преимущества в основном превышают риски, рекомендуются после прерывания беременности во втором триместре. После аборта, осложненного инфекцией (Категория ККП 3 и 4 – не следует начинать немедленно), так как введение ВМС в таких ситуациях может значительно усугубить состояние пациента. В таких ситуациях рекомендуется проведение антибактериальной терапии в сочетании с иммуномодулирующей (интерферон альфа-2b, суппозитории ректальные 3 000 000 МЕ ежедневно 10 дней). Доказано, что включение в лечение рекомбинантного интерферона альфа-2b с антиоксидантами (витамины С и Е) усиливает иммуномодулирующее действие и активность иммунного ответа организма на патогены [10, 11].

Биологические методы контрацепции после прерывания беременности также следует применять с осторожностью, после проведения специального консультирования для правильного использования метода в подобных обстоятельствах, а использование календарного метода неэффективно, лучше предложить альтернативные методы контрацепции.

Учитывая тот факт, что прерывание беременности по желанию женщины нередко сопровождается стрессовым состоянием с возбуждением гипоталамо-гипофизарной системы и повышенной выработкой стероидных гормонов – глюкокортикоидов и эстрогенов, возникает необходимость в снижении возбудимости гипоталамуса, что позволит предупредить развитие неблагоприятных изменений в яичниках и эндометрии. В таких случаях рекомендовано использование эстроген-гестагенных оральных контрацептивов, которые будут способствовать адекватной реабилитации функции гипоталамо-гипофизарной системы и восстановлению репродуктивной функции в послеабортном периоде. Это особенно важно для молодых женщин, поскольку прерывание первой беременности, наступившей при недостаточно сформированной репродуктивной системе, нередко приводит к бесплодию. Также восстановлению репродуктивного здоровья женщин после прерывания беременности способствует применение интерферона альфа-2b с антиоксидантами, который приводит к нормализации клинической симптоматики, что проявляется более выраженной регрессией процессов острого воспаления.

Особое место в действии КОК отводится гестагенному компоненту. Для постабортной реабилитации наиболее приемлем дезогестрел, который является прогестагеном третьего поколения. Дезогестрел обладает высокой прогестагенной активностью при пе-

роральном введении и высокой селективностью [7].

Следует учитывать, что после проведения хирургического аборта доза этинилэстрадиола должна быть не менее 30 мкг для достижения наилучшего терапевтического эффекта. Таким требованиям соответствует комбинированный оральный контрацептив Регулон, содержащий 30 мкг этинилэстрадиола и 150 мкг дезогестрела. Лекарственное средство Регулон является монофазным препаратом, обладающим свойством регуляции гипоталамо–гипофизарной системы, снижая гонадотропную активность, обеспечивая 100% контрацепцию, поскольку способность к зачатию может восстановиться уже через 11–14 дней после проведенного аборта. Немаловажной особенностью Регулона является противовоспалительное действие и способность содействовать регенерации эндометрия.

Регулон (30 мкг ЭЭ и 150 мкг дезогестрела) рекомендуется к применению с пятого дня от момента инструментального прерывания беременности или совершившегося медикаментозного аборта. Это предупреждает осложнения после медицинского аборта, связанные с гормональными нарушениями и воспалительной реакцией. В дальнейшем, через месяц, можно продолжить прием КОК, содержащего 30 мкг ЭЭ и 150 мкг дезогестрела для предупреждения нежелательной беременности и реабилитационной функции репродуктивной системы.

Таким образом, использование гормональных контрацептивов после медицинского аборта преследует несколько целей: предупреждение развития постабортных осложнений, предупреждение возникновения повторной нежелательной беременности и регуляция менструальной функции на фоне послеабортного стресса. Кроме того, современные низкодозированные комбинированные контрацептивы (КОК), содержащие прогестагены третьего поколения, оказывают лечебное и профилактическое действие при различных гинекологических заболеваниях.

Доказано, что использование комбинированного орального контрацептива Регулон оказывает положительный эффект при дисменорее и предменструальном синдроме, способствует увеличению продукции белков, связывающих половые стероиды, в частности, тестостерона, в результате чего наблюдается выраженный антиандрогенный эффект. Поэтому он особенно рекомендуется женщинам с андрогензависимыми изменениями кожи (акне, себорея, гипертрихоз). Регулон хорошо переносится, не вызывает побочных реакций, эффективно регулирует менструальную функцию, надежно предупреждает наступление нежелательной беременности [8].

Заключение

Таким образом, медикаментозный метод прерывания беременности обладает множеством преимуществ:

- является более щадящим для молодых женщин;

- психологически переносится намного легче, чем любой хирургический метод;
- нивелирует риски, связанные с анестезией;
- исключает повреждение цервикального канала, эндометрия и маточных сосудов;
- предохраняет от инфицирования гемотрансмиссивными заболеваниями (ВИЧ, гепатиты) [9];
- после медикаментозного аборта юным женщинам рекомендуется назначать КОК, содержащие 30 мкг этинилэстрадиола в сочетании с 150 мкг дезогестрела.

Список литературы

1. Bogomolova K.R., Petrov U.A., Palieva N.V. Medical abortion as an alternative to instrumental abortion / Chief Physician of the South of Russia. 2022. № 1. 47–50 pp. (In Russian).
2. Yanbaev D.Sh., Mullagalieva L.V. Medical abortion is an effective way to preserve reproductive health / Bashkir State Medical University of Roszdrazh, Ufa. 2009. № 1. 49–51 pp. (In Russian).
3. Bearak J, Popinchalk A, Ganatra B, Moller A-B, Tunçalp Ö, Beavin C et al. Unintended pregnancy and abortion by income, region, and the legal status of abortion: estimates from a comprehensive model for 1990–2019. *Lancet Glob Health*. 2021 Sep; 8(9):e1152–e1161.
4. Medical termination of pregnancy / Clinical recommendations (treatment protocol). M., 2015. 30 p. (In Russian).
5. Guidelines for abortion care / World Health Organization. 2022. 80 p. (In Russian).
6. Petrov U.A., Baykulova T.U. Modern ideas about the problem of artificial termination of pregnancy (literature review) / *International Journal of Applied and Fundamental Research*. 2016. No. 8 (part 5). 727–731 pp. (In Russian).
7. Prilepskaya V.N., Abakarova P.R., Mezhevitina E.A., Dovletkhanova E.R., Nazarova N.M. Modern principles of counseling in contraception. *Hormonal contraception / Algorithms for diagnosis and treatment*. 2021. Appendix № 3. (In Russian).
8. Mozheiko L.F. Contraception after childbirth in women of early reproductive age / L.F. Mozheiko, U.F. Runets // *Med. magazine* – 2021. – No. 1. 84–88 pp. (In Russian).
9. Mozheiko L.F. Formation of the reproductive system in teenage girls and correction of its disorders: Monograph. – Mn.: BSMU, 2002. 231 p. ISBN 985-462-094-8. (In Russian).
10. Levina A.S., Babachenko I.V., Skripchenko N.V. Etiological structure in frequently ill children depending on age / *Russian Bulletin of Perinatology and Pediatrics*, № 62, 2017. – 72–77 p. (In Russian).
11. Bocharova I.I., Malinovskaya V.V., Aksenov A.N. and others. The use of Viferon in the complex treatment of urogenital infections in newborns / *Effective pharmacotherapy. obstetrics and gynecology*, № 6, 2009. – 28–32 p. (In Russian).

ВТОРИЧНЫЕ ИММУНОДЕФИЦИТЫ У ДЕТЕЙ: ПРИЧИНЫ РАЗВИТИЯ, КЛИНИЧЕСКИЕ ПРОЯВЛЕНИЯ, КОРРЕКЦИЯ, РЕАБИЛИТАЦИЯ**В. И. Новикова, Л. И. Жукова**

УО «Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет»

*Памяти профессора В.И. Новиковой***Реферат**

Иммунная система у детей незрелая, находится в процессе формирования, имеет свои особенности в разные возрастные периоды и подвержена воздействию многочисленных негативных факторов, которые могут приводить к развитию транзиторных нарушений. В статье представлены факторы, влияющие на становление иммунной системы, клинические проявления иммунодефицита, методы коррекции и реабилитация.

Ключевые слова: дети, иммунная система, вторичный иммунодефицит.

SECONDARY IMMUNODEFICIENCIES IN CHILDREN: REASONS FOR DEVELOPMENT, CLINICAL MANIFESTATIONS, CORRECTION, REHABILITATION**V. I. Novikava, L. I. Zhukava**

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

Abstract

The immune system in children is immature, is in the process of formation, has its own characteristics at different age periods and is exposed to numerous negative factors that can lead to the development of transient disorders. The article presents factors influencing the development of the immune system, clinical manifestations of immunodeficiency, correction methods and rehabilitation.

Key words: children, immune system, secondary immunodeficiency.

Иммунитет является одной из важнейших характеристик для всех живых организмов, созданных природой в процессе эволюции. Хорошо известны место и роль иммунной системы (ИС) в формировании и сохранении здоровья человека, однако существует ряд факторов, оказывающих негативное влияние на ее созревание, развитие в детском возрасте и нарушение ее функций. Негативное воздействие неблагоприятных экзогенных и эндогенных факторов даже на здорового человека может приводить к дисфункциям ИС, известным в практическом здравоохранении как иммунная недостаточность или вторичный (транзиторный) иммунодефицит (ВИД), чаще имеющий обратимый характер.

Согласно Международной классификации болезней, под термином «вторичный иммунодефицит» понимают нарушения иммунитета, возникающие в результате соматических и других болезней, а также прочих неблагоприятных для организма факторов. Поэтому вторичный иммунодефицит не является отдельной нозологической формой. Это приобретенный клинко-иммунологический синдром, развивающийся чаще всего на фоне различных заболеваний. Развитие иммунодефицитного состояния утяжеляет течение основного заболевания, снижает эффективность его терапии, способствует формированию осложнений. Поэтому вторичные иммунодефициты рассматриваются как факторы риска развития хронических инфекционных

заболеваний, аутоиммунной патологии, аллергических болезней и опухолевого роста. Выявление вторичных иммунодефицитов и их своевременная коррекция является очень актуальной проблемой, так как позволяет существенно улучшить результаты лечения основного заболевания.

Особенности ИС в возрастном аспекте изучены и описаны в литературе (3, 11). ИС человека начинает формироваться на 4–5 неделе развития эмбриона и к моменту рождения организм уже приобретает способность к развитию иммунных реакций в ответ на воздействия факторов окружающей среды. В различных возрастных периодах имеются свои особенности функционирования ИС, которые необходимо учитывать при оценке показателей иммунного статуса.

Первый критический период приходится на период новорожденности (от 0 до 28 дней) и характеризуется тем, что иммунная система ребенка подавлена. Иммунитет имеет пассивный характер и обеспечивается материнскими антителами (АТ). Однако, материнские АТ плод получает в основном в последнем триместре беременности, в связи с чем недоношенные дети недостаточно защищены материнскими АТ и особенно подвержены инфекциям и отрицательному влиянию факторов окружающей среды.

Собственная иммунная система новорожденного ребенка находится в состоянии супрессии. Фагоцитоз

у новорожденных носит незавершенный характер, хемотаксис и миграция фагоцитов снижены, отмечается низкая активность системы комплемента и других показателей иммунитета. Новорожденный проявляет слабую резистентность к условно-патогенной, гноеродной, грамотрицательной флоре. Характерна склонность к генерализации микробно-воспалительных процессов, к септическим состояниям. Очень высока чувствительность ребенка к вирусным инфекциям, против которых он не защищен материнскими АТ.

Второй критический период длится до 4–6 месяцев и обусловлен разрушением материнских АТ. Отмечается ослабление пассивного гуморального иммунитета, тогда как приобретенный иммунитет еще не сформирован. У грудных детей отмечается низкая активность иммунокомпетентных клеток. Уровень сывороточных иммуноглобулинов (Ig) снижен и составляет около 50–60 % от количества IgG и только около 30 % IgA от средних значений у взрослых. Секреторные IgA появляются в секретах только после 3-го месяца жизни ребенка. Первичный иммунный ответ на проникновение инфекции развивается за счет синтеза иммуноглобулинов класса М и не оставляет иммунологической памяти. Такой тип иммунного ответа наступает также при вакцинации против инфекционных заболеваний, и только ревакцинация формирует вторичный иммунный ответ с продукцией антител класса IgG. Недостаточность системы местного иммунитета проявляется повторными респираторными, кишечными инфекциями и нарушением микробиоты кишечника. Особенностью детей является очень высокая чувствительность к респираторному синцициальному вирусу, ротавирусу, вирусам парагриппа, аденовирусам (высокая подверженность воспалительным процессам органов дыхания, кишечным инфекциям). Значительно увеличивается частота пищевой аллергии.

Третий критический период продолжается до трех лет. Значительно расширяются контакты ребенка с внешним миром. Сохраняется первичный иммунный ответ (синтез IgM) на многие антигены. Вместе с тем, начинается переключение иммунных реакций на образование антител класса IgG. Система местного иммунитета остается незрелой. Поэтому дети остаются чувствительными к вирусным и микробным инфекциям. Но к концу второго года жизни содержание IgM и IgG у детей составляет уже около 80 % от значений у взрослых, а IgA – около 40 %. На протяжении первых четырех лет жизни ребенка отмечаются низкие показатели функциональной активности мукозального иммунитета (содержание SIgA в слюне, назальных секретах в 4–5 раз ниже, чем у взрослых). Дети имеют склонность к повторным вирусным и микробно-воспалительным заболеваниям органов дыхания, ЛОР-органов.

Четвертый критический период длится с 3 до 4–6 лет и отличается тем, что средняя концентрация IgG и IgM в крови соответствует уровню взрослых, однако уровень IgA в крови еще не достигает своих окончательных значений и остается ниже нормы.

Пятый критический период происходит на фоне бурной гормональной перестройки (приходится на 12–13 лет у девочек и 14–15 лет – у мальчиков). На фоне повышения секреции половых стероидов уменьшается объем лимфоидных органов. Секреция половых гормонов ведет к подавлению клеточного звена иммунитета. Содержание IgE в крови снижается. Нарастает воздействие экзогенных факторов (курение, алкоголь и др.), что также негативно отражается на формировании иммунной системы.

Отмечается подъем частоты хронических воспалительных, а также аутоиммунных и лимфопролиферативных заболеваний. Тяжесть атопических болезней (бронхиальная астма, атопический дерматит и др.) у многих детей временно ослабевает, но они могут рецидивировать в более старшем возрасте.

Воздействие на иммунную систему даже здорового человека неблагоприятных факторов, как экзогенных, так и эндогенных, может приводить к нарушению функционирования иммунной системы и развитию иммунодефицитов (ИД), чаще носящих обратимый характер.

Иммунодефициты делятся на три большие группы. Среди ИД выделяют первичные (ПИД) и вторичные (ВИД) иммунодефициты, или вторичную иммунную недостаточность и «физиологические ИД», обусловленные возрастными дисфункциями иммунной системы (6, 7, 8).

Первичные иммунодефициты – сравнительно редкие врожденные заболевания, которые вызваны генными мутациями и чаще всего передаются по наследству. Эти виды иммунодефицита в подавляющем большинстве случаев проявляются в первые недели или месяцы жизни (7, 8).

Для ПИД характерны врожденные нарушения в иммунной системе, связанные с генетическими дефектами одного или нескольких ее компонентов: клеточного и/или гуморального иммунитета, фагоцитоза, системы комплемента и др. Для ПИД свойственны стойкие нарушения конечной функции поврежденного звена иммунитета, отмечающиеся стабильностью изменений лабораторных показателей.

Клиническая картина ПИД характеризуется наличием рецидивирующих и хронических инфекционных заболеваний. Для определенных форм ПИД характерна повышенная частота аллергии, аутоиммунных заболеваний и развитие некоторых злокачественных опухолей. Несмотря на относительную редкость ПИД, они занимают значительное место в структуре заболеваемости и смертности в развитых странах.

Д. К. Новиков и В. И. Новикова составили следующий перечень предрасполагающих факторов к иммунодефицитным болезням, которые могут включать ПИД, а также ВИД:

1. Частые острые и хронические заболевания верхних дыхательных путей и легких.
2. Очаги инфекции различной локализации (пиодермии, отиты и др.).
3. Рецидивирующие гнойно-воспалительные заболевания.

4. Рецидивирующий герпес кожи и слизистых оболочек.

5. Вирусные гепатиты.

6. Длительный субфебрилитет и лихорадка неясного генеза.

7. Синдромы мальабсорбции.

8. Рецидивирующие грибковые поражения слизистых оболочек рта, кишечника, органов системы дыхания.

9. Лимфоаденопатии, рецидивирующие тонзиллиты.

10. Гипоплазия вилочковой железы, тимомегалия.

11. Атопический дерматит с пиодермией и хроническими очагами инфекции.

12. Рецидивирующая идиопатическая крапивница, отеки Квинке.

13. Аллергические заболевания, осложненные инфекцией.

14. Гепатомегалия, спленомегалия неуточненной этиологии.

15. Неадекватные реакции на традиционные методы лечения и профилактики.

16. Заболевания аутоаллергического генеза, осложненные инфекцией.

17. Лимфо- и миелопролиферативные заболевания, злокачественные опухоли.

18. Признаки повышенной утомляемости, усталости, слабости, необъяснимой потливости, нарушение сна.

ВИД – приобретенные расстройства функционирования иммунной системы, развивающиеся в постнатальном периоде или у старших детей, под воздействием различных эндогенных и экзогенных факторов, которые отличаются нарушением процессов дифференцировки, пролиферации и адаптации клеток иммунной системы и не являются результатом генетических дефектов.

ВИД, как правило, формируются у лиц с исходно нормальной функцией иммунной системы, не связанной с генетическими дефектами. ВИД может быть кратковременным состоянием – до 1,5 месяцев, а может принимать хроническое или перманентное течение. В большинстве случаев эти изменения обратимы. Для ВИД характерно то, что при адекватной иммунотерапии дефект иммунной системы может исчезнуть полностью или частично, если действие пускового фактора прекращается (3, 9).

Физиологический иммунодефицит – временное снижение иммунитета у детей раннего возраста, можно отнести к вторичным (транзиторным) иммунодефицитам. Незрелость иммунной системы обуславливает более высокую чувствительность к инфекциям и менее дифференцированный (по сравнению со взрослыми) ответ иммунной системы в целом на воздействие инфекции. Транзиторные возрастные особенности иммунной системы у детей многими педиатрами трактуются, как физиологический иммунодефицит.

Причин и факторов риска снижения иммунитета много.

Неблагоприятное ante- и постнатальное развитие ребенка (недоношенность, незрелость, рахит, анемия, раннее искусственное вскармливание, пищевая аллергия).

ВИД с обратимыми дисфункциями иммунной системы могут формироваться у лиц при *несбалансированном питании* (голодание, недостаточное по белку и энергии, дефицит потребления микронутриентов, особенно витаминов А, С, Е, Д, β-каротина, эссенциальных микроэлементов (цинк, железо, селен, йод, полиненасыщенных жирных кислот).

Дефекты питания (голодание), недостаточное потребление белка и энергии подавляет как клеточный, так и гуморальный иммунный ответ, блокируются функции макрофагов и гранулоцитов.

Витамин D оказывает значительное влияние на формирование иммунитета у детей. На сегодняшний день рецепторы к витамину D обнаружены на поверхности практически всех иммунокомпетентных клеток – CD4+ и CD8+, Т-лимфоцитах, В-лимфоцитах, нейтрофилах, антигенпрезентирующих клетках, в том числе макрофагах и дендритных клетках, делая их восприимчивыми к витамину D.

Витамин D участвует в дифференцировке моноцитов и прелимфоцитов до их зрелых форм, в поддержании активации Т-клеток и оптимизации антигенпрезентирующей функции макрофагов, оказывает прямое и опосредованное влияние на В-лимфоциты. Реакции приобретенного иммунного ответа также связывают с витамином D (2, 5, 13).

Непосредственная связь ИС с уровнем железа известна давно. При недостатке железа в организме снижается синтез молекул неспецифической иммунной защиты, фагоцитарной активности макрофагов и нейтрофилов, подавляется пролиферативная активность Т и В лимфоцитов и продукция лимфокинов (4, 10).

Острые инфекции вызывают временные ВИД, пик которых часто совпадает с острым периодом заболевания (грипп, пневмония, краснуха, паротит и др.), однако восстановление иммунного статуса может затянуться на месяцы. Общеизвестно, что ВИД является важным звеном патогенеза инфекций. С ним связывают развитие вторичных инфекционных осложнений, возбудителями которых часто являются условно-патогенные микроорганизмы, грибы. Нередко именно они определяют клиническое течение и исход заболевания.

Вирусы отличаются тропизмом к иммунокомпетентным клеткам, поэтому они оказывают наиболее активное действие на иммунную систему, особенно в случае длительной их персистенции в организме. ВИД может длиться от нескольких недель (после гриппа, краснухи) до нескольких месяцев (после кори, гепатита). При инфекционном мононуклеозе дефект иммунитета был отмечен даже спустя полгода от момента появления клинических признаков заболевания.

Механизмы иммуносупрессии многообразны. Лимфоцитотропные вирусы (например, Эпштейн–Барр) могут вызвать Т-клеточную лимфопению. Вирусы (краснухи, ветряной оспы, ЕСНО, герпеса) угнетают пролиферацию Т-лимфоцитов и изменяют пути рециркуляции лимфоцитов (вирус гриппа), с чем связывают развитие лимфаденитов. Вирусы способны индуцировать подавление иммунитета через Т-супрессоры. Дисбаланс Т4/Т8 в сторону увеличения Т8-супрессоров отмечен при цитомегалии, мононуклеозе и ВИЧ.

Вирусы могут влиять на продукцию цитокинов, в частности, снижать синтез ИЛ-2 (цитомегаловирус) и рецепторов к ним (выявлено при хроническом гепатите В, цитомегалии), колониестимулирующих факторов, комплемента. Многие вирусы (например, кори и гриппа) способны вызывать дефект гранул полиморфноядерных лейкоцитов и образование перекисных радикалов, т. е. подавлять бактерицидность фагоцитов.

Бактериальные инфекции реже приводят к длительному иммунодефициту, но механизмы его сходны с вышеперечисленными.

Способствуют частым заболеваниям хронические очаги инфекции (хронический тонзиллит, аденоидит, кариозные зубы). Очаги хронической инфекции рото- и носоглотки сопровождаются снижением эффективности местного иммунитета и местных факторов защиты, также способствуют повышению восприимчивости к инфекционным возбудителям. Персистирование инфекции в организме – угроза хронизации процесса. На фоне имеющегося неблагополучия частые вирусно-бактериальные нагрузки истощают физиологические ресурсы иммунной защиты организма ребенка и ведут к развитию ВИД.

Паразитарные инвазии (протозойные, гельминтозы) обладают выраженным иммунодепрессивным эффектом прежде всего на систему мононуклеарных фагоцитов, но могут подавлять как клеточный, так и гуморальный иммунитет. Иммуносупрессивное действие паразитов реализуется, в частности, через выработку цитотоксинов и супрессивно действующих факторов.

В развитии ВИД доказана роль эндокринной патологии (сахарный диабет, заболевания щитовидной железы и др.).

ВИД при **сахарном диабете** имеет сложный механизм, в котором переплетаются метаболические и иммунологические процессы (Н. П. Шабалов): нарушение энергетического обеспечения функций моноцитов, лимфоцитов, гранулоцитов; нарушение пластического обеспечения синтеза антител, комплемента, цитокинов; антилимфоцитарный цитотоксический эффект, опосредованный через рецепторы к инсулину на активированных лимфоцитах (обнаруживают после инсулинотерапии); нарушение функций клеток, в том числе иммунокомпетентных, связанное с ацидозом, гипергаммониемией и другими токсическими метаболитами (особенно при диабетической нефропатии) (14).

Оказывают влияние на иммунную систему и **глюкокортикоидные гормоны**, которые вызывают имму-

носупрессию через ряд механизмов: угнетают пролиферацию лимфоидной ткани и клеточный иммунитет, снижают пролиферативную активность в большей степени Т-, но также и В-лимфоцитов, снижают их цитотоксическую активность, освобождение лимфокинов (в том числе ИЛ-2), стимулируют супрессорную активность. Глюкокортикоиды препятствуют взаимодействию иммуноглобулинов с тучными клетками, макрофагами, ингибируя высвобождение из них биологически активных веществ.

Аутоиммунные заболевания – ревматоидный артрит, системная красная волчанка, склеродермия, миопатия и др. могут как развиваться вследствие ошибок иммунитета, так и стать причиной иммунодефицитного состояния.

Оказывают влияние на ИС и неблагоприятные **экологические и социальные факторы**, достаточно быстро истощающие иммунную систему ребенка.

Неблагоприятно влияя на растущий организм ребенка различные загрязнители внешней среды (ксенобиотики, в том числе тяжелые металлы, радионуклиды), которые способствуют снижению реактивности и резистентности организма.

Стресс, эмоциональное напряжение также могут вызывать иммунодефицитные состояния. В стрессовой ситуации надпочечники начинают вырабатывать глюкокортикоиды, прежде всего кортизол. Этот гормон повышает уровень глюкозы и угнетает лимфоциты, снижая их концентрацию в крови. Длительное эмоциональное напряжение приводит к тому, что организм хуже сопротивляется инфекциям и опухолевым заболеваниям.

После **операций и травм**, особенно **сильных ожогов**, организм ребенка очень уязвим: нарушается защитная функция кожи, при кровопотере теряется большое количество лимфоцитов. Кроме того, ребенок находится в состоянии сильного стресса. Все это может привести к ВИД.

Нерациональное использование лекарственных средств (частое длительное и необоснованное применение антибиотиков и жаропонижающих препаратов), которые активно нарушают работу защитных факторов самого организма ребенка.

В наше время получены убедительные научные данные о влиянии **кишечной микробиоты** на развитие иммунитета (12).

Выявлена тесная взаимосвязь кишечной микробиоты и иммунной системы человека. Микрофлора влияет на формирование местного иммунитета, обеспечивая колонизационную резистентность в содружестве с ингибиторами микробной адгезии, продуктами секретов, муцином, лизоцимом, лактоферрином, лактопероксидазой, интерфероном, функцией мерцательного эпителия и др. Бактериальные комменсалы являются важным многофункциональным компонентом естественной антиинфекционной защиты и обеспечивают множество иммунных эффектов: регуляция развития центральных и периферических органов иммунной системы, стимуляция фагоцитарной активно-

сти макрофагов, стимуляция выработки интерферона, регуляция синтеза цитокинов, стимуляция синтеза иммуноглобулинов, регуляция функциональной активности Т- и В-лимфоцитов.

Микробиота кишечника формируется у новорожденных и сохраняется на протяжении всей жизни. По мере развития организма микробиота участвует в формировании иммунной системы, а та в свою очередь влияет на состав микробиоты. Полезные бактерии в кишечнике, такие как *Bifidobacterium* и *Lactobacillus*, принимают участие в регуляции иммунной системы: подавляют рост патогенов, конкурируют за биологические вещества, поддерживают развитие иммунных клеток, борясь с воспалением, защищают кишечный барьер, вырабатывая продукты метаболизма и способствуют регуляции иммунных ответов.

Большую проблему для педиатров представляют дети с **рекуррентными респираторными инфекциями**, у которых часто могут развиваться ВИД (1).

Повторные респираторные инфекции приводят к снижению общей сопротивляемости организма ребенка, способствуют развитию транзиторных иммунодефицитных состояний. У таких детей респираторные

инфекции нередко протекают с осложнениями (присоединение воспалительных процессов в бронхах, легких, околоносовых пазухах и т.д.) и могут вызывать обострения фоновых хронических заболеваний. Эти дети, как правило, не имеют серьезных дефектов функционирования иммунной системы и требуют проведения обследования, направленного не только на изучение иммунного статуса, но и на выявление индивидуальных причин высокой заболеваемости.

Оказывает влияние на частоту респираторных инфекций и **аллергия** у ребенка, особенно имеющая наследственный характер. Аллергические реакции способствуют неадекватной иммунной реактивности, ведут к более кратковременной иммунной защите и, как следствие, большей респираторной заболеваемости.

Созревание ИС у детей происходит постепенно, подвергаясь непрерывной тренировочной нагрузке со стороны внешней среды. Вместе с тем при слишком высокой частоте переносимых инфекционных заболеваний иммунная система не успевает адекватно реагировать на антигенную стимуляцию, адаптивные возможности организма истощаются или находятся

Клинико-лабораторная характеристика ВИН (Л.В. Лусс, 2018 г.)

Характерный признак	Вторичная иммунная недостаточность
Наличие генетического дефекта	Отсутствует
Восприимчивость к инфекциям	Характерны повторные не осложненные локальные инфекции (так называемые ЧБД, рецидивирующий фурункулез). Частые обострения хронических воспалительных заболеваний различной этиологии (бактерии, грибы, вирусы) и локализации (верхние и нижние дыхательные пути, урогенитальный тракт, кожа и др.). Частые ОРВИ (как правило, более 6 раз в год у взрослых и 10 раз у детей), рецидивирующие герпес-вирусные и другие инфекции. Хронические инфекции чаще моноочаговые (средний отит, синусит, конъюнктивит, остеомиелит и др.). Обострения инфекций провоцируются внешним контактом и связаны с патогенной флорой.
Время и возраст проявления иммунной недостаточности	Зависит от действия провоцирующего фактора.
Лечение	Устранение провоцирующего фактора. Своевременное проведение адекватной терапии и контроля за симптомами сопутствующих заболеваний.
Иммуномодулирующая терапия	Назначается наиболее часто; при соблюдении показаний к назначению и адекватных методов проведения – эффективна.
Наличие иммунологических нарушений	Возможны: снижение содержания IgA, IgM, IgG в сыворотке, снижение функциональной активности фагоцитов, комплемента, продукции интерферонов, дисбаланс синтеза цитокинов Th1- Th2-клетками и др. Изменения в иммунном статусе могут отсутствовать, нередко имеют случайный характер, часто невоспроизводимы в повторных исследованиях, глубина дефектов незначительна (менее 20 % от нормы). Для назначения исследования иммунного статуса необходимы веские показания, после консультации иммунолога.
Отдаленный прогноз	Как правило, благоприятный, нередко отмечается спонтанное улучшение/ выздоровление.

в состоянии постоянного функционального напряжения. При респираторных инфекциях, повторяющихся более 6–8 раз в год, адекватного восстановления функциональных характеристик ИС не происходит.

ВИД не являются самостоятельным заболеванием, не выделяются в отдельную нозологическую форму и могут развиваться на фоне любой патологии пациента. ВИД представляет чисто клиническое понятие, важнейшим признаком которого является повышенная инфекционная заболеваемость различной этиологии и локализации и отсутствие достаточного клинического эффекта после назначения стандартной терапии по поводу имеющегося у пациента заболевания.

Медицинская помощь детям с ВИД:

- устранение причинных факторов;
- реабилитационные и профилактические мероприятия, направленные на снижение антигенного воздействия, санацию местных очагов хронической инфекции и повышение резистентности организма ребенка в целом, которые проводятся в периоде клинического благополучия;
- этиопатогенетическая терапия острых респираторных заболеваний;
- иммуномодулирующая терапия.

Реабилитация и профилактика хотя и является наиболее трудоемким и длительным процессом, но она – основа успешного ведения детей с ВИД. Она включает ряд общегигиенических мероприятий, которые необходимо проводить в семье.

К ним относятся следующие:

- устранение факторов риска, определение времени поступления в детские дошкольные учреждения;
- организация рационального режима дня ребенка – полноценный, достаточный по длительности сон, исключение переутомления и перевозбуждения, обязательные и достаточные по длительности прогулки, но без переохлаждения, ограничение посещения мест большого скопления людей и пр.;
- сбалансированное полноценное питание, учитывающее возрастные особенности ребенка и склонность к аллергическим реакциям;
- проведение (в разумных пределах) закаливающих мероприятий – обливания прохладной водой, сон на свежем воздухе, ванны, душ, общий массаж, дыхательная гимнастика, занятия физкультурой;
- вакцинация.

Вакцинация является единственным научно-обоснованным методом борьбы с инфекционными заболеваниями. Проведение вакцинации в первую очередь необходимо в группах с высоким риском инфицирования, развития осложнений и летального исхода: среди детей раннего дошкольного и школьного возраста, часто болеющих и детей, имеющих серьезные сопутствующие заболевания.

Эффективность лечения зависит от причины иммунодефицита и того, насколько этот процесс обратим. Основная задача лечения – выявить причину сбоя в работе защитной системы и ликвидировать ее.

Рекомендовано **рациональное вскармливание** грудных детей (идеальным является грудное молоко) и полноценное питание детей старшего возраста с оптимальным содержанием белков, жиров, углеводов, минеральных веществ и витаминов. В зимне-весенний период дополнительно рекомендованы комплексные витаминные препараты.

Весьма важное значение имеет прием витамина D, поскольку дефицит этого витамина весьма распространен в нашем регионе. Рекомендуется принимать его в осенний, зимний и весенний период и в пасмурное лето. Доза подбирается после определения уровня витамина D – профилактическая или лечебная. Профилактическая доза составляет 1 000–1 500 МЕ/сут. Лечебная доза (под контролем уровня витамина D) 2 000–4 000 МЕ/сут – 1 месяц.

После проведенного курса лечения рахита доза витамина D постепенно снижается до профилактической, которая назначается длительно.

Лечение дефицита железа (железодефицитная анемия или латентный дефицит железа) – это обязательный прием препаратов железа.

Рекомендуется преимущественно назначать препараты внутрь. Суточная доза составляет по элементарному железу 5–6 мг/кг/сутки. Большие дозы не увеличивают эффективность лечения, но дают больше нежелательных реакций (расстройство функций желудочно-кишечного тракта, вплоть до изъязвлений, непроходимости, стеноза).

Детям старше 12-ти лет суточная доза элементарного железа составляет 100–200 мг/день в 3 приема.

Ответ на терапию препаратами железа оценивается на 5–10 день от начала ферротерапии (в общем анализе крови отмечается пик ретикулоцитов). Лечебная доза назначается в течение месяца, затем поддерживающая доза 2–3 мг/кг/сут. в течение 2–4 месяцев.

В лечении используют следующие препараты железа: солевые – двухвалентное железо (Гемофер-Fe сульфат, Ферроплекс, Сорбифер Дурулес, Тардиферон, Ферронал) и несолевые – трехвалентное железо – Fe гидроксид полимальтозный комплекс: Мальтофер, Феррум-Лек, Мальтофер – Фол, Ферромед, Ферроленд.

Предпочтительно использовать несолевые ферропрепараты, так как они имеют меньше нежелательных реакций, легче усваиваются, могут приниматься вне зависимости от времени приема пищи.

Медикаментозная коррекция нарушения микробиота кишечника включает: устранение избыточного бактериального обсеменения тонкой кишки (энтеросорбенты, кишечные антисептики) и восстановление нормальной микрофлоры тонкой кишки (пробиотики и пребиотики, метабиотики, симбиотики). Энтеросорбенты назначаются на 3–4 дня – Смекта, уголь активированный, Микросорб, Полифепан, Энтеродез, Энтеросгель.

Для устранения избыточного бактериального обсеменения кишечника используют кишечные анти-

септики (Нифуроксазид), биоэнтеросептики (Энтерол, Энтерожермина).

Восстановление нормальной микробиоты кишечника осуществляется путем назначения пробиотиков, пребиотиков, метабиотиков и синбиотиков. Пробиотики – это живые микроорганизмы, составляющие большую часть физиологической микрофлоры кишечника человека, которая после приема внутрь, смещают равновесие микрофлоры в сторону «полезных» микроорганизмов – Линекс, Биогайя, Бифидумбактерин, Бактолакт, Биофлор, Лацидофил и др.

Метабиотики – продукты метаболизма или структурные компоненты пробиотиков, к ним относятся – Хилак-форте, Бактистатин.

Пребиотики – неперевариваемые ингредиенты пищи или химические компоненты, стимулирующие рост и метаболическую активность одной или нескольких групп бактерий, входящих в состав нормальной микрофлоры кишечника. Это олиго- и полисахариды, инулин. К пребиотикам относятся – лактулоза (Дюфалак, Медулак), Стимбифид.

Симбиотики, представляющие собой комбинацию пробиотиков и пребиотиков (пробиотические микроорганизмы вместе с субстратом для их размножения). К симбиотикам относятся: Нормобакт L, Флувир, Бифилар.

В качестве иммуномодулирующей терапии можно использовать курсами Ликопид, Гроприносин, Тималин, Метилурацил.

Фитоиммуномодуляция – настои или отвары трав с иммуномодулирующим эффектом: эстифан препарат из эхиноцеи пурпурной, иммунал, настой сока эхинацеи. Можно использовать биостимуляторы – адаптогены: настойки аралии, заманихи, лимонника, а также отвары и настои череды, календулы, лопуха, одуванчика.

Физические способы воздействия (В. И. Новикова):

а) ультразвук на область тимуса мощностью звучания 0,2 Вт/см²; 3 минуты № 3–5 через день;

б) ДКВ на область тимуса; на курс 3–5 процедур;

в) электрофорез с Т-активвином на область тимуса, на курс от 3 до 5 сеансов;

г) УВЧ на область солнечного сплетения (детям раннего возраста) № 5 ежедневно или через день.

Поддерживать данную иммунокорректирующую терапию можно витамином А, аскорбиновой кислотой, элеутерококком, карнитин хлоридом.

Список литературы

1. Жукова Л.И., Новикова В.И., «Рекуррентные респираторные инфекции у детей: дифференциальная диагностика, ремодуляция, профилактика». Методическое пособие. / Минск, 2020, – 60 с.
2. Корнишева В.Г., Кукушкина К.С. «Значение витамина D в иммунной системе и патогенезе аутоиммунных процессов кожи» (обзор). Проблемы медицинской микологии, 2018, Т.20, № 3, с. 15–20.
3. Лусс Л.В. «Вторичные иммунодефицитные состояния у детей. Взгляд клинициста к назначению иммуномодулиру-

ющей терапии», Аллергология и иммунология в педиатрии, №4 (55), декабрь 2018, с. 4–18.

4. Лыткина К.А. «Дефицит железа и иммунитет: что нового в третьем десятилетии 21 века?», Лечащий врач, 2022, № 5–6. С. 70–76.
5. Мальцев С.В., Рылова Н.В. «Витамин D и иммунитет», Практическая медицина, 2015, № 1(86). С.114–120.
6. Новиков Д.К., Новиков П.Д., «Клиническая иммунология». Руководство. / М., Мед. Лит., 2009. – 464 с.
7. Новиков Д.К., Новикова В.И., Янченко В.В. «Первичные иммунодефицитные болезни». Пособие. / Витебск: ВГМУ, 2006, – 58 с.
8. Новикова В.И., Жукова Л.И., «Наиболее часто встречаемые первичные иммунодефициты у детей (определение, диагностика, клиника, лечение, прогноз). Методическое пособие. / Минск, 2020, – 52 с.
9. Новикова И.А. «Вторичные иммунодефициты: клинко-лабораторная диагностика» Проблемы здоровья и экологии. С. 29–34.
10. Новикова И.А. «Железо и иммунный ответ» Проблемы здоровья и экологии. С. 42–48.
11. Чернов В.М., Делягин В.М. и соавт. «Возрастные особенности иммунитета у детей» / М. 2010. 34 с.
12. Чеботарева Т.А. «Кишечная микробиота и иммунитет. Возможности мультиштаммовых пробиотиков в коррекции иммунного статуса у детей», Медицинский совет, 2021, с. 156–164.
13. Хакбердиева Г.Э., Касымова Ш.Ш. «Влияние витамина D на иммунитет» Вестник национального детского медицинского центра, № 3, 2022, с. 52–53.
14. Шабалов Н.П. Детские болезни, 2021, т.2.

АКТУАЛЬНЫЕ ВОПРОСЫ

**ТЕЧЕНИЕ БЕРЕМЕННОСТИ ПРИ НЕДИФФЕРЕНЦИРОВАННОЙ
ДИСПЛАЗИИ СОЕДИНИТЕЛЬНОЙ ТКАНИ****А. Н. Сулима, А. С. Бахаровская, Д. А. Беглицэ, З. С. Румянцева, М. А. Диж**Ордена Трудового Красного Знамени Медицинский институт им. С. И. Георгиевского
ФГАОУ ВО «Крымский федеральный университет им. В. И. Вернадского»**Резюме**

На сегодняшний день недифференцированная дисплазия соединительной ткани (НДСТ) является актуальной проблемой современной медицины. Фенотипические клинические проявления данного синдрома весьма разнообразны, что повышает сложности в диагностике, а поздняя идентификация НДСТ провоцирует осложнения. Частота встречаемости НДСТ в популяции высокая и составляет 60–80 %, среди которых женщины репродуктивного возраста. Пациентки с данной патологией чаще имеют тяжелое течение беременности и родов. Беременность имеет ряд осложнений, среди которых: угроза прерывания, внутриутробная гипоксия плода, плацентарная недостаточность, гестозы, акушерские кровотечения и др. Частота угрозы прерывания беременности составляет от 14,8 до 56 %, а преждевременных родов до 40 %. Роды сопровождаются аномалией родовой деятельности, преэклампсией, родовым травматизмом. В обзоре представлены современные данные об этиологии, патогенезе, факторах риска НДСТ, клинических проявлениях, течении беременности, диагностике и принципах лечения.

Заключение. Проанализированные научные данные отображают современные сведения о течении беременности при НДСТ с необходимыми дальнейшими исследованиями диагностики, лечения и профилактики осложнений.

Ключевые слова: недифференцированная дисплазия соединительной ткани, беременность, collagen, течение, осложнения, диагностика, тактика.

THE COURSE OF PREGNANCY IN UNDIFFERENTIATED CONNECTIVE TISSUE DYSPLASIA**A. N. Sulima, A. S. Bakharovskaya, D. A. Beglitse, Z. S. Rumyantseva, M. A. Dizha**Order of the Labor Red Banner Medical Institute named after S. I. Georgievsky
Crimean Federal University named after of V. I. Vernadsky**Abstract**

Today, undifferentiated connective tissue dysplasia (UCTD) is an urgent problem of modern medicine, especially for the obstetricians and gynecologists. The phenotypic clinical manifestations of this syndrome are very diverse, which increases the difficulties in diagnosis, and the late identification of UCTD provokes complications. The incidence of UCTD in the population is high and amounts to 60–80 %, among which there are women of reproductive age. Patients with this pathology are more likely to have a severe course of pregnancy and childbirth. Pregnancy has a number of complications including: the threat of termination, fetal intrauterine hypoxia, placental insufficiency, gestosis, obstetric bleeding, etc. The frequency of threatened termination of pregnancy ranges from 14.8 to 56 %, and premature birth is up to 40 %. Childbirth is accompanied by an anomaly of labor activity, preeclampsia, and birth trauma. The review presents up-to-date data on the etiology, pathogenesis, risk factors of UCTD, clinical manifestations, course of pregnancy, diagnosis and principles of treatment.

Conclusion. The analyzed scientific data reflect up-to-date information about the course of pregnancy with UCTD with the necessary further studies of diagnosis, treatment and prevention of complications.

Key words: undifferentiated connective tissue dysplasia, pregnancy, collagen, course, complications, diagnosis, management.

Введение

Недифференцированная дисплазия соединительной ткани (НДСТ) – это генетически гетерогенная группа аномалий, характеризующаяся дефектами волокнистых структур и основного вещества соединительной

ткани, которая может являться основой возникновения многочисленных хронических заболеваний и служить причиной нарушения морфологической структуры и функции органов [1]. Клинические симптомы НДСТ могут быть очень схожи с другими формами наследственных заболеваний соединительной ткани,

однако не относятся к ним [2]. Следует отметить, что нДСТ является мультифакториальным заболеванием, в механизме развития которого лежат как генетическая особенность, так и факторы окружающей среды [3]. Актуальность изучения данной темы связана прежде всего с тем, что распространенное повреждение соединительной ткани затрагивает и репродуктивную систему женщины, а значит влияет на течение беременности и роды [2]. Современные отечественные и зарубежные исследования пока не дают исчерпывающих данных о влиянии нДСТ на беременность и родовые исходы. Тем не менее, очевидна связь между генерализованной слабостью соединительной ткани и беременностью, так как она может проявляться как в виде органических изменений, так и функциональных висцеральных патологий, оказывающих влияние на течение беременности. А также усугубить уже имеющуюся у женщины патологию при наличии нДСТ, что делает выбранную тему не менее актуальной [4]. Изучены статьи в базах данных PubMed, eLibrary.ru, cyberleninka.ru с использованием следующих ключевых слов: недифференцированная дисплазия соединительной ткани, беременность, коллаген, течение, осложнения, диагностика, тактика, *undifferentiated connective tissue dysplasia, pregnancy, collagen, course, complications, diagnosis, management*.

Этиология и патогенез нДСТ.

Какие изменения при беременности

Этиология и патогенез нДСТ связаны с мутациями на генном уровне, которые приводят к нарушению синтеза и деградации волокнистых структур и межучасточного вещества соединительной ткани. Эти мутации затрагивают гены, ответственные за ассимиляцию и диссимиляцию белков соединительной ткани и ферментов, участвующих в этих процессах [5]. Генетические изменения приводят к образованию аномального коллагена и эластина, усилению их распада и перестройке соединительной ткани [5, 6]. Вследствие неправильного формирования коллагена патологический процесс затрагивает сердечно-сосудистую систему, что проявляется в слабости сосудистых стенок, сердечных клапанов и нарушениях в системе гемостаза. Во время нормальной беременности система гемостаза претерпевает ряд изменений для поддержания кровотока в маточно-плацентарной и плодово-плацентарной системах, что выражается в увеличении коагуляционного потенциала и всех факторов свертываемости при снижении фибринолитической и антикоагулянтной активности [7]. Однако при нДСТ эндотелиальная дисфункция сосудов нарушает инвазию трофобласта, и спиральные артерии не проходят необходимую физиологическую перестройку, оставаясь уязвимыми к вазоконстрикторам и изменениям гемодинамики матери. При нДСТ патологические изменения в системе гемостаза сопровождаются нарушениями сосудисто-тромбоцитарного звена, что проявляется тромбоцитопенией, тромбоцитопатией и слабостью сосудистых стенок, приводя

к кровотечениям и рискам тромбофилии [7]. У пациенток может развиваться тромбеморрагический синдром, характеризующийся внутрисосудистым свертыванием, что вызывает блокировку циркуляции крови в органах. Изменениям при нДСТ также подвергается плацента. Результаты морфологических исследований показали, что в плаценте нарушается дифференцировка ворсинчатого хориона. Обнаруживаются крупные и средние ворсины с сужением просвета в артериях, венах и капиллярах, артериальный спазм, многочисленные склерозированные ворсинки, в межворсинчатом пространстве большое количество фибрина [8]. Такие изменения служат основой развития плацентарной недостаточности, что приводит к гипоксии плода, задержке внутриутробного развития [8]. Известно, что преобладающим компонентом шейки матки служит соединительная ткань, состоящая из большого количества коллагена и протеогликанов [9]. Во время беременности шейка матки претерпевает ряд морфофункциональных изменений, однако, нарушение ее состоятельности, проявление истмико-цервикальной недостаточности может быть признаком нДСТ и быть фактором риска преждевременных родов или невынашивания беременности [9]. Внешние факторы также играют роль в патогенезе нДСТ, к ним относятся антропогенные и абиотические факторы, такие как: несбалансированное питание (дефицит макро- и микроэлементов, гиповитаминозы), тяжелые физические нагрузки, стресс, загрязненная окружающая среда, изменение климата и т.д. [6]. нДСТ на ранних сроках сопровождается своими клиническими проявлениями, а на поздних сроках может приводить к прогрессированию клиники и развитию осложнений [6].

В исследовании, проведенном Castellino G. et al., рассматриваются возможные исходы беременности у женщин с нДСТ. Работа включала в себя наблюдение за 55 беременными, из которых 50 были с диагнозом нДСТ. Целью исследования было выяснить, как нДСТ влияет на риски неблагоприятных исходов беременности и риск для матери в эволюцию в четко выраженную дифференцированную ДСТ в связи с беременностью. Авторы указывают, что несмотря на то, что нет абсолютных противопоказаний для беременности у женщин с нДСТ, беременность по-прежнему представляет риск как для матери, так и для ребенка. Первый важный результат заключается в том, что это исследование подтверждает, что у пациенток, страдающих аутоиммунными заболеваниями, беременность должна быть запланирована и требует междисциплинарного ведения: фактически, в то время как 45 % прошлых беременностей не были доношены, только 5 % перспективных беременностей закончились выкидышем. У около 25 % пациенток с нДСТ в начале беременности наблюдается развитие в четко выраженную ДСТ, в то время как у большинства пациенток состояние остается недифференцированным. На сегодняшний день не выявлено четких провоцирующих факторов, способных объяснить прогрессирование к определенным ДСТ. Поэтому важно внимательно наблюдать за пациен-

тами, особенно в начале заболевания и при таких состояниях, как беременность, когда риск обострения проявляется выше [10]. В исследовании Клеменова А. В. и соавт. приняли участие 56 женщин с внешними признаками ДСТ, наиболее распространенными оказались микроаномалии сердца. В результате женщины с нДСТ испытывали значительно более сложное течение беременности и родов, чем женщины без этого состояния, что подтверждается данными: 87,5 % по сравнению с 53,3 %. Было также отмечено большое количество случаев поздних гестозов и предродовых осложнений, например преждевременные роды и родовой травматизм, а также увеличение объема кровопотери при родах по сравнению с контрольной группой [3]. Распространенность патологии плодов и новорожденных, рожденных от женщин с нДСТ, включая задержку развития плода, недоношенность, пороки развития и низкий балл по шкале Апгар, была значительно выше по сравнению с контрольной группой [3]. В работе Шибельгут Н. М. и соавт. было также отмечено осложненное течение беременности у пациенток с нДСТ. Так в 1 триместре диагностировался угрожающий выкидыш, а во 2 и 3 триместрах наблюдались также угроза выкидыша, маловодие, гипоксия плода, признаки задержки развития плода. Частота умеренной и тяжелой асфиксии при первых минутах жизни новорожденного была выше по сравнению с контрольной группой [4].

Влияние гипомagneзмии

Метаболизм коллагена нарушается при отрицательном влиянии нДСТ, а возможная недостаточность микроэлементов только усугубляет этот процесс. Известно, что магний является основным компонентом соединительной ткани. Имеющая гипомagneзмию, которая может быть и при нормально протекающей беременности, усугубляет дефекты соединительной ткани [9]. В условиях дефицита магния нарушается способность фибробластов синтезировать коллаген [9]. Кроме того, гипомagneзмию может быть причиной преждевременных родов [11]. Как следствие, миоэтрий должен быть более чувствительным к активации любым физиологическим стимулятором или сигналом, который он получает, и будет иметь тенденцию приводить к преждевременным сокращениям миоэтрия [11]. Дефицит магния также может приводить к вазоконстрикции и быть патогенетическим звеном в развитии преэклампсии [12]. В исследовании Caddell J. L. описывается важность магния в рационе матери для роста, развития и выживания потомства. Наблюдения показали, что гестационный дефицит магния приводит к неоптимальному росту и развитию, возможному синдрому внезапной детской смерти [13].

Клинические проявления нДСТ

нДСТ является клиническим синдромом, который прежде всего связан с поражением того или иного ор-

гана или системы организма. Клинические проявления при нДСТ классифицируются на следующие виды: костно-скелетные, кожные, суставные, малые аномалии развития, а также патологии глаз, сердца, сосудов, дыхательной системы, органов брюшной полости, почек и нервной системы [6]. Из них распространены следующие симптомы. Костно-скелетные симптомы включают деформации позвоночника и черепа, такие как сколиоз, деформация грудной клетки и патологии прикуса. Кожные изменения при нДСТ характеризуются повышенной растяжимостью кожи, атрофическими рубцами и снижением тонуса мышц. Среди суставных признаков наиболее распространены гипермобильность суставов, дисплазия тазобедренных суставов, высокий риск вывихов и подвывихов, плоскостопие и разрывы сухожилий. Малые аномалии развития включают незначительные отклонения от нормы, не сопровождающиеся нарушением функции, такие как выступающие уши и гипоплазия скуловых костей. Клинические признаки со стороны глаз могут проявляться аномалиями зрения, включающими эктопию хрусталика, ксерофтальмию, миопию и астигматизм. Нарушения в сердечно-сосудистой системе связаны с пролапсом створок клапанов, расширением корня аорты и легочной артерии, а также аномалиями папиллярных мышц и хорд. Среди респираторных особенностей можно выделить спонтанный пневмоторакс, апикальные буллы и трахеобронхомегалию. Патологии органов брюшной полости и почек часто включают смещение органов, такие как гастроптоз, гепатоптоз, нефроптоз, а также возможные аномалии желчного пузыря. Наконец, среди неврологических проявлений выделяют пояснично-крестцовую эктазию, депрессию и нейроциркуляторную дистонию [6].

Диагностика

На данный момент для подтверждения синдрома широко применяется методика последовательного распознавания Вальда, которая позволяет оценить наличие симптомов, отнести их к определенным системам организма и получить диагностические коэффициенты и коэффициенты информативности [14]. Диагностические коэффициенты позволяют оценить степень вероятности наличия или отсутствия патологического процесса, а коэффициенты информативности указывают на силу корреляции между определенными клиническими симптомами и исследуемым заболеванием. При сложении диагностических коэффициентов и достижении диагностического порога +17 можно сделать вывод о наличии у пациента нДСТ. Пороговые значения от +21 до +23 указывают на благоприятное течение болезни, а превышение значения +23 свидетельствует о сложных случаях и неблагоприятном прогнозе [6]. Несмотря на широкую распространенность этой патологии, ее диагностические критерии, клинические проявления и распознаваемость остаются низкими и составляют всего 2,4 % [14]. Среди лабораторных методов диагностики ключевую роль

играют биохимический анализ крови, коагулограмма, а также исследование обмена компонентов соединительной ткани [6]. Устанавливаются метаболиты катаболизма коллагена, которые применяются в качестве лабораторного маркера остеопороза, а также могут быть косвенным признаком нДСТ [15]. Ключевым показателем является уровень оксипролина, который анализируют в биологических жидкостях [5]. Уменьшение концентрации оксипролина в два раза или более указывает на подавление распада коллагена в соединительной ткани, тогда как повышение уровня этого компонента свидетельствует о нарушениях в процессе фибриллогенеза в поврежденных тканях [8]. Анализ С-концевых (карбокситерминальных) и N-концевых (аминотерминальных) тепопептидов в сыворотке крови представляет собой важный аспект изучения биохимических процессов, связанных с созреванием коллагена. Тепопептиды являются неспециализированными концами проколлагена, и их отщепление при созревании играет значительную роль в регуляции синтеза коллагена [8]. Интересно, что количество тепопептидов в сыворотке крови имеет прямую связь с активностью синтеза коллагена. Чем больше тепопептидов находится вне клеток, тем меньше коллаген синтезируется [8]. Это указывает на возможность использования С-концевых и N-концевых тепопептидов в качестве маркеров межклеточного катаболизма соединительной ткани. Важным показателем межклеточного катаболизма является количество гликозаминогликанов (ГАГ). У пациенток с заболеваниями соединительной ткани имеет место повышенное выделение ГАГ с мочой [16]. А также важным критерием патологии нДСТ служит количество магния в плазме крови.

Группы риска

При ведении беременных с нДСТ важно разделять пациенток на две основные группы на основе рисков: группа низкого риска и высокого риска [17]. Пациентки, относящиеся к группе низкого риска, не обладают явными фенотипическими признаками, и они в меньшей мере влияют на ход беременности и родов. Если фенотипические проявления нДСТ содействуют развитию аномалий во время гестации и родов, то пациентки относятся к группе высокого риска. В том случае, когда женщина причисляется к группе высокого риска, ей показан контроль оксипролина и магния в 22 и 34 недели, а госпитализация необходима на сроке 38 недель, если не было показаний на раннюю госпитализацию [17].

Принципы терапии

На сегодняшний день единой программы ведения пациентов с нДСТ нет. Для пациентов с заболеваниями соединительной ткани созданы разнообразные схемы лечения и мониторинга состояния. Применяются схемы, включающие диетотерапию, массаж, физиотерапию, а также прием витаминов, метаболитов и микро-

элементов [8]. Основной принцип терапии направлен на стимулирование синтеза коллагена и коррекцию метаболических нарушений гликозаминогликанов (ГАГ). Диетотерапия подразумевает употребление продуктов, богатых белками, незаменимыми аминокислотами, макро- и микроэлементами, являющимися кофакторами ферментов, участвующих в синтезе коллагена. [18]. В статье Zold E. et al. обосновывается применение витамина D в терапии нДСТ. Известно, что витамин D играет важную роль в работе иммунной системы: дифференцировка и активация CD4+ лимфоцитов, увеличение популяции Т-лимфоцитов, ингибирование *in vitro* дифференцировки моноцитов и дендритных клеток, снижение продукции провоспалительных цитокинов, а именно, интерферона, интерлейкина-2 и фактора некроза опухоли-альфа клетками Th1. Двадцати одному пациенту с дефицитом витамина D (<30 нг/мл) назначали три различные суточные дозы альфакальцидола. Семь пациентов получали терапию 0,5 мкг/сут, другие семь пациентов – 1,0 мкг/сут и еще семь пациентов – 1,5 мкг/сут альфакальцидолом в течение 5 недель. Результаты показали, что 1,0 мкг/сут альфакальцидола в течение 5 недель является оптимальным терапевтическим режимом для повышения уровня витамина D, и исследователи считают, что дефицит витамина D может способствовать сложным иммунорегуляторным нарушениям у пациентов с нДСТ, а заместительная терапия витамином D может улучшить тонкий баланс про- и противовоспалительных процессов при заболевании [19]. Необходимы препараты группы В, С и Е. Назначение магния является обязательной частью этиопатогенетической терапии. Описанный выше неблагоприятный эффект дефицита магния дает обоснование для оценки эффективности магния в качестве терапии нДСТ, что и описали Клеменов А. В. и соавт. [3]. При использовании магниевой соли оротовой кислоты в дозе 3,0 г на 2 недели была получена нормальная концентрация магния в плазме крови и улучшение состояния здоровья пациенток [3]. В связи с развитием тромботических нарушений назначаются низкомолекулярные гепарины.

Заключение

Таким образом, нДСТ, является актуальной проблемой в практике акушеров-гинекологов. Данный синдром сопровождается различными проявлениями, затрагивающими почти все системы организма и, в результате, обуславливает осложнения во время беременности и родов и может привести к патологии плода и ребенка. Поэтому важно проводить дальнейшие исследования для улучшения диагностики, лечения и разработки профилактики.

Список литературы

1. Дисплазия соединительной ткани в практике врачей первичного звена здравоохранения: Руководство для врачей / В. М. Яковлев [и др.]. – М.: КСТ Интерфорум, 2016. – 520 с.

2. Ильина, И.Ю. Особенности течения беременности у пациенток с дисплазией соединительной ткани/И.Ю. Ильина, А.А. Чикишева//РМЖ. Мать и дитя.–2020.–Т.3, №3.–С. 182–188.
3. Течение и исходы беременности у женщин с недифференцированной дисплазией соединительной ткани/А.В. Клеменов [и др.]//РМЖ. –2003.–Т. 28.–С. 1565.
4. Течение беременности и исходы родов у женщин с недифференцированными формами дисплазии соединительной ткани/Н.М. Шибельгут [и др.]//Медицина в Кузбассе.–2009.–Т. 8, №4.–С. 28–31.
5. Бен Салха, М. Клиническая диагностика недифференцированной дисплазии соединительной ткани/М. Бен Салха, Н. Б. Репина// Российский медико-биологический вестник имени академика И. П. Павлова.–2016.–Т. 24, № 4.–С. 164–177.
6. Недифференцированные дисплазии соединительной ткани (проект клинических рекомендаций) //Терапия.–2019.–Т. 7.–С. 9–42.
7. Ящук, А. Г. Функционирование системы гемостаза у беременных на фоне недифференцированной дисплазии соединительной ткани/А.Г. Ящук, А.В. Масленников, А.А. Ширяев//Акушерство. Гинекология.–2016.–Т.1, №93.–С. 37–40.
8. Morphofunctional peculiarities of the placenta in women with undifferentiated connective tissue dysplasia syndrome /V. Maliar [et al.] // Wiad Lek. –2022.–Vol. 75, № 10.–P. 2467–2470.
9. Ходжаева, З.С. Клинико-патогенетическое обоснование применения препаратов магния у беременных с истмико-цервикальной недостаточностью и недифференцированной дисплазией соединительной ткани/З.С. Ходжаева, С.Р. Гурбанова//Акушерство и гинекология.–2011.–Т.3.–С. 57–63.
10. Pregnancy in patients with undifferentiated connective tissue disease: a prospective case-control study /G. Castellino [et al.] // Lupus. –2011.–Vol. 20, № 12.–P. 1305–1311.
11. Permeability of fetal membranes to calcium and magnesium: possible role in preterm labour/A. Lemancewicz [et al.]// Hum. Reprod.–2000.–Vol. 15, №9.–P. 2018–2022. [PMID: 10967007].
12. Membrane, intracellular, and plasma magnesium and calcium concentrations in preeclampsia/K. Kisters [et al.] //Am J Hypertens.–2000.–Vol. 13, №7.–P. 765–769. [PMID: 10933567].
13. Caddell, J. L. The apparent impact of gestational magnesium (Mg) deficiency on the sudden infant death syndrome (SIDS) /J.L. Caddell//Magnes Res.–2001.–Vol. 14, № 4.–P. 291–303. [PMID: 11794637].
14. Яковлев, В.М. Кардио-респираторные синдромы при дисплазии соединительной ткани/В.М. Яковлев, Г.И. Нечаева. -Омск: Изд-во ОГМА, 1994.–217 с.
15. Национальные рекомендации Российского научного медицинского общества терапевтов по диагностике, лечению и реабилитации пациентов с дисплазиями соединительной ткани//Медицинский вестник Северного Кавказа.–2016.–Т. 11, № 1.–С. 2–76.
16. Ильина, И.Ю. Оптимизация методов лечения, направленных на улучшение процессов коллагенообразования, у женщин с дисплазией соединительной ткани/И.Ю. Ильина, Ю.Э. Доброхотова, М.С. Жданова//Вестник РУДН. Медицина.–2009.–Т.5.–С. 76–82.
17. Фадеева, Т.С. Схема ведения беременности женщин с недифференцированной дисплазией соединительной ткани /Т.С. Фадеева//Клиническая медицина. Серия: Естественные и технические науки.–2020.–Т. 8.–С. 216–222.
18. A three-arm, multicenter, open-label randomized controlled trial of hydroxychloroquine and low-dose prednisone to treat recurrent pregnancy loss in women with undifferentiated connective tissue diseases: protocol for the Immunosuppressant regimens for Living Fetuses (ILIFE) trial / S. Yang [et al.] //Trials. –2020.–Vol. 21, № 1.–P. 771.
19. Alfacalcidol treatment restores derailed immune-regulation in patients with undifferentiated connective tissue disease /E. Zold [et al.]//Autoimmun Rev.–2011.–Vol. 10, №3.–P. 155–162.

НЕИНТЕГРИРОВАННЫЕ (ПЕРСИСТИРУЮЩИЕ) РЕФЛЕКСЫ У ДЕТЕЙ РАННЕГО ВОЗРАСТА: ОТ ДИАГНОСТИКИ К РАННЕМУ ВМЕШАТЕЛЬСТВУ

А.В. Симченко, Б.Л. Елиневский, Н.И. Манкевич

ГУ Республиканский научно-практический центр «Мать и дитя»

Резюме

Раннее детство ребенка, а в особенности первый год жизни, является архиважным периодом развития его двигательных и психических функций, обеспечивающим основу последующего развития и накопления навыков. Задержка формирования этапов моторного онтогенеза препятствует приобретению последующих моторных навыков и блокирует другие сферы нервно-психического развития. Задержка редукции младенческих рефлексов (неинтегрированные рефлексy) выявляется в 85 % случаев при обращении семьей за получением помощи в центры раннего вмешательства с ведущей жалобой на задержку моторного развития. Указанной категории пациентов оказывается помощь с привлечением врача-невролога, инструктора по лечебной физкультуре с акцентом на моделирование возрастных двигательных функций с соблюдением хронологии становления навыков с использованием методик раннего вмешательства.

Ключевые слова: рефлексy, новорожденные дети, младенцы, нарушения развития, раннее вмешательство, моторика, моторный онтогенез.

NON-INTEGRATED (PERSISTENT) REFLEXES IN YOUNG CHILDREN: FROM DIAGNOSIS TO EARLY INTERVENTION

A.V. Simchenko, B.L. Elinevsky, N.I. Mankevich

State Institution Republican Scientific and Practical Center "Mother and Child"

Abstract

Early childhood of a child, and especially the first year of life, is a very important period for the development of his motor and mental functions, providing the basis for subsequent development and accumulation of skills. Delay in the formation of stages of motor ontogenesis prevent the acquisition of subsequent motor skills and block other areas of neuropsychic development. Delayed reduction of infant reflexes (non-integrated reflexes) is detected in 85% of cases when a family seeks help from early intervention centers with the leading complaint of delayed motor development. The specified category of patients receives assistance with the involvement of a neurologist, a therapeutic exercise instructor with an emphasis on modeling age-related motor functions in compliance with the chronology of skill development using early intervention techniques.

Key words: reflexes, newborns, infants, developmental disorders, early intervention, motor skills, motor ontogenesis.

Первый год жизни каждого ребенка является концептуально важным с позиции интенсивного психомоторного развития. Основные этапы моторного онтогенеза стали возможными благодаря предшествующей активности неонатальных рефлексов и их последующей этапной интеграции в устойчивое положение лежа на спине и на животе, сопровождающееся развитием координации глаз и рук, опоры на предплечья и кисти, хождение на четвереньках, самостоятельное сидение, ползание, вертикализацию с опорой на колени, самостоятельное стояние и ходьбу [1].

Созревание нервной системы в антенатальном периоде представляет собой сложные процессы накопления клеточной массы и последующей миграции, пролиферации и синаптогенеза, миелинизации проводящих путей. Созревание в постнатальном периоде происходит за счет формирования новых нейронных связей и расширения функциональных связей между ними, интенсивной миелинизации проводящих путей; в течение раннего детства нейроны в головном мозге ребенка образуют новые связи с невероятной скоро-

стью – до 1 000 в секунду, обеспечивая самые высокие возможности нейропластичности и восстановительного потенциала [1, 2].

На первом году жизни ребенка выделяют основные направления двигательного развития: позотонические реакции, элементарные движения; навыки сидеть, ползать на четвереньках, вставать, ходить; мелкая моторика и манипуляции с предметами, социальное восприятие и поведение; понимание и продуцирование речи.

Спонтанные движения эмбриона впервые появляются в сроке 5–6 недель гестации. В этот период происходит сегментация спинного мозга и дифференциация опорно-двигательного аппарата; в этом же сроке происходит образование мышечной ткани в местах закладки мышечных волокон. Также этот период является важным для формирования мотонейронов спинного мозга и образования нервно-мышечных синапсов. Активация рецепторов мышц оказывает влияние на установление внутримозговых связей, что обеспечивает тоническое возбуждение структур головного

мозга. Внутритрубно у плода рефлексы развиваются от локальных к генерализованным и затем – к специализированным рефлекторным актам. Формирование отдельных двигательных навыков связано со сроками появления синапсов. Одним из заключительных этапов созревания является миелинизация [2, 3].

Рефлекторные акты представляют собой автоматические двигательные «ответы» при воздействии определенных раздражителей [3].

Первые рефлекторные движения – это тригеминальные рефлексы, впервые они появляются в сроке 7,5 недель гестации и вызываются тактильным раздражением области лица. Формирование рефлекса сосания в виде рефлекторного движения губ наблюдается в сроке 10-ти недель гестации. Сложные двигательные акты губ, рефлекс глотания формируются в динамике созревания рефлексогенных зон в области лица и ротоглотки к сроку 22–24 недели гестации. Рефлексы с нижних конечностей формируются в сроке 11–12 недель, раньше всех появляется подошвенный рефлекс. К 25-ой неделе отчетливо выявляются рефлексы, вызываемые с верхних конечностей, формируется хватательный рефлекс [1–3].

Рефлексы – автоматические стереотипные бессознательные движения, управляемые стволом головного мозга; своевременное угасание и интеграция рефлексов связана с прогрессивным созреванием корковых тормозных функций. В норме по мере созревания центральной нервной системы произвольные движения становятся контролируемыми двигательными реакциями [1, 4, 5].

Ключевое значение в формировании движений и динамике моторного онтогенеза имеют именно сроки появления и редукции безусловных рефлексов и позотонических реакций у новорожденного. Оценка рефлексов развития важна в период новорожденности и в младенчестве. К патологическим состояниям при исследовании рефлексов у детей раннего возраста относятся: отсутствие рефлексов, гипорефлексия, асимметрия и задержка редукции [1, 2, 4, 5].

Поздние сроки появления рефлексов обуславливают последующую задержку редукции и нарушают ход моторного онтогенеза и формирование правильных двигательных актов. Кроме того, важна и правильная последовательность приобретения навыков [1, 2].

Стойкие врожденные рефлексы у младенцев характеризуются конкретным временным коридором. В случаях, когда рефлексы не интегрированы естественным образом своевременно, рефлекс не сможет стать произвольным моторным движением и может препятствовать дальнейшему моторному, когнитивному развитию и эмоциональной регуляции [2].

К первичным рефлексам относятся тонические рефлексы, они активируются тоническим стимулом, вызванным движением головы и шеи. Особого внимания заслуживают асимметричный шейный тонический рефлекс (далее – АШТР), симметричный шейный тонический рефлекс (СШТР) и лабиринтный тонический рефлекс (ЛТР) [3].

АШТР формируется на 18-й неделе гестации и интегрируется во временном коридоре с 3 по 9 месяца после рождения. Боковой поворот головы ребенка вызывает разгибание руки и ноги на лицевой стороне и сгибание на противоположной, что является основой для формирования координации глаз и рук. Интеграция АШТР предполагает улучшение работы центральной линии тела и скоординированность действий. Частичная интеграция АШТР приводит к нарушению координации глаз и рук, трудностям в пересечении средней линии; в последующем обуславливает сложности с координацией, ориентацией в пространстве, препятствует оптимальным процессам обучения [2, 3, 5].

СШТР появляется на 6–8 месяце жизни и интегрируется к 9–11 месяцу после рождения. Сгибание головы сопровождается подъемом таза с одновременным разгибанием нижних конечностей и сгибанием верхних конечностей; разгибание головы сопровождается разгибанием верхних конечностей и сгибанием нижних конечностей. Своевременная интеграция этого рефлекса в возрасте от 6 до 9 месяцев жизни позволяет ребенку реализовать ступень моторного онтогенеза выхода из положения лежа на животе в положение на четвереньках. В то же время этот рефлекс постепенно интегрируется путем удержания четверенек и формирования качательных движений на руках и коленях. У детей с неинтегрированным СШТР может быть не реализован этап ползания, последующее сохранение рефлекса приведет к нарушениям управления положением сидя [2, 3, 5].

Развитие лабиринтного тонического рефлекса (далее – ЛТР) наблюдается пренатально и исчезает примерно на шестом месяце жизни. При сгибании головы происходит увеличение тонуса сгибателей, а при разгибании – увеличение тонуса разгибателей. Задержка интеграции ЛТР приводит к нарушению равновесия и координации (неуклюжесть) [5].

Оптимальное психомоторное развитие на первом году жизни возможно благодаря своевременной интеграции врожденных (неонатальных) рефлексов. Первичные рефлексы стереотипны: ствол мозга управляет произвольными двигательными реакциями. Они развиваются во время внутриутробного развития и усиливаются постнатально. Рефлексы имеют двойственное назначение – защищать и развивать. С целью защиты формируются автоматические произвольные бессознательные ответы на внешние раздражители. Врожденные рефлексы помогают адаптироваться к внеутробным условиям (адаптация в условиях силы притяжения). Рефлекторные акты формируют основу для моторного и когнитивного развития, что способствует развитию контролируемых движений, осознанного действия и поведения [1, 2, 5].

Выполнив свою функцию, рефлексы интегрируются (тормозятся) посредством возникающих кортикально направленных волевых движений (происходит процесс непрерывной миелинизации и созревания связей с высшими мозговыми центрами). Интеграция

рефлекторных актов происходит по мере созревания мозговых структур путем трансформации неосознанных движений в новые сознательные навыки, т. е. рефлексы заменяются более зрелыми постуральными реакциями. Хорошо развитые постуральные реакции обеспечивают основу для хорошего равновесия, осанки и координации. Правильная динамика функционального созревания центральной нервной системы позволяет приобретать когнитивные навыки более высокого уровня, такие как целенаправленное использование объектов, обучение самостоятельному функционированию и участие в социальной деятельности [2, 5, 6].

Интеграция первичных рефлексов в контексте двигательной активности определяет функциональную нейромоторную зрелость ребенка дошкольного возраста. Задержка интеграции рефлексов у детей раннего возраста характеризует нейромоторную незрелость [2].

В периоде раннего детства ребенок продолжает интенсивное развитие моторики, приобретает и совершенствует новые двигательные навыки (прыжки, умение ловить и бросать мяч, ударять по нему ногой, езда на велосипеде). Признаком нейромоторной зрелости являются улучшение координации и контроля движений тела, концентрация внимания и усидчивость (навык, необходимый для школьного образования) [2, 5].

Современные научные исследования в области развития детей раннего возраста демонстрируют связи между сохранной активностью первичных рефлексов и задержкой моторного развития, познавательной и социальной сферы, трудностями в обучении (сложности с освоением чтения, письма, математических навыков и дислексия), трудностями координации и дефицитом внимания [4–6].

В частности, в случаях задержки редукции ЛТР и АШТР в раннем возрасте у детей отмечались трудности с освоением двигательных навыков (бег, езда на велосипеде, игры с мячом, плавание); плохая координация глаз и рук, трудности с фокусировкой. Дети с неинтегрированным СШТР могут иметь трудности в длительном удержании вертикали тела, при сидении на стуле они могут фиксировать ноги за ножки стула чтобы не давать коленям выпрямляться, когда руки согнуты в напряжении. Так же было отмечено, что неинтегрированные рефлексы ассоциированы не только с двигательными, но и с когнитивными сложностями, связанными с дефицитом внимания и гиперактивностью. Описаны сложности в освоении навыков тонкой моторики: неинтегрированный хватательный рефлекс является причиной неправильного захвата каранда-

ша или ручки. Компенсаторные механизмы блокируют нормальное поступательное развитие и являются энергозатратными [6–9].

Масгутова С. (2009) проанализировала причины персистирующих (неинтегрированных) рефлексов. Стрессовый фактор в сочетании с низким уровнем двигательного развития; длительное ограничение естественного движения (в автокреслах или других ограничивающих движение приспособлениях, медицинские вмешательства при дисплазии тазобедренного сустава); последствия родовой травмы; физические и эмоциональные травмы; хронический стресс в повседневной жизни. Хронический стресс накладывает отпечаток на детский организм в виде излишнего мышечного напряжения и длительного сохранения примитивных реакций, которые блокируют функцию саморегуляции и формирования навыка. Следствием дисфункционального патологического реагирования (рефлекса) является появление стереотипных или хаотичных движений, нарушение мышечного тонуса. Задержка интеграции дисфункциональных рефлексов препятствует онтогенетическому развитию, процессы мышления в корковых отделах мозга оказываются блокированными рефлексами, которые управляются стволом мозга, и поведение в этом случае контролируется рефлексами [10, 11].

Анализ структуры заболеваемости детей, получающих помощь в центрах раннего вмешательства (далее – ЦРВ), демонстрирует тренд на увеличение доли детей, имеющих задержку этапов развития, в том числе на фоне персистирующих рефлексов. Данные демонстрирует **таблица 1**.

Чаще всего пациенты, направляемые в ЦРВ, имеют диагноз из рубрики R62 (МКБ 10):

R62.0 Задержка этапов развития (Задержка навыков, соответствующих этапу физиологического развития);

R62.8 Другие виды задержки ожидаемого нормального физиологического развития;

R62.9 Отсутствие ожидаемого нормального физиологического развития неуточненное.

Задержка редукции и длительное угнетение безусловных рефлексов ассоциированы с неблагоприятным прогнозом становления последующего моторного онтогенеза и могут проявляться широким спектром нарушений. Диапазон различных нарушений легкой и средней степени, пролонгирование сроков приобретения последующих онтогенетических моторных навыков и частота пограничных состояний в нервно-психическом развитии у детей раннего возраста явились

Таблица 1. Заболеваемость детей, получающих помощь в ЦРВ, %

Рубрика	2019 г.	2020 г.	2021 г.	2022 г.	2023 г.	6 мес. 2024 г.
F «Психические расстройства и расстройства поведения»	12,8	16,1	17,2	19,6	18,8	15,3
G «Болезни нервной системы»	36,4	33,0	29,3	34,8	21,1	22,9
R «Симптомы, признаки и отклонения от нормы»	15,7	12,4	30,7	27,9	32,6	36,1
Без диагноза	24,8	17,8	11,0	13,0	14,2	14,4

предпосылкой для выделения целевой группы пациентов для получения услуг ранней помощи по причине неинтегрированных (нередуцированных) рефлексов [1, 5, 6].

К терапевтическим методам по работе с персистирующими рефлексам относятся методики сенсорно-моторной интеграции. Выбор индивидуальных подходов позволяет снизить активность рефлексов и тем самым улучшить праксис и координацию, что будет способствовать развитию саморегуляции эмоциональных процессов и социального поведения ребенка [11–14].

Заключение

Система врожденных рефлексов имеет важную роль в формировании условий выживания младенцев в первые месяцы жизни; она представлена множественными незрелыми двигательными реакциями.

В процессе развития и созревания структур головного мозга внутриутробно и после рождения безусловные рефлексы редуцируются или становятся более сложными двигательными актами, стимулируя этапы моторного онтогенеза. Задержка редукции или интеграции врожденных рефлексов формирует предпосылки дизрегуляции процессов возбуждения-торможения. Неинтегрированные рефлексы могут нарушать формирование процессов автоматизации новых навыков, таких как праксис, ориентация в пространстве и координация, концентрация внимания. Динамическое наблюдение за детьми раннего возраста службой раннего вмешательства отмечает тенденцию к росту нарушения нейромоторной регуляции в раннем детском возрасте в результате задержки нейросенсомоторного развития на фоне персистирующих рефлексов.

Список литературы

1. Хики, Дж. Сохранение примитивных рефлексов и внимание у детей дошкольного возраста./Дж. Хики, Д.Р. Фельдхакер//J. Occup. Ther. Sch. Early Interv.–2021. doi: 10.1080/19411243.2021.1910606.
2. Петрухин, А.С. Развитие двигательных функций у здоровых детей первого года жизни/А.С. Петрухин, Н.С. Созаева//Русский журнал детской неврологии.–2008.–Т3.–№4.–С. 16–25.
3. Петрухин, А.С. Нейробиологические и онтогенетические основы формирования двигательных функций./А.С. Петрухи, Н.С. Созаева, Г.С. Голосная. – 2009. – Т4. – №2. – С. 20–31.
4. Pecuch, A. Primitive Reflex Activity in Relation to Motor Skills in Healthy Preschool Children./A. Pecuch [et al.]//Brain Sci.–2021.–№11.–P. 967. [https:// doi.org/10.3390/brainsci11080967](https://doi.org/10.3390/brainsci11080967).
5. Heidenreich, S. Understanding primitive reflexes: How they impact child development and intervention strategies for integration.–2021. Электронный ресурс: uptodate.com/contents/detailed-neurologic-assessment-of-infants-and-children.
6. Goddard Blythe, S. Neuromotor readiness for school: The primitive reflex status of young children at the start and end of their first year at school in the United Kingdom. /S. Goddard Blythe, R. Duncombe, P. Preedy, T. Gorely//International Journal of Primary, Elementary and Early Years Education.–UK.–2021.–№76.
7. Gieysztor, E. Z. Pelvic Symmetry Is Influenced by Asymmetrical Tonic Neck Reflex during Young Children's Gait./E. Z. Gieysztor [et al.]//Int. J. Environ. Res. Public Health –2020.–№17.–P. 47–59.
8. Gieysztor, E. Z. Persistence of primitive reflexes and associated motor problems in healthy preschool children./E. Z. Gieysztor, A. M. Choińska, M. Paprocka-Borowicz//Arch. Med. Sci.–2018.–№14 (1).–P.167-173. doi: 10.5114/aoms.2016.60503.
9. Sigafos, J. Preservation of primitive reflexes in developmental disorders./J. Sigafos [et al.]//Curr. Dev. Disord. Rep.–2021. doi: 10.1007/s40474-021-00232-2.
10. Бахшиян, И.Ю. Нейропсихологические подходы к преодолению дислексии у младших школьников./И.Ю. Бахшиян//Universum: психология и образование.–2024.–№7 (121) – С. 4–9.
11. Айрес, Э.Дж. Ребенок и сенсорная интеграция. Понимание скрытых проблем развития/Э. Дж. Айрес; пер. с англ. Ю. Даре. – М.: Теревинф, 2017. – 272 с
12. Денисова, А.С. Сенсорная интеграция – метод терапии в реабилитации детей с тяжелыми множественными нарушениями в развитии/А.С. Денисова, Ю.М. Савельева//E-Scio.–2022.–№1 (64).–С. 1–8.
13. Pecuch, A. Primitive reflex activity in relation to the sensory profile in healthy preschool children./ A. Pecuch [et al.]//Int. Environ. Res. Public Health.–2020.–№17.–P. 8210.
14. Chandradasa, M. Retained primitive reflexes in children, clinical implications and targeted home-based interventions. /M. Chandradasa, L. Rathnayake//Nurs. Child. Young People. –2021.–P. 33.

ТРОМБОЦИТОПЕНИЯ – ВЗГЛЯД НА ЗАБОЛЕВАНИЕ ГЛАЗАМИ ПЕДИАТРА

**О. С. Зуева¹, Н. Н. Зуев¹, В. Н. Ольховикова², Н. Ф. Нищаева², Л. Г. Иванова²,
Е. Н. Скупова², Н. Н. Журавлева²**

¹УО «Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет»

²УЗ «ВОДКЦ»

Резюме

Геморрагический синдром периодически встречается у детей разных возрастных групп. Зачастую причиной данного состояния является тромбоцитопения, которая может быть по этиопатогенетическим причинам возникновения первичной (иммунологически опосредованной) и вторичной (клинический симптом ряда заболеваний), требуя от врача любой специальности пристального внимания в отношении диагностики, дифференциальной диагностики и терапии данного заболевания, так как необходимо немало материальных затрат на лечение и реабилитацию пациентов с указанной патологией. Анализ историй болезни пациентов, госпитализированных в педиатрическое отделение Витебской областной детской клинической больницы, показал некоторое увеличение случаев тромбоцитопении на протяжении последних нескольких лет у детей как младшего, так и старшего возраста. У ряда пациентов имели место некоторые сложности в терапии указанной патологии – отсутствие достаточного ответа на стандартную терапию первой линии и/или длительный период формирования ремиссии с частыми эпизодами падения тромбоцитов в крови и возникновением на фоне этого геморрагического синдрома.

Ключевые слова: геморрагический синдром, иммунная тромбоцитопения, детский возраст, критерии диагностики, дифференциальная диагностика.

THROMBOCYTOPENIA – A PEDIATRICIAN'S VIEW OF THE DISEASE

O. S. Zueva¹, N. N. Zuev¹, V. N. Olkhovikova², N. F. Nishchayeva², L. G. Ivanova², E. N. Skupova², N. N. Zhuravleva²

¹Vitebsk State Order of Peoples' Friendship Medical University

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

Abstract

Hemorrhagic syndrome is periodically found in children of different age groups. Often the cause of this condition is thrombocytopenia which can be primary (immunologically mediated) and secondary (clinical symptom of other diseases) due to etiopathogenetic reasons. Since a lot of material costs are spent on the treatment and rehabilitation of patients with this pathology, a doctor of any specialty must be attentive to the issue of diagnosis, differential diagnosis and therapy of this disease. Analysis of case histories of patients, who were hospitalized in the pediatric department of Vitebsk Regional Children's Clinical Hospital, showed that in recent years the incidence of thrombocytopenia has increased slightly in children, both younger and older. Moreover, some patients had difficulties with the treatment of this pathology: there was no sufficient response to standard first-line therapy and/or a long period of remission formation, when patients experienced frequent episodes of a drop in platelets in the blood and the occurrence of hemorrhagic syndrome.

Key words: hemorrhagic syndrome, immune thrombocytopenia, childhood, diagnostic criteria, differential diagnostics

Введение

В настоящее время тромбоцитопения является актуальной проблемой в педиатрии, так как количество детей с указанной патологией не только не снижается, а напротив возрастает, требуя увеличения материальных затрат на терапию и реабилитацию данной категории пациентов.

Симптомы тромбоцитопении упоминаются еще в трудах Гиппократ, однако впервые были описаны в 1735 году немецким врачом Паулем Готлибом Верльгофом, поэтому тромбоцитопения еще извест-

на как болезнь Верльгофа. В XIX веке было установлено, что причиной геморрагического синдрома при тромбоцитопении является снижение количества тромбоцитов в крови. А в 1916 году польский врач Пол Казньельсон сообщил о первом успешном лечении тромбоцитопении с выходом на ремиссию у молодой женщины после спленэктомии. После этого случая спленэктомия длительное время осталась основной линией терапии тромбоцитопении вплоть до 1950 года. В 1951 году Вильям Харрингтон и Джеймс Холингсворт установили, что тромбоцитопения является аутоиммунным заболеванием. Иммунный генез за-

болевания ими был подтвержден в ходе эксперимента, когда врач Гаррингтон перелил себе 500 мл крови больного тромбоцитопенией, после чего наблюдал снижение уровня тромбоцитов в собственной крови, которое персистировало в течение 5 дней. Биопсия костного мозга Гаррингтона показала нормальный уровень мегакариоцитов, после чего исследователи установили, что разрушение тромбоцитов вызывает фактор, циркулирующий в крови [1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8].

До недавнего времени тромбоцитопению называли идиопатической тромбоцитопенической пурпурой, но сейчас ее название изменено на иммунную тромбоцитопению, чтобы отразить тот факт, что у многих пациентов пурпуры в клинической картине не отмечается, а большинство случаев заболевания носит аутоиммунный характер.

Цель обзора и исследования

Описать основные критерии диагностики тромбоцитопении у детей на основании обобщенных данных литературных источников и собственных клинических наблюдений, проанализировать динамику частоты госпитализаций детей с указанной патологией на стационарное лечение в педиатрическое отделение для детей с кардиоревматологической патологией Областной детской клинической больницы УЗ «ВОДКЦ» за 2020–2023 гг.

Материалы и методы

Истории болезни детей с диагнозом тромбоцитопения, пролеченных за 2020–2023 гг. в педиатрическом отделении для детей с кардиоревматологической патологией Областной детской клинической больницы УЗ «ВОДКЦ».

Обсуждение и результаты исследования

Под *тромбоцитопенией* понимают группу заболеваний, при которых количество тромбоцитов, определяемое в общем анализе крови ниже существующей нормы (как правило, составляет менее $100 \times 10^9/\text{л}$), что сопровождается повышенной кровоточивостью и проблемами с остановкой кровотечений [1, 2, 3].

В соответствии с современным взглядом на этиопатогенез тромбоцитопении, ее классифицируют на первичную и вторичную. *Первичная иммунная тромбоцитопения* (синонимы: иммунная тромбоцитопеническая пурпура, идиопатическая тромбоцитопеническая пурпура) – самостоятельное приобретенное иммуноопосредованное заболевание, характеризующееся изолированной транзиторной или персистирующей тромбоцитопенией и проявляющееся симптомами кровоточивости различной степени выраженности, развивающееся вследствие повышенной деструкции и неадекватной продукции тромбоцитов [1, 2, 3, 7].

В настоящее время основным патогенетическим механизмом развития первичной иммунной тром-

боцитопении считается нарушение периферической иммунологической толерантности, которая приводит к активации В-лимфоцитов и плазматических клеток со стимуляцией синтеза обеими группами антитромбоцитарных антител, направленных на узкий спектр гликопротеинов поверхности тромбоцитов и мегакариоцитов. Как правило, речь идет об антитромбоцитарных антителах к гликопротеинам IIb/IIIa, реже Ib/IX, совсем редко вырабатываются антитела против других антигенов поверхности тромбоцитов или антитела, обладающие множественной специфичностью [7].

Кроме того, на сегодняшний момент доказано, что для синтеза В-лимфоцитами антитромбоцитарных антител против IIb/IIIa гликопротеинов обязательно наличие IIb/IIIa-специфичных Т-хелперов, которые активируют синтез соответствующих специфичных антител при распознавании не самого нативного протеина IIb/IIIa, а его фрагментов. Гликопротеин IIb/IIIa является иммунодоминантным антигеном, и специфичные ГП-IIb/IIIa Т-хелперы 3 из 40 присутствуют в крови у всех здоровых людей. Данный факт указывает, что основную роль в поддержании толерантности к тромбоцитам играют периферические механизмы. Более того, доказано, что тромбоциты пациентов с иммунной тромбоцитопенией экспрессируют лиганд CD40, способствуя синтезу антитромбоцитарных аутоантител В-лимфоцитами. Антитромбоцитарные антитела к низкоаффинным FcγRIIA и FcγRIIIA-рецепторам тромбоцитов поглощаются макрофагами селезенки, гораздо реже печени, лимфатических узлов и подвергаются деструкции. Существенно реже отмечаются иные иммунологические механизмы возникновения иммунной тромбоцитопении. Есть лабораторные данные, которые указывают, что антитела воздействуют на мегакариоциты, после чего угнетается их тромбоцит-продуцирующая функция [7].

Кроме перечисленных иммунных механизмов немаловажную роль в патогенезе иммунной тромбоцитопении играет нарушение регуляции мегакариоцитопоэза эндогенным тромбопоэтином. Согласно литературным источникам у ряда пациентов с указанной патологией имело место снижение уровня эндогенного тромбопоэтина в сыворотке крови, что проявлялось неспособностью адекватно регулировать продукцию тромбоцитов.

Под *вторичной иммунной тромбоцитопенией* понимают все формы иммуноопосредованной тромбоцитопении, которая является клиническим симптомом ряда заболеваний или ассоциирована с приемом лекарственных препаратов. Так, вторичная иммунная тромбоцитопения развивается при наличии инфекционных заболеваний (вирус иммунодефицита человека (ВИЧ), вирус гепатита С, вирус Эпштейн-Барр (ВЭБ), цитомегаловирус (ЦМВ), *Helicobacter pylori* и другие), системных заболеваний соединительной ткани (системная красная волчанка, ревматоидный артрит, синдром Фишера-Эванса, синдром Шегрена, антифосфолипидный синдром), гемобластозе, лимфоме, первичном иммунодефицитном состоянии, аутоиммунном лимфо-

пролиферативном синдроме, IgA-дефиците, синдроме Вискотта-Олдрича, нежелательных реакциях на лекарственные препараты и так далее [1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8].

Может тромбоцитопения проявляться и при иных заболеваниях, когда снижение уровня тромбоцитов в крови происходит без участия иммунных механизмов. В **таблице 1** представлены основные заболевания, при которых может иметь место снижение уровня тромбоцитов в сыворотке крови.

Первичная иммунная тромбоцитопения по данным литературных источников у детей регистрируется с частотой 4–6 случаев на 100 000 детей в год, из них примерно у 30 % детей иммунная тромбоцитопения приобретает персистирующий характер, а в 5–10 % случаев течение иммунной тромбоцитопении становится хроническим. Хроническая иммунная тромбоцитопения входит в список редких (орфанных) заболеваний с распространенностью не более 10 случаев заболевания на 100 000 населения и в Перечень жизнеугрожающих и хронических прогрессирующих редких заболеваний [7].

Как утверждают литературные данные, иммунная тромбоцитопения может развиваться у детей любого возраста и пола, с одинаковой частотой встречаясь у мальчиков и у девочек, однако, как правило, пик заболеваемости приходится на детей возраста до 6–7 лет. Тромбоцитопения может возникнуть у детей с любым фоном, в том числе у так называемых «здоровых», у которых нет никаких клинических симптомов и проявлений какого-либо иного заболевания. Однако все-таки есть мнение о наличии генетической предрасположенности к развитию аутоиммунных заболеваний,

в том числе иммунной тромбоцитопении, у тех детей, у которых данное заболевание дебютирует [1–8].

В зависимости от течения заболевания выделяют:

1) впервые выявленную тромбоцитопению, когда длительность заболевания не превышает 3-х месяцев от момента диагностики;

2) персистирующую (затяжную) тромбоцитопению, при которой отсутствует спонтанная ремиссия, или стабильный полный ответ на проведенную и/или проводимую терапию тромбоцитопенической пурпуры в сроки от 3 до 12 месяцев с момента диагностики патологии не достигается;

3) хроническая тромбоцитопения, характеризующаяся сохранением тромбоцитопении более 12 месяцев от момента диагностики заболевания [7].

Прогноз после перенесенной тромбоцитопении в большинстве случаев у детей младшего возраста благоприятный: около 70 % пациентов в течение первых трех-четырех месяцев с момента дебюта заболевания имеют уже нормальный уровень тромбоцитов в общем анализе крови, и на протяжении длительного времени у них не регистрируются эпизоды падения тромбоцитов в клиническом анализе крови, что оценивается как ремиссия заболевания. Однако у трети пациентов терапия может занимать от четырех до двенадцати месяцев, прежде чем наступает клинико-лабораторная ремиссия. К сожалению, примерно у 10 % детей, как отмечалось выше, иммунная тромбоцитопения (чаще у подростков) переходит в хроническую форму.

Чаще всего провоцирующими факторами кровоточивости при тромбоцитопении являются:

Таблица 1. Заболевания, возможным диагностическим критерием которых может быть тромбоцитопения [7]

Иммунные тромбоцитопении	Неиммунные тромбоцитопении
Инфекции:	Врожденные и приобретенные синдромы костномозговой недостаточности:
• ВИЧ	• Апластическая анемия
• ВГВ, ВГС	• МДС
• ЦМВ, ЭВВ	• Амегакариоцитарная тромбоцитопения
• H. pylori	• Врожденный дискератоз
• Туберкулез	• Анемия Фанкони
Лекарства: НПВС, противовирусные, антибиотики	Острый лейкоз, лимфома Ходжкина
Соединительно-тканые заболевания:	Солидные опухоли с поражением костного мозга: нейробластома
• АЛПС	Врожденные заболевания:
Иммунодефициты:	• Отсутствие лучевой кости
• ОВИН	• Синдром Бернара-Сулье
• IgA-дефицит	• Синдром серых тромбоцитов
• Синдром Вискотта-Олдрича	• MYH9-синдром
• Синдром Ди-Джоржи	• FPD-AML
Неоплазии: лимфома Ходжкина, солидные опухоли	Болезни накопления
Паранеоплазии	Гиперспленизм
Посттрансфузионная пурпура	Тромбоцитопеническая микроангиопатия:
Трансиммунная /неонатальная тромбоцитопения	• Типичный ГУС
Беременность	• Атипичный ГУС
	• ТТП
	Синдром Казабаха-Меррита
	ДВС
	Химиоиндуцированная тромбоцитопения
	Сепсис

- инфекции вирусные и бактериальные (геморрагический синдром, как правило, в этом случае возникает спустя 2–3 недели после дебюта инфекционного заболевания);

- профилактические прививки (АКДС, полиомиелитная вакцина, коревая вакцина, несколько реже введение гамма-глобулина);

- бытовые травмы;

- лекарственные препараты, ухудшающие адгезивно-агрегационную функцию тромбоцитов (антибактериальные препараты, особенно пенициллинового ряда, нестероидные противовоспалительные средства, сульфаниламидные препараты, дигоксин, каптоприл, гипотиазид, гепарин и др.) [1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8].

Клинически тромбоцитопения проявляется повышенной кровоточивостью, включая в себя «три симптомокомплекса» геморрагического синдрома, которые могут отмечаться у детей в разных вариантах – изолированно или сочетано. Первое, это так называемая «сухая пурпура»: полиморфные полихромные кровоизлияния в кожу (петехии и экхимозы), ассиметричные, спонтанно возникающие преимущественно в ночные часы. Геморрагии могут возникать не только на коже, но и на слизистых оболочках полости рта (50–54 % случаев), зева, конъюнктивах и склерах. Подкожные гематомы при тромбоцитопении, в отличие от коагулопатий, встречаются редко. Вторым компонентом геморрагического синдрома при тромбоцитопении является «влажная пурпура», представляющая собой кровотечения из слизистых оболочек носа (у 40–42 % больных), полости рта (десневые кровотечения встречаются примерно у 4–5 % детей), желудочно-кишечного тракта (8–9 % случаев), почек (9–10 % случаев), матки (у 80–85 % лиц женского пола). Кровотечения при тромбоцитопении спонтанные, ранние, профузные и длительные (до 2–3 недель). Возможны кровоизлияния *во внутренние органы* – сетчатку глаза, поджелудочную железу, яичники и др. Внутримозговые кровоизлияния при иммунной тромбоцитопении к счастью встречаются не часто (у 1–2 % пациентов), однако учитывая высокий риск инвалидизации и смертности при данном типе кровоизлияний, помнить об этом осложнении необходимо и сохранять настороженность в отношении данного осложнения [1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8].

При оценке степени тяжести тромбоцитопении ориентируются на степень проявления геморрагического синдрома и на уровень тромбоцитов в общем анализе крови у пациента. В зависимости от клинических проявлений геморрагического синдрома выделяют следующие степени иммунной тромбоцитопении:

- 0-я степень – отсутствие геморрагического синдрома;

- 1-я степень – наличие петехий и экхимозов на коже и слизистых оболочках;

- 2-я степень – кровотечения, сопровождающиеся незначительной кровопотерей;

- 3-я степень – кровотечения, сопровождающиеся большой кровопотерей (кровотечение, требующее переливания компонентов крови);

- 4-я степень – кровотечения, сопровождающиеся угрожающей кровопотерей (кровоизлияния в головной мозг и сетчатку глаза, кровотечения, заканчивающиеся летальным исходом) [7].

В зависимости от уровня тромбоцитов в периферической крови у ребенка иммунная тромбоцитопения классифицируется на три степени тяжести:

- 1) легкая тромбоцитопения – количество тромбоцитов в общем анализе крови $100\text{--}150 \times 10^9/\text{л}$,

- 2) умеренная – количество тромбоцитов в периферической крови $50\text{--}100 \times 10^9/\text{л}$,

- 3) тяжелая – количество тромбоцитов в общем анализе крови менее $50 \times 10^9/\text{л}$ [1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8].

Однако для понимания возможных рисков для пациента, возникающих на фоне геморрагического синдрома, обусловленного тромбоцитопенией, следует учитывать в совокупности как уровень тромбоцитов в периферической крови, так и степень выраженности геморрагического синдрома в каждом конкретном случае иммунной тромбоцитопении. Спонтанная кровоточивость у пациентов редко возникает при количестве тромбоцитов более $50 \times 10^9/\text{л}$, а при количестве тромбоцитов $10\text{--}20 \times 10^9/\text{л}$ риск развития тяжелой кровоточивости максимален. Однако у некоторых детей с низким количеством тромбоцитов кровотечения могут быть лишь незначительными и, напротив, значимые кровотечения могут возникать при отсутствии экстремально низких значений количества тромбоцитов в периферической крови.

Всем пациентам с геморрагическим синдромом, причиной которого, возможно, является тромбоцитопения, следует обязательно назначить расширенный общий анализ крови (кроме стандартных показателей оценивается морфология тромбоцитов, подсчитывается количество ретикулоцитов), исследование биохимического анализа крови, определение исходного содержания сывороточных иммуноглобулинов, коагулограмма, определение группы крови, резус-фактора, пробы Кумбса, исследование на ВИЧ и вирусные гепатиты. Также рекомендуется пациентам с иммунной тромбоцитопенией провести специфические тесты – определить специфические АТ к поверхностным гликопротеидам тромбоцитов, антинуклеарные антитела, антифосфолипидные антитела (в т. ч. антикардиолипин и волчаночный антикоагулянт), антифосфолипидные антитела, ПЦР для выявления парвовируса В19 и цитомегаловируса (ЦМВ), тест на беременность у девочек пубертатного возраста. Пациентам с неклассическим началом заболевания, а также у детей, сохраняющимися низкими уровнями тромбоцитов в периферической крови после стандартной терапии первой линии и/или тромбоцитопении персистирующего характера более 3–12 месяцев от дебюта заболевания, проявлениями тяжелой кровоточивости, требуется повторное расширенное обследование в условиях специализированного центра с целью исключения заболеваний, причиной которых может быть тромбоцитопения [7].

Диагностическими критериями тромбоцитопении являются:

1. Изолированная тромбоцитопения менее $100 \times 10^9/\text{л}$ в общем (клиническом) анализе крови.

2. Геморрагический синдром различной степени выраженности при физикальном осмотре.

3. Исключение других состояний и заболеваний, вызывающих тромбоцитопению. Пристального внимания требуют следующие факты, требующие настороженности как со стороны врача-педиатра, так и врача любой специальности:

а) анамнестические – отягощенный семейный анамнез, выявление тромбоцитопении с рождения;

б) наличие интоксикации, лихорадки, потери веса, болей в костях, увеличенные размеры печени, селезенки и/или лимфаденопатия, выявление фенотипических особенностей, пороков развития, других сопутствующих заболеваний органов слуха, зрения, почек и другое на фоне тромбоцитопении;

в) сочетание тромбоцитопении в лабораторных анализах со снижением концентрации гемоглобина, количества эритроцитов (за исключением анемии, обусловленной кровопотерей или дефицитом железа) и ретикулоцитов; аномальные формы эритроцитов;

лейкопения, нейтропения (Табл. 2) [1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8].

Мы решили проанализировать истории болезни пациентов, которые были госпитализированы в педиатрическое отделение для детей с кардиоревматологической патологией ВДОКБ УЗ «ВОДКЦ» за 2020–2023 гг. с основным клиническим диагнозом при поступлении «Тромбоцитопения». Результаты исследования представлены в таблице 3.

Согласно нашим данным с 2020 г. по 2023 г. отмечено повышение количества случаев госпитализации пациентов с основным клиническим диагнозом «Тромбоцитопения» с пиком, пришедшимся на период 2021–2022 гг., что совпало с пандемией COVID-19. Увеличение имело место как в случаях однократных госпитализаций детей, когда пациенты госпитализировались на стационарное лечение по поводу падения уровня тромбоцитов в общем анализе крови, получали стандартную терапию согласно республиканским клиническим протоколам (гормонотерапия и/или ведение иммуноглобулина) с хорошим терапевтическим эффектом и после выписки из отделения больше по поводу данного заболевания не об-

Таблица 2. Дифференциальная диагностика тромбоцитопении [9]

Причины тромбоцитопении	Методы дифференциальной диагностики
Лекарственные препараты	Уменьшить дозу или заменить лекарство, тестирование на определение лекарственных АТ
Инфекции	ПЦР – ВИЧ, ВГС, ВЭБ, ЦМВ, парвовирус В19, вирусы простого герпеса 6-го и 8-го типов, <i>Helicobacter pylori</i>
Системная красная волчанка	Антинуклеарные АТ, АТ к двуспиральной ДНК, С3, С4, р-ANCA, с-ANCA
Общая переменная иммунная недостаточность	Количественное определение сывороточных иммуноглобулинов, титр специфических поствакцинальных АТ
Синдром Фишера–Эванса	Прямой антиглобулиновый тест (прямая проба Кумбса), ретикулоциты, признаки гемолиза
Аутоиммунный лимфопролиферативный синдром	Проточная цитометрия для выявления и подсчета дубльнегативных Т-лимфоцитов (CD3+CD4–/8–, TCRαβ+)
Хронический лимфобластный лейкоз, лимфома Ходжкина	Мазок крови, проточная цитометрия, иммуногистохимическое исследование
Негематологические новообразования	Специфическое обследование
Пароксизмальная ночная гемоглобинурия	Проточная цитометрия (CD55, CD59)
Тромботическая тромбоцитопеническая пурпура	Содержание ADAMTS13 и его ингибитора
Миелодиспластический синдром/ острый лимфобластный лейкоз/острый миелоидный лейкоз	Общий клинический анализ крови, миелограмма, проточная цитометрия, стандартная цитогенетика
Приобретенная (идиопатическая) апластическая анемия Врожденные синдромы костномозговой недостаточности (анемия Фанкони, врожденный дискератоз, амегакарио-цитарная тромбоцитопения) Наследственные тромбоцитопении	Семейный анамнез, длительность тромбоцитопении, мазок крови, другие клинические признаки, молекулярное тестирование

Таблица 3. Анализ детей с основным клиническим диагнозом «Тромбоцитопения, пролеченных в педиатрическом отделении для детей с кардиоревматологической патологией ВДОКБ УЗ «ВОДКЦ» за 2020-9 месяцев 2023 гг.

Год /Общее количество пациентов, госпитализированных с основным клиническим диагнозом тромбоцитопения	Однократная госпитализация (количество человек)	Возраст	Пол/ количество	Повторная госпитализация (количество человек)	Возраст	Пол	Количество эпизодов госпитализаций
2020 год/ 23 ребенка	6	Грудной Ранний Дошкольный Школьный Подростковый	1 жен 1 жен 1 жен* 1 жен* 1 жен/1 муж	3	Грудной Ранний Дошкольный Школьный Подростковый	- 1 муж - 1 муж* 1 муж	- 8 - 3 (хроническая с 2016)* 2
2021 год/ 25 детей	9	Грудной Ранний Дошкольный Школьный Подростковый	- 1 жен/1 муж* 2 жен/2 муж* - 2 жен/1 муж*	4	Грудной Ранний Дошкольный Школьный Подростковый	- 1 муж 2 муж - 1 жен* -	- 2 2 8 (хроническая)* - 4 (хроническая)*
2022 год/ 30 человек	15	Грудной Ранний Дошкольный Школьный Подростковый	- 1 жен/2 муж* 2 жен/1 муж* 1 жен/2 муж* 3 жен*/3 муж	4	Грудной Ранний Дошкольный Школьный Подростковый	1 жен 1 жен 1 муж - 1 жен	2 4 (хроническая) 7 (хроническая) - 2 (хроническая)
2023 год/ 29 человек	10	Грудной Ранний Дошкольный Школьный Подростковый	- 3 жен* 1 жен/1 муж* - 3 жен /2 муж*	5	Грудной Ранний Дошкольный Школьный Подростковый	- 1 жен 1 жен 1 муж* 1 жен* 1 жен	- 5 (хроническая) 5 (хроническая) 5* 2* 2 (хроническая)

* - факт перенесенной ОРВИ накануне или за 2-3 недели до возникновения тромбоцитопении

ращались за медицинской помощью, так и в случаях неоднократных повторных госпитализаций, когда тромбоцитопения приобретала персистирующий характер, а примерно в одном случае на каждый год исследования переходила в хроническую форму (исключение составил 2022 г., когда диагноз «Иммунная тромбоцитопения, хроническая форма» был выставлен двум детям). Все пациенты с персистирующими и хроническими формами были направлены на консультацию для дальнейшего диагностического поиска и определения тактики лечения в РНПЦ «Детской онкологии, гематологии и иммунологии» г. Минск.

Динамику роста тромбоцитопений у детей разного возраста и характера течения, выявленную в ходе нашего исследования, по нашему мнению, можно связать с началом пандемии COVID-19, так как именно с 2021 года начался подъем заболеваемости по данной нозологии, однако непродолжительный период анализа количества пациентов, пролеченных на нашей базе, не дает возможности однозначно утверждать это.

В ходе анализа мы выявили, что случаи тромбоцитопении регистрировались у детей всех возрастных групп с раннего до подросткового возраста (дважды

были эпизоды тромбоцитопении у детей грудного возраста – в 2020 году один ребенок, у которого геморрагический синдром развился после перенесенной ОРВИ и хорошо купировался на фоне первой линии терапии и еще один ребенок в 2022 г., у которого тромбоцитопения после лечения в стационаре дважды рецидивировала с периодичностью в 3 недели).

Существенной разницы в распределении по полу детей с тромбоцитопенией в ходе проведения анализа мы не обнаружили: среди пациентов, однократно госпитализированных в педиатрическое отделение, и детей с повторными эпизодами рецидивирования тромбоцитопении количество лиц мужского и женского пола оказалось примерно равным (исключение составил 2020 год, где среди детей, госпитализированных в стационар с основным клиническим диагнозом «Тромбоцитопения», значительно больше было девочек с тромбоцитопеническим состоянием, чем мальчиков – 5 и 1 соответственно).

Отличие мы выявили в характере геморрагического синдрома между разными возрастными группами пациентов. Четко прослеживалось при анализе, что чем младше по возрасту был ребенок, тем более ярким был в клинической картине заболевания

геморрагический синдром, и более значимое было определяемое в общем анализе крови падение уровня тромбоцитов. Так у детей грудного и раннего возраста, как правило, на коже имела место ярко-выраженная петехиальная сыпь, которая носила распространенный характер и определялась по всему телу, там же и на верхних и нижних конечностях отмечалось значительное количество экхимозов, в общем анализе крови уровень тромбоцитов колебался в пределах от $10-12 \times 10^9/\text{л}$ до единичных. В большинстве случаев имели место анамнестические данные о перенесенной накануне ОРВИ или за 2–3 недели до дебюта геморрагического синдрома. Как правило, размеры печени и селезенки у пациентов, как пальпаторно, так и по результатам УЗИ брюшной полости не были увеличены, общеклинические лабораторные показатели были в пределах возрастной нормы.

Исключение составил мальчик, у которого иммунная тромбоцитопения протекала со значимой гиперэозинофилией, спленомегалией, частыми рецидивами тромбоцитопенического состояния после ОРВИ (до 8 случаев в первый год заболевания и в дальнейшем по 5–7 случаев в год, требующих госпитализации в стационар). Ребенок неоднократно консультирован в РНПЦ «Детской онкологии, гематологии и иммунологии» г. Минска, там же была проведена спленэктомия, несколько раз изменялась схема терапии заболеваний (от стандартной до применения агонистов рецепторов тромбопоэтина), ребенок был пунктирован с целью исключения миелодиспластического синдрома или иных заболеваний, сопровождающихся тромбоцитопенией, но, к сожалению, эпизоды рецидивирования заболевания с геморрагическим синдромом сохранились у пациента до настоящего времени. Провоцирующим фактором у этого пациента для обострения иммунной тромбоцитопении, как правило, является любая перенесенная ОРВИ.

Также нетипичная картина сформировалась у девочки, у которой дебют иммунной тромбоцитопении пришелся на полтора года жизни. Первый раз течение геморрагического синдрома у нее было классическим для данной возрастной группы, однако последующие рецидивы при крайне низком уровне тромбоцитов в анализе крови (от единичных до $12-15 \times 10^9/\text{л}$) у ребенка проявлялись минимальным геморрагическим синдромом: на твердом небе у девочки появлялись единичные петехии, иные клинические проявления геморрагического синдрома отсутствовали.

У детей дошкольного, школьного и подросткового возраста чаще колебания уровня тромбоцитов в крови составляли от $18-25 \times 10^9/\text{л}$ до $40-45 \times 10^9/\text{л}$ до $75-88 \times 10^9/\text{л}$, геморрагический синдром был умеренным (незначительное количество петехий и экхимозов или вовсе единичные петехии и экхимозы на нижних конечностях, носовые кровотечения в анамнезе, у девочек жалобы на обильные менструации), в большинстве случаев имел место хороший терапевтический эффект гормонотерапии и/или парентерального введения иммуноглобулина.

Заключение

Таким образом, несмотря на существующие современные данные по вопросу этиопатогенеза и критериям клинико-лабораторной диагностики тромбоцитопении у детей разных возрастных категорий, данная патология по-прежнему остается актуальной проблемой педиатрии.

Проведенные нами клинические наблюдения и анализ историй болезни пациентов, госпитализированных по поводу тромбоцитопении в педиатрическое отделение для детей с кардиоревматологической патологией ВДОКБ УЗ «ВОДКЦ», показал, что у ряда пациентов возникают сложности в вопросе достижения клинико-лабораторной ремиссии из-за отсутствия должного ответа на проводимую стандартную терапию, что требовало как от врача-педиатра, так и от врача-гематолога расширения диагностического поиска возможной причины тромбоцитопении и поиска иных путей терапии пациентов с указанной патологией с использованием современных достижений медицины в области лечения заболеваний, сопровождающихся геморрагическим синдромом.

Список литературы

1. Шабалов Н.П. Детские болезни. В двух томах. СПб: Питер, 2022. – 928 с.
2. Авдеева Т.Г. Руководство участкового педиатра / под ред. Т.Г. Авдеевой. – 3-е изд., испр. и доп. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2019. – 656 с.
3. Кильдиярова Р.Р. Справочник врача-педиатра/ Кильдиярова Р.Р. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2019. – 288 с.
4. Чемоданов В.В. От симптома к диагнозу: Клинические разборы в педиатрии / под ред. Чемоданова В.В. – М.: Литтерра, 2019. – 624 с.
5. Блохин Б.М. Неотложная педиатрия: национальное руководство / под ред. Б.М. Блохина. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2017. – 832 с.
6. Пионкин А.В., Ершов Н.М., Сметанина Н.С. Эссенциальная тромбоцитопения / А.В. Пионкин, Н.М. Ершов, Н.С. Сметанина // Педиатрия Журнал им. Г.Н.Сперанского. – 2015. – Том 94 (№6). – С. 120-127.
7. Клинические рекомендации – Иммунная тромбоцитопения, дети. – 2021. Национальное общество детских гематологов, онкологов. Минздрав РФ
8. Петров В.Ю., Сосков Г.И., Плахута Т.Г., Агеенкова Э.В. Современные представления о патофизиологии и терапии идиопатической тромбоцитопенической пурпуры / В.Ю. Петров и соавт. // Педиатрия Журнал им. Г.Н. Сперанского. – 2009. – Том 87 (№4). – С. 125-134.
9. Сунцова Е.В., Байдильдина Д.Д., Калинина И.И., Петрова У.Н., Пшонкин А.В., Хачатрян Л.А., Щербина А.Ю., Новичкова Г.А., Масчан А.А. Спектр дифференциальной диагностики иммунной тромбоцитопении у детей / Е.В. Сунцова и соавт. // Педиатрия Журнал им. Г.Н. Сперанского. – 2019. – Том 98 (№4). – С. 62-71.

АКТУАЛЬНЫЕ ВОПРОСЫ

МОЛЕКУЛЯРНО-ГЕНЕТИЧЕСКИЕ ПРЕДИКТОРЫ ПРОЛАПСА ГЕНИТАЛИЙ

Г. С. Лазута¹, А. Л. Гурин²¹ГУЗ «Городская поликлиника №3 г. Гродно»²УО «Гродненский государственный медицинский университет»

Резюме

Актуальность темы связана с возрастанием в структуре населения женщин старшей возрастной группы, увеличением возраст-ассоциированных метаболических нарушений, общей заболеваемости, среди которой пролапс тазовых органов остается одной из важнейших проблем современной гинекологии. В работе приведен обзор отечественных и зарубежных источников, посвященных теме молекулярно-генетических предикторов пролапса гениталий у женщин.

Ключевые слова: пролапс гениталий, collagen, оксипролин, полиморфизм генов, TGF- β 1.

MOLECULAR GENETIC PREDICTORS OF GENITAL PROLAPSE

G.S. Lazuta¹, A.L. Gurin²¹State Healthcare Institution "City Clinic No. 3 of Grodno"²Educational Institution "Grodno State Medical University"

Abstract

The relevance of the topic is associated with an increase in the population structure of women in the older age group, an increase in age-associated metabolic disorders, and general morbidity, among which pelvic organ prolapse remains one of the most important problems of modern gynecology. The paper provides a review of domestic and foreign sources devoted to the topic of molecular genetic predictors of genital prolapse in women.

Key words: genital prolapse, collagen, hydroxyproline, gene polymorphism, TGF- β 1.

Введение

Пролапс гениталий – урогинекологическое заболевание, встречающееся у 11,4–41 % женщин [1, 2]. ПГ является важной социальной проблемой, так как до 47 % этих пациенток имеют трудоспособный возраст [3]. В России удельный вес данной патологии у женщин в возрасте до 35 лет составляет 15–30 % женского населения. К 50 годам процент заболеваемости растет, достигает 40 %, у женщин старше 60 лет этот показатель еще выше и составляет 50–60 %. При этом наблюдается тенденция к омоложению данного заболевания, что связано, в том числе, с современными диагностическими возможностями и ранней диагностикой опущения и выпадения внутренних половых органов [4–7]. М.К. Lindsay отмечает, что рост случаев такого заболевания, как опущение тазовых органов, вырастет на 38 % к 50-ым годам XXI века [8]. Точная диагностика и рациональная терапия, внедрение высокотехнологичных методов лечения привели к достоверному увеличению продолжительности жизни человека. Согласно прогнозам, к 2030 г. примерно 20 % населения планеты достигнет 70-летнего возраста, а к середине века средний возраст составит 100 лет [9]. Однако, экология, образ жизни, особенности питания на фоне возрастных изменений привели к изменению стратификации заболеваний в старшей возрастной группе женского населения. Оказалось, что метаболические

нарушения ассоциируются с целым рядом клинических синдромов, таких как метаболический синдром, синдром инсулинорезистентности, синдром дисфункции тазовых органов и др. [10].

На современном этапе ведущий метод лечения ПГ – хирургический. Существует более 300 видов оперативных вмешательств для коррекции патологии тазового дна. К ним относятся различные пластические операции с использованием собственных тканей [11] или сетчатых имплантатов. Из-за отсутствия единых критериев выбора способа хирургической коррекции рецидив ПГ после пластики тазового дна собственными тканями достигает значимых 30–58 % [12]: после передней кольпорафии – 31 %, после задней – 35 % [13]. Происходит это ввиду прогрессирующего течения дисплазии соединительной ткани. При подобном патогенетическом механизме формирования ПГ, безусловно, возникает необходимость в применении синтетических имплантатов, что, однако, чревато развитием имплантат-ассоциированных осложнений: эрозии слизистой влагалища над сеткой, смещения синтетического имплантата, развития болевого синдрома, диспареунии. Нельзя исключать и возможность рецидива, которая составляет 6,9 % [14], а также возникновения ПГ *de novo* [15–17].

В связи с этим большую роль играет выявление молекулярно-генетических предикторов, определяющих предрасположенность к развитию ПГ и ответственных

за развитие отдельных путей его патогенеза. Это позволит таргетно назначить превентивную терапию, корректирующую гимнастику, выбрать оптимальную хирургическую тактику с учетом морфологического и функционального состояния соединительной ткани.

Цель исследования

Обобщение и актуализация существующих данных о молекулярно-генетических предикторах ПГ.

Материалы и методы

В обзор включен масштаб публикаций отечественных и зарубежных авторов, вошедших в базу данных PubMed по данной теме с глубиной поиска 20 лет. Критериями включения статей для системного анализа явились статьи, соответствующие тематике выбранной для изучения проблемы гинекологии, а именно патогенезу пролапса гениталий у женщин с глубиной поиска двадцать лет. Критерии исключения из исследования – давность опубликованных научных работ, превышающая двадцатилетний период, несоответствие выбранной тематике.

Результаты и обсуждение

Основными этиологическими и патогенетическими факторами развития ПГ являются: нарушения анатомических и нервно-мышечных взаимодействий структур таза, тазового дна и связочного аппарата гениталий; нарушения в рецепторном звене (в частности, рецепторного состава структурных компонентов экстрацеллюлярного матрикса (ЭЦМ) с изменениями структуры последних и нарушениями их взаимодействия; нарушения в системе внутри- и внеклеточных посредников рецепторной передачи сигналов [18].

В современной литературе доказано, что прочность тазового дна, необходимая для поддержки внутренних органов, определяется качеством и количеством коллагеновых волокон. Коллаген – один из самых распространенных белков человеческого организма, на его долю приходится до 30 % от общего количества белка. Коллаген представляет собой волокнистый, нерастворимый в воде белок. Вместе с другими компонентами он образует коллагеновые волокна, составляющие основную массу соединительной ткани организма [19, 20]. Полипептид, лежащий в основе коллагена, называется тропоколлагеном, первичная структура которого довольно специфична. Обычно протеины имеют гетерогенный состав, однако иногда в структуре белковой молекулы может преобладать какая-нибудь одна α -аминокислота. Так, в тропоколлагене 1/3 часть аминокислотного состава приходится на долю самой «короткой» α -аминокислоты – глицина, и 20–22 % – на долю пролина. Это важнейшие незаменимые аминокислоты. При гидроксировании пептидных цепей образуются остатки 4-гидроксипролина и 5-гидроксилизина. С участием OH- группы 5-ги-

дроксилированного остатка осуществляется связь коллагена с дисахаридными фрагментами, состоящими из глюкозы и галактозы, связанных редко встречающейся α -1,2-гликозидной связью. Практически вся цепь тропоколлагена построена из последовательности триплетов – Gl-Pro-HyPro (HyPro – остаток гидроксипролина). Первичная синтезированная полипептидная цепь включает примерно 1 000 аминокислотных остатков и имеет форму сильно вытянутой спирали. Три параллельно вытянутые единичные спирали скручиваются в суперспираль, стабилизированную водородными связями между NH-группами глициновых остатков и карбомильными группами пролиновых и гидроксипролиновых остатков. Фактически коллагеновое волокно представляет из себя ступенчато уложенные в длину тропоколлагеновые структуры [20]. Коллаген I типа является структурным компонентом стенок влагалища, крестцово-маточных связок и париетальной фасции таза. Коллаген III типа в малом тазу преобладает в стенках крупных кровеносных сосудов и в рыхлой соединительной ткани, окружающей влагалище и другие внутренние органы. Данные фибриллообразующие типы коллагена придают эластичность и механическую прочность и влияют на рост и дифференцировку клеток ЭЦМ. При нарушениях обмена коллагена уменьшаются поперечные связи в фибриллах коллагена, в результате чего происходит увеличение коллагена с повышенной растворимостью, что приводит к снижению опорной функции соединительной ткани и увеличивает риск развития генитального пролапса [21–23].

Структура коллагена определяется особенностями аминокислотного состава. Оксипролин и его метаболит гидроксипролин – важные показатели метаболизма и катаболизма коллагена. Так, если в сыворотке крови регистрируется увеличение уровня гидроксипролина, это может свидетельствовать о наличии гиперкатаболизма коллагена. Так, для выявления и лечения ПГ особым влиянием обладает оксипролин (гидроксипролин) [24]. Рост объема оксипролина в крови может служить маркером прогрессирования пролапса тазовых органов. Для оценки метаболизма коллагена в утренней порции мочи определяется содержание пептидносвязанного и свободного гидроксипролина. Аминокислота дезоксипиридинолин также применяется как маркер при диагностике ПГ [25].

Из биохимических маркеров, определяющих функцию коллагена, наиболее часто применяют: С-концевые телопептиды, фибронектин, оксипролин, гликозаминогликаны и дезоксипиридинолин [26].

Изменение фонового состояния соединительной ткани, по мнению ряда исследователей, является предпосылкой к развитию ПГ даже при неосложненных родах. Данная закономерность обуславливает наследственную предрасположенность к развитию ПГ в первой линии родства по женской линии в 33,3 % случаев [27]. При этом ПГ часто сопутствуют другие клинические проявления дисплазии соединительной ткани (ДСТ): грыжи, плоскостопие, сколиоз, гипермо-

бильность суставов, варикозная болезнь и др. [28]. Девочки, матери которых страдают ПГ, имеют повышенный в 2–3 раза риск развития данной патологии; у sibсов он выше в 5 раз [29, 30]. В связи с этим большую роль играет и выявление генетических полиморфизмов, определяющих предрасположенность к развитию ПГ и ответственных за развитие отдельных путей его патогенеза.

На данный момент описано более 32 генетических детерминант, полиморфизмы которых обуславливают функциональные нарушения тазовых органов при ПГ [31]. Основную роль в патогенезе ПГ играет экспрессия генов, кодирующих белки ЭЦМ соединительной ткани – коллаген $\alpha 1$ I типа (Col $\alpha 1$ (I)) и коллаген $\alpha 1$ III типа (Col $\alpha 1$ (III)).

При ПГ полиморфизм гена цепи коллагена $\alpha 1$ (COL1A1) rs1800012 (reference single nucleotide polymorphism - SNP) 1800012) приводит к замене гуанина на тимин в некодирующем участке гена, включающем сайт связывания транскрипционного фактора Sp1 (Sp1-binding site polymorphism) [32, 33]. При этом формируется генотип S/s, в котором аллель S лучше связывается с фактором Sp1. Это приводит к повышению синтеза РНК-транскрипта мутантного аллеля по сравнению с аллелем S, что влечет за собой нарушение нормальной структуры и соотношения цепей Col $\alpha 1$ (I) и снижение его механических свойств. Проколлаген-III кодируется геном COL3A1. Обнаружена достоверная связь между полиморфизмом rs1800255 и развитием ПГ. При данном полиморфизме происходит замена аланина на треонин во всех трех цепях Col $\alpha 1$ (III) и изменение структуры всей спирали. Этим обуславливается снижение его механических свойств и прочности тазового дна [34, 35].

М. Alarab и соавт. [36] определили, что у пациенток с ПГ в фибробластах и клетках мышечной ткани значительно снижена экспрессия генов лизилоксидазы (LOX) и лизилоксидазоподобных ферментов L1 и L3 (LOXL1, LOXL3). Данные ферменты катализируют процессы посттрансляционных модификаций коллагена и эластина и образования стабильных кросс-сшивок между ними, что играет важную роль в поддержании целостности ЭЦМ. При участии белка ЭЦМ фибулина-5 происходит связывание тропоэластина и LOXL1, что стабилизирует внешнюю поверхность клеточных стенок соединительной ткани и организует полимеры эластина в функциональные эластичные волокна. Показано, что сниженная экспрессия генов LOX, LOXL1 и LOXL3 может приводить к несостоятельности соединительной ткани и провоцировать развитие пролапса гениталий и прямой кишки. Кроме того, М. Khadzhieva и соавт. [37] показали, что SNP локусов rs2018736 и rs12589592 гена фибулина-5 (FBLN5) определяют предрасположенность к генитальному пролапсу (при условии имеющихся в анамнезе родов или иного повреждения мягких тканей тазового комплекса). Фибулин-5 секретируется эндотелиоцитами, гладкомышечными клетками сосудов, фибробластами. В N-концевой области FBLN5 содержится консервативный остаток аргинин-

глицин-аспарагиновой кислоты, посредством которого происходит его связывание с рядом интегринов (включая интегрины $\alpha 5\beta 1$, $\alpha V\beta 3$ и $\alpha V\beta 5$), участвующих в межклеточном взаимодействии. Функциональная активность FBLN5 способствует упругости и эластичности кожи, кровеносных сосудов, а также целостности фасций соединительной ткани. В результате патологического снижения его экспрессии (FBLN5(–/–)) в стенках влагалища и связочном аппарате органов малого таза происходит уменьшение экспрессии ферментов группы LOX, а также увеличение протеазной активности [38, 39]. Это приводит к развитию и прогрессированию ПГ, а также повышает риск рецидивов выпадения половых органов после хирургической коррекции.

Важную роль в патогенезе развития ПГ играют и матричные металлопротеиназы (MMP) [40]. Под действием MMP-1 происходит расщепление молекул коллагена I-III типа. Выявлено, что у пациенток с ПГ в круглых и крестцово-маточных связках значительно повышена экспрессия MMP-1. Это приводит к ускоренному метаболизму и распаду матрикса в подвешивающем и фиксирующем аппарате матки. Также доказано, что у пациенток с ПГ уровень сывороточной MMP-10 выше по сравнению со здоровыми женщинами. У них имеется наибольшая частота встречаемости генотипов G/C и C/C rs17435959, обуславливающая повышенный риск развития данной патологии [41]. М. Bortolini и соавт. [42] опубликовали данные касательно экспрессии в тканях стенки влагалища гена костного морфогенетического белка (bone morphogenetic protein 1 - BMP1), являющегося ростковым фактором семейства металлопротеаз. Он относится к группе сигнальных белков, реализующих свое действие через специфические рецепторы (BMPR). Он отщепляет C-концевые пропептиды проколлагена I-III типа и формирует молекулы тропоколлагена, которые являются структурной единицей коллагеновых фибрилл. Показано достоверное снижение экспрессии BMP1 у женщин с ПГ, вследствие чего происходит нарушение образования тропоколлагена и нормальных фибрилл и формирование дезорганизованной структуры соединительнотканного матрикса.

Значимая роль в патогенезе ПГ отводится оксидативному стрессу как фактору, ухудшающему трофику тканей и оказывающему патологическое воздействие на структуры соединительной ткани. При этом структурно или функционально неполноценные компоненты ЭЦМ при ДСТ наиболее подвержены влиянию оксидативного стресса [43]. Поэтому генетические полиморфизмы ферментов системы детоксикации (2-й фазы биотрансформации) N-ацетилтрансферазы-2 (NAT2) и глутатион-S-трансферазы T1 (GSTT1), M1 (GSTM1) и P1 (GSTP1) могут вносить существенный вклад в развитие ПГ и стрессового недержания мочи [38]. NAT2 является ферментом, катализирующим ацетилирование углеводных компонентов ЭЦМ (D-галактозамина и D-глюкозамина). Аллельные варианты C481T (S1), G590A (S2), G857A (S3) приводят к уменьшению ацетилирующей способности в гомозиготном рецессивном состоянии, что обуславливает низкую активность фер-

мента [44]. При этом изменяются состав и пространственная структура белково-полисахаридных комплексов, а также их взаимосвязь с волокнами ЭЦМ, что способствует нарушению целостности и прочности соединительной ткани и развитию ПГ.

Глутатион-S-трансфераза (GST) обеспечивает антиоксидантную защиту путем связывания глутатиона с рядом органических веществ, свободными радикалами и ксенобиотиками, что приводит к образованию менее токсичных гидрофильных соединений и защите мембран клеток и внеклеточных структур. При ПГ результатом гомозиготной делеции в генах GSTs является дефицит или отсутствие фермента, что определяет подверженность клеток патологическому перекисному окислению липидов в условиях окислительного стресса. Повреждение клеток соединительной ткани приводит к нарушению их взаимодействия с ЭЦМ и к декомпенсации механических свойств ткани [45].

В настоящее время доказана роль внеклеточного посредника передачи сигналов - трансформирующего ростового фактора $\beta 1$ (TGF- $\beta 1$) – в патогенезе ПГ и стрессового недержания мочи [42]. TGF- $\beta 1$ участвует в регуляции роста и дифференцировки клеток, а также в модуляции иммунной системы, обладает ингибиторной активностью по отношению к T- и B-клеточной пролиферации, а также к созреванию и активации макрофагов. В то же время TGF- $\beta 1$ является стимулятором выработки коллагена, усиливая формирование межклеточного матрикса. Пониженная экспрессия TGF- $\beta 1$, а также дефицит и/или функциональная неактивность его рецепторов TGF β R1 обуславливает сниженную экспрессию CTGF (фактора роста соединительной ткани), что приводит к замедлению роста и дифференцировки фибробластов и пониженному синтезу компонентов ЭЦМ [44, 45]. Параллельно происходит активация матриксных металлопротеиназ (MMPs) и ингибирование тканевых ингибиторов металлопротеиназ (TIMPs), что приводит к усилению фрагментации волокон ЭЦМ, усугубляет структурную реорганизацию соединительной ткани, снижает ее прочность и эластичность. Клинически это проявляется развитием ПГ, стрессового недержания мочи [46], а на уровне сердечно-сосудистой системы – формированием расслаивающей аневризмы крупных сосудов (аорты). Еще одним механизмом воздействия TGF- $\beta 1$ на состояние соединительной ткани является индукция экспрессии лизилоксидазоподобного фермента-4 (LOXL4). В основе лежит механизм связывания фактора транскрипции AP1 (активирующего протеина-1) с консервативной областью промотора гена LOXL4. Фермент потенцирует процессы посттрансляционных модификаций коллагена и эластина, а также ингибирует активность MMP2, что приводит к формированию нормальной структуры соединительной ткани. Нарушение в системе сигнального пути TGF- $\beta 1$ соответственно тормозит данные процессы и запускает противоположный каскад распада компонентов ЭЦМ тазового комплекса, что приводит к повышению риска развития генитального пролапса. Изменения на уровне рецепторной адренореактивно-

сти клеток соединительной ткани тазового дна влекут за собой соответствующие изменения внутриклеточных сигнальных путей. Патологическая гиперактивация β -адренорецепторов (β -AR), расположенных на мембранах фибробластов и клеток мышечной ткани, ведет к потере активности киназы легкой цепи миозина, что приводит к развитию ПГ [47].

Выводы

Изученные генетические полиморфизмы, биохимические маркеры у пациенток с ПГ являются неспецифичными для данной патологии и достаточно дорогими, в связи с чем необходим поиск новых предикторов развития ПГ. Возможно дальнейшее изучение метаболомного профиля пациенток с ПГ позволит понять взаимосвязь биохимических процессов в организме, создаст клиницисту метаболомную карту пациента, позволяющую таргетно и более эффективно назначать и контролировать лечение. Дальнейшее изучение молекулярно-генетических механизмов развития ПГ максимально приблизит нас к 4П-медицине, построенной на принципах персонализированного подхода к здоровью человека и интегрирующей понятия персонализации (индивидуальный подход к каждому пациенту), предикции (создание вероятностного прогноза акушерской патологии), превентивности (профилактика акушерских осложнений), партисипативности (мотивированное участие пациента).

Список литературы

1. Long-term outcomes following abdominal sacrocolpopexy for pelvic organ prolapse, / L. Nygaard, H.M. Brubaker et al. // JAMA. – 2013. – № 309 (19). – P.2016-2024. doi: 10.1001/jama.2013.4919.
2. Laparoscopic hysterectomy and prolapse: a multiprocedural concept / I Alkatout, L. Mettler, G. Peters, et al. // JSLS. – 2014. – №8(1). – P.89-101. doi: 10.4293/108680813X13693422520846.
3. Diagnosis and management of ectopic pregnancy: Greentop Guideline No.21. – BJOG. – 2016 – №123 (13). – P.15-55. doi: 10.1111/1471-0528.14189.
4. Взгляд на патогенетические механизмы формирования пролапса тазовых органов / М.Р. Оразов, В.Е. Радзинский, М.Б. Хамошина и др. // Трудный пациент. – 2018. – № 1 (16). – С. 9-15.
5. Качество жизни женщин репродуктивного возраста, страдающих недостаточностью мышц тазового дна / Е.С. Силантьева, М.Р. Оразов, М.Б. Хамошина, Р.А. Солдатская // Трудный пациент. – 2021. – Т. 19, №1. – С. 14-17. doi: 10.24412/2074-1995-2021-1-14-17.
6. Безменко, А.А. Этиология и патогенез генитального пролапса / А.А. Безменко, И.В. Берляев // Журнал акушерства и женских болезней. – 2011. – № 1 (60). – С. 129-138.
7. Генитальный пролапс (обзор литературы) / А.Ф. Михельсон, Т.Е. Феоктистова, Е.Ю. Лебеденко и др. // Таврический медико-биологический вестник – 2018. – Т. 21, № 2, вып. 2. – С. 202-206.
8. Lindsay, M.K. The tragedy of childbirth vesicovaginal fistula:

- time for action // J. Natl Med. Assoc. – 2009. – Vol. 101, iss. 6. – P. 596. – doi: 10.1016/s0027-9684(15)30949-4.
9. World Population Ageing 2020. Highlights [Electronic resource] / United Nations, Department of Economic and Social Affairs. – Mode of access: file:///C:/Users/work/Downloads/undesd_pd-2020_world_population_ageing_highlights%20(1).pdf. – Date of access: 20.04.2023.
10. Mahbuba, S. Descriptive epidemiology of metabolic syndrome among obese adolescent population / S. Mahbuba, F. Mohsin // Rahat Diabetes Metab Syndr. – 2018. – № 12 (3). – P. 369–374. doi:10.1016/j.dsx. 2017.12.026.
11. Гутикова, Л.В. Проплапс гениталий: современное состояние проблемы / Л.В. Гутикова // Журнал Гродненского государственного медицинского университета. – 2012. – № 1. – С. 86–89.
12. Risk factors for prolapse recurrence after vaginal repair / J.L. Whiteside, A.M. Weber, L.A. Meyn, M.D. Walters // Am. J. Obstet. Gynecol. – 2004. – Vol. 191. № 5. – P. 1533–1538.
13. Beer, M. Surgical techniques for vault prolapse: a review of literature // M. Beer, A. Kuhn // J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol. – 2005. – Vol. 119. № 2. – P. 144–155.
14. Sivaslioglu, A.A. A randomized comparison of polypropylene Mesh surgery with site-specific surgery in the treatment of cystocele / A.A. Sivaslioglu, E. Unlubilgin, I. Dolen // Int. Urogynecol. J. Pelvic Floor Dysfunct. – 2008. – Vol. 19. № 4. – P. 467–471.
15. Осложнения, возникающие при хирургическом лечении пролапса тазовых органов с использованием системы Prolift / В.Ф. Беженарь, Е.В. Богатырева, Л.К. Цуладзе, А.А. Цыпурдеева // Журнал акушерства и женских болезней. – 2009. – Т. 58. № 5. – С. 25–26.
16. Ошибки и осложнения хирургического лечения пролапса тазовых органов с использованием синтетических материалов / М.Ю. Солуянов, М.С. Любарский, Е.Г. Королева, Ф.А. Ракитин // Успехи современного естествознания. – 2012. – № 10. – С. 48–52.
17. Daneshgari, F. Words of wisdom. Re: FDA public health notification: serious complications associated with transvaginal placement of surgical mesh in repair of pelvic organ prolapse and stress urinary incontinence / F. Daneshgari // Eur. Urol. – 2009. – Vol. 55. – № 5. – P. 1235–1236.
18. Hermieu, J.F. Genital prolapse and urinary incontinence: a review / J.F. Hermieu, T. Le Guilchet. – J Med Liban. – 2013 – 61(1). – P. 61–66. doi: 10.12816/0000402.
19. Недифференцированные дисплазии соединительной ткани (проект клинических рекомендаций) / Е.В. Акотова [и др.] // Терапия. – 2019. – Т. 5, № 7 (33). – С. 9–42. – doi: 10.18565/therapy.2019.7.9-42. – edn: HGTPHJ.
20. Кадурина, Т.И. Дисплазия соединительной ткани: путь к диагнозу / Т.И. Кадурина, Л.Н. Аббакумова // Вестник Ивановской медицинской академии. – 2014. – Т. 19, № 3. – С. 11.
21. Проявления неклассифицированной дисплазии соединительной ткани в зависимости от возраста. Прогноз / Н.Я. Доценко [и др.] // Украинский ревматологический журнал. – 2012. – № 1 (47). – С. 19–23.
22. Expressions of homeobox, collagen and estrogen genes in women with uterine prolapse / F. Dökmeci [et al.] // Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol. – 2019. – Vol. 233. – P. 26–29. – doi: 10.1016/j.ejogrb.2018.11.019.
23. Changes in the extracellular matrix in the anterior vagina of women with or without prolapse / Lin S.Y. [et al.] // Int. Urogynecol. J. Pelvic Floor Dysfunct. – 2007. – Vol. 18, iss. 1. – P. 43–48. – doi: 10.1007/s00192-006-0090-1.
24. Маркеры нарушения фибриллогенеза у детей с различными вариантами течения пиелонефрита / Н.С. Лукьяненко [и др.] // Почки. – 2018. – Т. 7, № 2. – С. 100–106. – doi: 10.22141/2307-1257.7.2.2018.127395.
25. Исследование содержания N-терминального пропептида проколлагена III типа для диагностики недифференцированной дисплазии соединительной ткани у беременных женщин / В.В. Парейшвили [и др.] // Таврический медико-биологический вестник. – 2018. – Т. 21, № 1. – С. 110–115.
26. Значимость биохимических маркеров распада коллагена в прогнозировании рецидива пролапса гениталий у женщин с дисплазией соединительной ткани / И.Ю. Ильина, В.О. Маликова, А.А. Чикишева [и др.] // Вестник Российского государственного медицинского университета. – 2012. – № 1. – С. 44–46.
27. Смольнова, Т.Ю. Ассоциированная патология органов малого таза и тазового дна у больных с дисплазией соединительной ткани / Т.Ю. Смольнова, Л.В. Адамян, Е.С. Ляшко // Материалы Первой Всероссийской научно-практической конференции. Омский научный вестник. – 2005. – № 32 (5) – С. 83.
28. Кулаков, В.И. Современные технологии в диагностике и лечении гинекологических заболеваний / В.И. Кулаков, Л.В. Адамян // М. – 2005. – с. 257.
29. Genetic covariation of pelvic organ and elbow mobility in twins and their sisters / N.K. Hansell, H.P. Dietz, S.A. [et al.] // Twin Res. – 2004. № 7 (3). – P. 254–260. doi: 10.1375/twin/7/3/254
30. Norton, P.A., The familiarity of pelvic organ prolapse in the Utah Population Database / P.A. Norton, K. Allen-Brady, L.A. Cannon-Albright // Int Urogynecol J. – 2013. – № 24 (3). – P. 413–418. doi: 10.1007/s00192-012-1866-0.
31. Systematic review and metaanalysis of genetic association studies of urinary symptoms and prolapse in women / R. Cartwright, A.C. Kirby, K.A. Tikkinen [et al.] // Am J Obstet Gynecol. – 2015. – № 212 (2). – P. 199. doi: 10.1061/j.ajog.2014.08.005.
32. Does COL1A1 SP1-binding site polymorphism predispose women to pelvic organ prolapse? / B. Feiner, F. Fares, N. Azam // Int Urogynecol J. – 2009. – № 20 (9). – P. 1061–1065. doi: 10.1007/s00192-009-0895-9.
33. Polymorphism of a COL1A1 gene Sp1 binding site in Korean women with pelvic organ prolapse / H.J. Cho, H.J. Jung, S.K. Kim [et al.] // Yonsei Med J. – 2009. – № 50 (4). – P. 564–568. doi: 10.3349/ymj.2009.50.4.564.
34. Sp1 collagen I A1 polymorphism in women with stress urinary incontinence / D. Sioutis, E. Economou, I. Lambrinoudaki [et al.] // Int Urogynecol J. – 2011. – № 22 (7). – P. 835–839. doi: 10.1007/s00192-011-1372-9.
35. COL3A1 2209G>A is a predictor of pelvic organ prolapse / K.B. Kluivers, J.R. Dijkstra, J.C. Hendriks [et al.] // Int Urogynecol J. – 2009. – № 20 (9). – P. 1113–1118.
36. LOX family enzymes expression in vaginal tissue of premenopausal women with severe pelvic organ prolapse /

-
- M. Alarab, M.A. Bortolini, H. Drutz [et al.] // *Int Urogynecol J*. – 2010. – № 21 (11). – P. 1397–1404. doi: 10.1007/s00192-010-1199-9.
37. Fibulin-5 (FBLN5) gene polymorphism is associated with pelvic organ prolapse / M.B. Khadzhieva, S.V. Kamoeva, A.G. Chumachenko [et al.] // *Maturitas*. – 2014. – № 78 (4). – P. 287–292. doi: 10.1016/j.maturitas.2014.05.003.
38. Zhou, Y, Expression and significance of lysyl oxidase-like 1 and fibulin-5 in the cardinal ligament tissue of patients with pelvic floor dysfunction / Y. Zhou, O. Ling, O. L. Bo // *J Biomed Res*. – 2013. – № 27 (1). – P. 23–28. doi: 10.7555/jbr.27.10110142
39. Dysregulation of protease and protease inhibitors in a mouse model of human pelvic organ prolapse / M. Budatha, S. Silva, T.I. Montoya [et al.] // *PLoS One*. – 2013. – № 8 (2). doi: 10.1371/journal.pone.0056376.
40. Differential expression profiling of matrix metalloproteinases and tissue inhibitors of metalloproteinases in females with or without pelvic organ prolapse / X. Wang, Y. Li, J. Chen [et al.] // *Mol Med Rep*. – 2014. – № 10 (4). – P. 2004–2008. doi: 10.3892/mmr.2014.2467.
41. Expression of matrix metalloproteinase-1 in round ligament and uterosacral ligament tissue from women with pelvic organ prolapse. / A. Usta, K. Guzin, M. Kanter [et al.] // *J Mol Histol*. – 2014. – № 45 (3). – P. 275–281. doi: 10.1007/s10735-013-9550-3.
42. Expression of Bone Morphogenetic Protein-1 in vaginal tissue of women with severe pelvic organ prolapse / M.A. Bortolini, O. Shynlova, H. P. Drutz [et al.] // *Am J Obstet Gynecol*. – 2011. – № 204 (6). – P. 544. doi: 10.1016/j.ajog.2011.01.021.
43. Охрименко, А. А. Антиоксидант мексидол в патогенетической терапии дисплазии соединительной ткани / А. А. Охрименко // *Бюллетень экспериментальной биологии и медицины*. – 2006. – № 1. – С. 132–135.
44. Особенности полиморфизма генов NAT2, GST T1, GST M1 у женщин с пролапсом тазовых органов и стрессовым недержанием мочи / Е. И. Русина, В. Ф. Беженарь, Т. Э. Иващенко [и др.] // *Архив акушерства и гинекологии им. В. Ф. Снегирева*. – 2014. – № 1 (2). – С. 36–40.
45. Kim, J.Y. Association between susceptibility to advanced pelvic organ prolapse and glutathione S-transferase P1 Ile105Val polymorphism / J.Y. Kim, E.J. Kim, M.J. Jeon // *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. – 2014. – № 175. – P. 205–208. doi: 10.1016/j.ejogrb.2014.01.02.
46. Meijerink, A.M, Tissue composition of the vaginal wall in women with pelvic organ prolapse / A.M. Meijerink, R.H. van Rijssel, P.J. van der Linden // *Gynecol Obstet Invest*. – 2013. – № 75 (1). – P. 21–27. doi: 10.1159/000341709.
47. Lysyl oxidase like 4, a novel target gene of TGF-beta1 signaling, can negatively regulate TGF-beta1-induced cell motility in PLC/PRF/5 hepatoma cells / D.J. Kim, D.C. Lee, S.J. Yang [et al.] // *Biochem Biophys Res Commun*. – 2008. – № 373 (4) – P. 521–527. doi: 10.1016/j.bbrc.2008.06.07.

АКТУАЛЬНЫЕ ВОПРОСЫ

ОСОБЕННОСТИ ОКАЗАНИЯ МЕДИЦИНСКОЙ ПОМОЩИ БЕРЕМЕННЫМ ЖЕНЩИНАМ С ИСТМИКО-ЦЕРВИКАЛЬНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ ТРАВМАТИЧЕСКОГО ГЕНЕЗА**Е.А. Мицкевич¹, Е.Г. Леонович², Л.А. Рослик², А.И. Суховская², Р.Н. Ратушняк², Е.К. Хомич²**¹УО «Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет»²УЗ «Витебский областной клинический родильный дом»**Резюме**

В статье представлено исследование, посвященное эффективности методов лечения истмико-цервикальной недостаточности (ИЦН), связанной с травмами шейки матки. Укорочение шейки матки после конизации, рубцовая деформация шейки матки после родов или вследствие прорезывания серкляжа, три и более инструментальных расширения цервикального канала и другие причины ИЦН определяют сложности для диагностических и лечебных процедур, плана наблюдения. Технические трудности хирургии, несвоевременность оказания медицинской помощи, сочетание этиологических факторов ИЦН определяют эффективность медицинской помощи пациентам с ИЦН травматического генеза. Показано, что оценка факторов риска на этапе планирования беременности, вагинальный серкляж с использованием тесьмы позволяют достигнуть 80,0% доношенных беременностей.

Ключевые слова: истмико-цервикальная недостаточность, травма шейки матки, вагинальный серкляж, невынашивание беременности.

PECULIARITIES OF PROVIDING MEDICAL CARE TO PREGNANT WOMEN WITH CERVICAL INSUFFICIENCY OF TRAUMATIC GENESIS**E. A. Mitskevich¹, E. G. Leonovich², L. A. Roslik², A. I. Sukhovskaya², R. N. Ratushnyak², E. K. Khomich²**¹ Educational Institution "Vitebsk State Order of Friendship of Peoples' Medical University"² Healthcare Institution "Vitebsk Regional Clinical Maternity Hospital"**Abstract**

The article presents a study on the effectiveness of treatment methods for cervical insufficiency (CI) associated with cervical trauma. Shortening of the cervix after conization, deformation of the cervix after childbirth or due to cerclage eruption, three or more instrumental dilations of the cervical canal and other causes of CI determine the difficulties for diagnostic and therapeutic procedures and the observation plan. Technical difficulties of surgery, untimely provision of medical care, a combination of etiological factors of CI determine the effectiveness of medical care for patients with traumatic CI. It is shown that the assessment of risk factors at the stage of pregnancy planning, vaginal cerclage using tape allow achieving 80.0% of full-term pregnancies.

Key words: cervical insufficiency, cervical trauma, vaginal cerclage, miscarriage.

Введение

Травматическое укорочение шейки матки является самой объективной причиной истмико-цервикальной недостаточности (ИЦН). При конизации или иных хирургических вмешательствах длина шейки матки уменьшается всегда, особенно при повторных процедурах по причине как особенностей гистологического ответа, так и при рецидиве заболевания. Спустя декретуемый срок пациент считает себя излеченным, при этом особенности измененной анатомии шейки матки всегда должны учитываться для безопасного планирования беременности. Согласно данным ISUOG (2015 г.), длина шейки матки $\leq 2,0$ см свидетельствует об ИЦН у небеременной женщины [1] и требует профилакти-

ческих мероприятий – лапароскопического или вагинального серкляжа. Если в отсутствие превентивных процедур наступает беременность, в процессе комплексного акушерско-гинекологического обследования несостоятельность шейки матки становится очевидной. В то же время условия и сроки для коррекции ИЦН уже могут быть упущены. Для беременных пациентов критерием ИЦН является укорочение шейки матки 25 мм и меньше по данным гинекологического исследования и/или ультразвукового исследования. При противоречивых результатах комплексного обследования следует принимать прогностически худшие результаты, особенно при наличии у пациента факторов риска невынашивания. Анатомические изменения могут быть настолько значимыми, что вла-

галищная часть шейки матки отсутствует вовсе. При осмотре в зеркалах влагалище выглядит как после гистерэктомии – «слепой мешок». Выполнение серкляжа в такой ситуации влагалищным доступом не представляется возможным либо из-за отсутствия влагалищной части шейки матки, либо при крайне малой ее длине из-за высокого риска перфорации смежных органов. Использование акушерского пессария также теряет смысл, поскольку в центральное отверстие буквально нечего размещать «для разгрузки».

Однако анатомические изменения шейки матки не всегда бывают столь очевидны и приобретают решающее значение именно во время беременности – в начале второго триместра на фоне растущего внутриматочного давления на внутренний зев.

Существует целый ряд анатомических деформаций шейки матки, имеющих потенциал для неблагоприятного течения беременности и досрочного ее прерывания. Такой вид «неявной» ИЦН травматического генеза или ее высокого риска – «старые» разрывы шейки матки: неушитые или ушитые неэффективно в раннем послеродовом периоде. При этом шейка матки, как правило, выглядит как «щучья пасть». Другая схожая проблема – это рубцовая деформация шейки матки (РДШМ), вызванная прорезыванием шовного материала серкляжа при несвоевременном его удалении на фоне развития родовой деятельности во время предшествующей беременности. Нити или тесьма, до этого выполняя в полной мере свою функцию, буквально разрезают шейку матки, оставляя глубокие разрывы и множественные лоскуты ткани. Зияние цервикального канала при этом не только не обеспечивает функции шейки матки, но и способствует инфицированию плодных оболочек. Третий вид травматической причины ИЦН – инструментальное расширение цервикального канала в период, предшествующий настоящей беременности. В собственных исследованиях ранее было обнаружено, что три и более подобных гинекологических вмешательств в анамнезе являются самостоятельным фактором риска ИЦН [2]. При этом общая длина шейки матки, оцененная как пальпаторно, так и при УЗИ, может оставаться достаточной, в пределах нормы. Однако глубокие разрывы до сводов влагалища не могут обеспечить защитный барьер даже при наличии плотной, ригидной рубцовой ткани в зонах предшествующих хирургических вмешательств.

Данные травматические изменения шейки матки могут встречаться как изолированно, сочетаться между собой, а также с иными причинами ИЦН – гормональной патологией (гиперандрогения, в том числе в структуре синдрома поликистозных яичников), недифференцированная дисплазия соединительной ткани (НДСТ). Клинические случаи несостоятельности шейки матки с сочетанием этиологических факторов представляют особые трудности, поскольку необходимо корректно определить показания и сроки для хирургической коррекции ИЦН, при отсутствии условий для нее – обосновать выбор и объем консервативного лечения [3–5]. Комплексный анализ анамнеза паци-

ента, индивидуального риска невынашивания, объективного состояния шейки матки и данных ультразвуковой цервикометрии позволят дифференцировать медицинскую помощь пациентам с ИЦН и увеличить число доношенных беременностей.

Цель – оценить эффективность консервативного и хирургического лечения истмико-цервикальной недостаточности травматического генеза во время беременности.

Материал и методы

Исследование выполнено в УЗ «Витебский областной клинический специализированный центр», УЗ «Витебский областной клинический родильный дом» в 2021–2024 гг. Всего были обследованы 57 пациентов, госпитализированных в гинекологическое отделение с диагнозом ИЦН. С ИЦН травматического генеза было 36 женщин (основная группа). В контрольную группу была включена 21 беременная женщина с ИЦН нетравматического генеза. Критериями включения в основную группу исследования были возраст пациента 18–45 лет, одноплодная спонтанная беременность, ИЦН травматического генеза в сроке 17–24 недель беременности. Под травматическим генезом ИЦН принимали как укорочение шейки матки после конизации, так и ее несостоятельность вследствие «старых» разрывов шейки матки с деформацией по типу «щучьей пасти», прорезывания серкляжа, при трех и более инструментальных расширениях цервикального канала в анамнезе.

Критериями включения в контрольную группу исследования были возраст пациента 18–45 лет, одноплодная спонтанная беременность, ИЦН нетравматического генеза в сроке 17–24 недель. Критериями исключения в обеих группах были многоплодие, беременность, наступившая в результате вспомогательных репродуктивных технологий, отказ от дальнейшего участия в исследовании.

Особенности течения беременности и родов оценены проспективно на основе клинико-лабораторных, инструментальных методов и программы BioStat 5.8.3.0 (2009 год).

Результаты и обсуждение

Пациенты основной и контрольной групп были сопоставимы по возрасту и паритету: первобеременных в основной и контрольной группах было 5 (13,9 %) и 7 (33,3 %) соответственно ($p=0,102$). Отягощенный анамнез по ИЦН был у 7 (19,4 %) и 3 (14,3 %) женщин, по преждевременным родам у 5 (13,9 %) и 4 (19,0 %), по привычному невынашиванию беременности у 4 (11,1 %) и 3 (14,3 %) и также статистически значимо не различался ($p>0,05$).

Средний срок дебюта ИЦН был 20 недель беременности. В структуре причин ИЦН с травматическим генезом было 63,2 % пациентов, из них с укорочением шейки матки после ДЭК или ампутации – 12 (33,3 %)

пациентов, с РДШМ – 11 (30,6 %) пациентов (4 пациента после прорезывания серкляжа), с тремя и более инструментальными расширениями цервикального канала – 19 (52,8 %) пациентов.

Сочетание травматического генеза ИЦН с гиперандрогенией было у 11 (30,6 %) женщин основной группы, в том числе выявленной во время беременности – 7. Обращает на себя внимание тот факт, что значительная часть женщин забеременела с характерными симптомами гиперандрогении (нерегулярный менструальный цикл, гирсутизм) без должного обследования и лечения. Среди пациентов основной группы также было 8 (22,2 %) женщин с НДСТ средней и тяжелой степени.

В контрольной группе у 8 (38,1 %) женщин причиной ИЦН была гиперандрогения, в том числе с установленным диагнозом СПКЯ – 3 случая. Дисплазия средней и тяжелой степени диагностирована у 4 (19,0 %) женщин. Идиопатическая ИЦН составила 9 (42,9 %) случаев.

Из 57 женщин, принявших участие в исследовании, 55 получили лечение. В основной группе было выполнено 26 (72,2 %) вагинальных серкляжа с использованием тесьмы из полиэфира, 6 пациентам коррекция ИЦН была выполнена акушерским разгружающим пессарием. При дебюте заболевания до 24 недель беременности методом выбора являлся серкляж. Однако до 70,2 % всех пациентов с ИЦН имели неудовлетворительные результаты исследования влагалищного содержимого. Значительная часть женщин имела лабораторные признаки системной воспалительной реакции: у трети пациентов был лейкоцитоз в общем анализе крови, у 28,1 % СРБ превышал референтные значения. Учитывая высокий риск невынашивания, во всех случаях пациентам назначалась антибактериальная терапия, местная санация до 7–10 дней, что в ряде случаев не позволило выполнить серкляж. Все 36 пациентов получали микронизированный прогестерон, из них 10 (27,7 %) – начиная с первого триместра по показаниям риска невынашивания.

У 4 пациентов длина влагалищной части шейки матки на момент оказания медицинской помощи не позволила выполнить хирургическую коррекцию. У двух пациентов после повторных конизаций по поводу рецидивной дисплазии и у одного пациента после ампутации при неинвазивном раке влагалищная часть шейки матки не определялась. При этом длина шейки матки (сомкнутой части цервикального канала), измеренная при УЗИ у данных пациентов была 26, 20 и 32 мм соответственно. Эти три пациента наблюдались далее амбулаторно согласно национальному протоколу, получали микронизированный прогестерон. Динамическая ультразвуковая цервикометрия с кратностью 1 раз в 1–2 недели показала отсутствие негативной динамики, однако беременности завершились в сроке 30–32 недели беременности. Такие относительно благоприятные исходы, вероятно, связаны с рубцовыми изменениями в шейке матки после хирургического лечения, что требует дальнейшего изучения.

В основной группе также была беременная после манчестерской операции. Диагноз ИЦН, несмотря на технические аспекты перенесенной операции, был выставлен только по результатам второго ультразвукового скрининга в 21 неделю беременности при пролабирующем плодном пузыре. Пациентка была обследована, назначены антибактериальная терапия, местная санация, терапия микронизированным вагинальным прогестероном. На фоне неустойчивых результатов лабораторных показателей пролабирание плодного пузыря прогрессировало и беременность завершилась в 25 недель.

В контрольной группе из 21 пациентки было 15 (71,4 %) вагинальных серкляжей и 6 акушерских разгружающих пессариев. Все получали микронизированный прогестерон: 5 (23,8 %) женщин – начиная с первого триместра беременности, 16 – с момента установления диагноза.

Исходы беременности в основной группе составили: срочные роды – 30 (83,3 %) (17 из них путем операции кесарево сечение), преждевременные роды – 5 (13,9 %) (5 из них путем операции кесарево сечение); поздний самопроизвольный выкидыш – 1 (2,8 %). Сверхранных преждевременных родов было 2 (5,6 %), все дети живы. Один доношенный плод антенатально погиб в результате кровотечения на фоне преждевременной отслойки нормально расположенной плаценты (ПОНРП).

В контрольной группе было 3 (14,3 %) преждевременных родов (все путем операции кесарево сечение) и 2 (9,5 %) поздних самопроизвольных выкидыша (из них 1 путем операции малое кесарево сечение по показанию ПОНРП) при $p > 0,05$.

Выводы

1. Травмы шейки матки являются важным предотвратимым этиологическим фактором ИЦН (до 60,0 %). Вклад в несостоятельность шейки матки вносят как хирургические вмешательства, укорачивающие ее длину, как и травмирующие внутренний зев, что необходимо учитывать для определения риска ИЦН.

2. Необходимо оценивать не только длину, но и анатомическую целостность шейки матки на этапе планирования беременности и/или в первом триместре. Комплексный анализ результатов гинекологического исследования и УЗ цервикометрии с учетом анамнестических данных позволяет определить потребность в превентивных мероприятиях (профилактический лапароскопический серкляж на этапе планирования беременности, профилактический вагинальный серкляж во время беременности) или рекомендовать пациенту динамическую ультразвуковую цервикометрию для своевременного выполнения лечебного вагинального серкляжа.

3. Основные трудности оказания медицинской помощи пациентам с ИЦН травматического генеза связаны с игнорированием анамнестических данных

и значительной доли инфицирования, что отражается на своевременности и эффективности оказания медицинской помощи.

4. Эффективность лечебного вагинального серкляжа с использованием тесьмы из полиэфира при коррекции ИЦН травматического генеза в отношении доношенной беременности составляет более 80,0%.

Список литературы

1. <https://www.isuog.org/resource/how-to-measure-cervical-length.html>
2. Мицкевич, Е.А. Прогнозирование исходов беременности у пациентов с истмико-цервикальной недостаточностью/ Е.А. Мицкевич [и др.]//Вестник ВГМУ.–2022.–№5 (21).–С.56–68.
3. Zafran, N. The impact of postpartum cervical tear on the occurrence of preterm birth in subsequent pregnancy/ N. Zafran, E. Gerszman, G. Garmi, S. Suarez-Easton// Arch Gynecol Obstet. 2017 Aug; 296 (2):199-204. doi: 10.1007/s00404-017-4410-0. Epub 2017 Jun 6. Erratum in: Arch Gynecol Obstet. 2017 Oct;296(4):849. doi: 10.1007/s00404-017-4499-1. PMID: 28589477.
4. Wong, L.F. Intrapartum Cervical Laceration and Subsequent Pregnancy Outcomes/L.F. Wong, J. Wilkes, K. Korgenski, M.W. Varner, T.A. Manuck//AJP Rep. 2016 Jul; 6 (3):e318-23. doi: 10.1055/s-0036-1592198. PMID: 27621953; PMCID: PMC5017884.
5. Yang, L. Impact of a previous late miscarriage on subsequent pregnancy outcomes: A retrospective cohort study over 10 years/L. Yang, [et al.]//Int J Gynaecol Obstet. 2023 Nov;163(2):610-617. doi: 10.1002/ijgo.14862. Epub 2023 May 20. PMID: 37208989.

АКТУАЛЬНЫЕ ВОПРОСЫ

О КОНСТИТУЦИОНАЛЬНЫХ ОСОБЕННОСТЯХ ТЕЧЕНИЯ ЯЗВЕННОЙ БОЛЕЗНИ У ДЕТЕЙ

Д. В. Харитонов

ФГБОУ ВО «Тульский государственный университет»

Резюме

Цель исследования: изучить некоторые конституциональные особенности достижения неполной клинко-эндоскопической ремиссии у детей.

Материалы и методы. Нами было обследовано 174 ребенка в возрасте 12–17 лет с ЯБЖ и/или ЯБДПК. Всем обследованным проводилась фиброэзофагогастродуоденоскопия (ФЭГДС) при поступлении, на 12-е, 21-е, по показаниям – на 30-е или 45-е сутки от момента начала стандартной этиопатогенетической терапии. У всех больных проводились тесты на выявление *Helicobacter pylori* (Hp), которые в 100 % случаев подтвердили наличие носительства данной инфекции у детей. Всем пациентам определялась конституциональная принадлежность с помощью определения индекса Пинье.

Результаты и обсуждение. Как было установлено, наиболее часто ЯБЖ и/или ЯБДПК страдали дети-астеники (52,9 %) по сравнению с нормостениками (31,03 %) или гиперстениками (16,07 %). Достижение неполной клинко-эндоскопической ремиссии на фоне проводившейся стандартной терапии удавалось быстрее всего у больных с ЯБЖ с астеническим типом конституции (на 21-е сутки – у 95,8 % пациентов-астеников, на 30-е сутки – у 100 %). Несколько медленнее это достигалось у детей с нормостеническим соматотипом (на 21-е сутки – у 86,7 %, на 30-е сутки от начала лечения – у 100 % больных). Более медленное, затяжное достижение неполной клинко-эндоскопической ремиссии определялось у гиперстеников (на 21-е сутки от начала стандартной терапии – у 41,7 % детей с данным соматотипом, на 30-е сутки – у 83,3 %, и только на 45-е сутки – у 100 % пациентов). Аналогичная закономерность наблюдалась и у детей с ЯБДПК и при сочетании ЯБЖ с ЯБДПК.

Ключевые слова: язвенная болезнь, дети, конституция.

ON THE CONSTITUTIONAL FEATURES OF THE COURSE OF PEPTIC ULCER DISEASE IN CHILDREN

D.V. Kharitonov

FSFEI HE "Tula State University"

Abstract

The purpose of the study: to study some constitutional features of achieving incomplete clinical and endoscopic remission in children.

Materials and methods. We examined 174 children aged 12–17 years with PUD and/or DUD. All the examined patients underwent fibroesoph-agogastroduodenoscopy (FEGDS) upon admission, on the 12th, 21st, according to indications – on the 30th or 45th day from the start of standard etiopathogenetic therapy. All patients underwent tests to detect *helicobacter pylori* (Hp), which in 100 % of cases confirmed the presence of this infection in children. Constitutional affiliation was determined for all patients by determining the Pinier index.

Results and discussion. As it was found, asthenic children (52.9 %) suffered most often from PUD and/or DUD compared with patients with normosthenic (31.03 %) or hypersthenics (16.07 %). The achievement of incomplete clinical and endoscopic remission against the background of standard therapy was achieved most quickly in patients with PUD with asthenic type of constitution (on day 21 – in 95.8 % of asthenic patients, on day 30 – in 100 %). This was achieved somewhat more slowly in children with normosthenic somatotype (on the 21st day – in 86.7 %, on the 30th day from the start of treatment – in 100 % of patients). A slower, prolonged achievement of incomplete clinical and endoscopic remission was determined in hypersthenics (on the 21st day from the start of standard therapy – in 41.7 % of children with this somatotype, on the 30th day – in 83.3 %, and only on the 45th day – in 100 % of patients). A similar pattern was observed in children with PUD and in combination of PUD with DUD.

Key words: peptic ulcer, children, constitution.

Введение

Конституция как совокупность различных анатомических, физиологических и психологических особенностей организма человека, ребенка, детерминированная генетически, связанная с воздействием внешних факторов, во многом определяет характер

иммунобиологического реагирования индивидуума на болезнетворные факторы [1, 2].

Персональный подход к ведению детей с язвенной болезнью желудка (ЯБЖ) и/или двенадцатиперстной кишки (ЯБДПК) должен базироваться не только на учете возрастных, гендерных различий ребенка, но и учитывать принадлежность его к тому

или иному конституционному соматотипу [4, 5, 6].

В этой связи нам представляется интересным изучить некоторые конституциональные особенности достижения неполной клинко-эндоскопической ремиссии у детей с ЯБЖ и/или ЯБДПК.

Материалы и методы исследования

Нами было исследовано 174 ребенка в возрасте 12–17 лет с диагнозом язвенная болезнь желудка и/или двенадцатиперстной кишки, которые находились на стационарном лечении в ГУЗ «Тулльская детская областная клиническая больница», а также в дальнейшем наблюдавшиеся с диагнозом ЯБЖ и/или ЯБЖПК амбулаторно.

Диагноз ЯБЖ и/или ЯБДПК выставлялся на основании общеклинического, лабораторного (в том числе серологического исследования крови с целью определения IgG к *Helicobacter pylori* (Hr)), инструментального обследования (эндоскопического исследования пищевода, желудка, двенадцатиперстной кишки аппаратами «Olimpus» моделей GIF XPE, GIF XP с забором биопсийного материала из 4–5 участков слизистой желудка и двенадцатиперстной кишки с дальнейшим патогистологическим исследованием с окраской срезов гематоксилин-эозином, импрегнацией азотно-кислым серебром по Вартину-Старри, Куприянову, Кампосу, в том числе с целью выявления Hr). Всем обследованным проводился аммиачный дыхательный тест с помощью компьютеризированного индикатора ХЕЛИК®-аппарата (производитель ООО «АМА») для выявления Hr.

Фиброэзофагогастродуоденоскопия (ФЭГДС) проводилась обследованным детям при поступлении в стационар в стадии обострения ЯБЖ, через 12 суток после начала стандартной этиопатогенетической, в том числе включавшей в себя сочетание препаратов: висмута трикалия дицитрат + нифурател + амоксициллин или кларитромицин + омепразол антихеликобактерной эрадикационной терапии, и на 21-е, 30-е, иногда 45-е сутки от начала терапии.

Для установления типа конституции всем больным детям с ЯБЖ и/или ЯБДПК при поступлении в стационар определялся индекс Пинье (ИП) по методике М. В. Черноруцкого [1, 3].

Статистический анализ данных проведен с использованием программного пакета Microsoft Office 2016. Для выявления различий между независимыми выборками астеников, нормостеников и гиперстеников по исследуемым признакам проводилась статистическая обработка результатов исследования с использованием непараметрических статистических методов. Для оценки качественных переменных использовался критерий хи-квадрат для произвольных таблиц (χ^2). Для сравнения двух и более относительных показателей, характеризующих частоту определенного признака, использовали угловое преобразование Фишера (ф эмп). Статистически значимыми считали различия при $p < 0,05$.

Результаты и их обсуждение

У детей с ЯБЖ эндоскопически у 53 % пациентов выявлены множественные язвенные дефекты стенки желудка, у 47 % больных – единичные язвы. Наиболее часто множественные язвы определялись у детей с ЯБЖ с астеническим типом конституции (42,3 % от общего числа больных с множественными язвами), несколько реже – у гиперстеников (32,7 %), еще реже – у нормостеников (25 %). При ЯБДПК чаще всего – у 83,3 % от общего числа больных с данным вариантом конституции – эндоскопически определялись единичные язвы стенки двенадцатиперстной кишки. И только у 16,7 % пациентов – множественные язвенные дефекты. При сочетании ЯБЖ с ЯБДПК и у больных-астеников и у гиперстеников верифицировались исключительно множественные язвы, пациентов с единичными язвенными дефектами стенки желудка и двенадцатиперстной кишки установлено не было. Думается, это свидетельствует о том, что именно дети с астеническим типом конституции чаще пациентов с другими конституциональными соматотипами, страдающие ЯБЖ или ее сочетанием с ЯБДПК, склонны в большей степени к развитию множественных очагов ulcerogenesis в силу, вероятно, присущих астеникам особенностей функционирования и реагирования на этиопатологические факторы нервной, эндокринной, иммунной систем [1, 2, 4].

При ФЭГДС всех 174 обследованных детей в возрасте 12–17 лет только у 8,6 % пациентов были выявлены большие язвы, имеющие диаметр свыше 20 мм, примерно одинаково часто при ЯБЖ и/или ЯБДПК верифицировались средние язвы диаметром от 6 до 19 мм (48,3 % от общего числа больших) или малые язвы диаметром до 5 мм (43,1 %).

При этом большие язвы преимущественно определялись у пациентов с ЯБЖ, имеющими астенический тип конституции (80 % от всего числа детей с большими язвами), гораздо реже (20 %) у нормостеников, и ни разу – у гиперстеников. Более чем у половины больных с астеническим или нормостеническим типами конституции с ЯБЖ и/или ЯБДПК верифицировались эндоскопически средние язвы, несколько реже – малые язвенные дефекты стенки желудка или двенадцатиперстной кишки.

Среди пациентов-гиперстеников с ЯБЖ в 75 % случаев встречались малые язвы при ФЭГДС.

В результате обследования всех 174 детей в возрасте 12–17 лет с ЯБЖ и/или ЯБДПК было выяснено, что у 37,4 % больных наблюдались желудочно-кишечные кровотечения, при этом среди пациентов с данным опасным осложнением, сопровождающимся развитием постгеморрагической анемии, выражено, статистически достоверно ($\chi^2 = 6,052$, $p = 0,041$) преобладали больные с нормостеническим типом конституции (74,1 % от общего количества выборки с данным конституциональным соматотипом) по сравнению с астениками (25 %) или гиперстениками (7,1 %).

Еще одно грозное осложнение ЯБЖ и/или ЯБДПК – перфорация стенки желудка или двенадцатиперстной кишки с развитием перитонита, было статистически достоверно ($\chi^2=6,712$, $p=0,039$) установлено у 21,8 % обследованных: у каждого третьего больного с нормостеническим типом конституции (31,55 %), у каждого пятого пациента (22,83 %) с астеническим соматотипом и ни разу – у больных-гиперстеников.

Т.е. в группу риска по развитию желудочно-кишечных кровотечений, перфорации стенки желудка или двенадцатиперстной кишки у детей с ЯБЖ и/или ЯБДПК в фазе обострения относятся именно больные с нормостеническим типом конституции, минимальная вероятность возникновения данных осложнений у пациентов-гиперстеников.

Решающим инструментальным методом постановки диагноза ЯБЖ и/или ЯБДПК у обследованных 174 детей в возрасте от 12 до 17 лет было проведение всем пациентам ФЭГДС, в том числе с забором и последующим патогистологическим исследованием с помощью световой микроскопии 4–6 биоптатов из наиболее измененных участков стенки желудка и/или двенадцатиперстной кишки.

У детей с первичной выявленной ЯБЖ и/или ЯБДПК у 52,2 % больных с астеническим типом конституции выявлена желудочная локализация язвенных дефектов, реже в 1,5 раза (32,6 %) – отмечался ульцерогенез в стенке двенадцатиперстной кишки, и только у 15,2 % пациентов с данной конституциональной принадлежностью имело место сочетанное язвенное поражение и стенки желудка, и двенадцатиперстной кишки. У больных с данной патологией, принадлежащих к нормостеническому конституциональному соматотипу, примерно с такой же частотой, как и у астеников – в 55,56 % случаев имела место желудочная локализация язвенных дефектов, у 44,44 % нормостеников выявлена ЯБДПК, сочетания ЯБЖ с ЯБДПК у детей с данным конституциональным вариантом не определялось ни разу, что можно считать конституциональной особенностью именно нормостеников.

У подавляющего большинства – 85,7 % обследованных гиперстеников отмечено именно язвенное поражение стенки желудка, редко (14,3 %) наблюдалось сочетание ЯБЖ и ЯБДПК, и ни у одного пациента с данным типом конституции не была диагностирована эндоскопически ЯБДПК, что несомненно является конституциональной особенностью детей-гиперстеников.

Всем нашим 174 пациентам с НР-ассоциированными формами ЯБЖ и/или ЯБДПК после верификации диагноза проводилась комплексная стандартная терапия, включавшая в себя кроме лечебно-охранительного режима, щадящей диеты четырехкомпонентную антихеликобактериальную терапию в виде одновременного назначения сочетания следующих препаратов: висмута трикалия дицитрат + нифурател + антибиотик (амоксциллин) + ингибитор протонных помп (омепразол) согласно действовавшим клиническим рекомендациям и предложениям В. Г. Сапожникова на этот счет [4, 5]. Кроме этого в комплексную терапию обязатель-

но включалась симптоматическая терапия, в первую очередь, для купирования абдоминального синдрома, препробиотики.

Во время дальнейшего динамического стационарного, а затем амбулаторного наблюдения за больными с целью оценки эффективности проводимой стандартной терапии у всех 174 обследованных с ЯБЖ и/или ЯБДПК определялись изменения клинического объективного статуса больных, всем им проводилось ФЭГДС на 12 сутки от момента начала лечения, в дальнейшем амбулаторно повторно ФЭГДС осуществлялась пациентам на 21 сутки; тем, у кого в эти сроки не была достигнута неполная клинко-эндоскопическая ремиссия – на 30-е сутки, 45-е сутки от начала лечения, чтобы запротоколировать эндоскопически в том числе наступление у пациента неполной клинко-эндоскопической ремиссии с образованием рубца в месте бывшего язвенного дефекта. Наряду с этим всем обследованным, спустя не менее, чем 30 суток от начала стандартной терапии проводился аэротест на НР, определялся антиген НР в кале. Эти исследования подтвердили, что у 100 % пациентов максимум к 45 суткам от начала стандартной терапии эрадикация НР была достигнута.

Было установлено (Табл. 1), что среди детей с ЯБЖ статистически достоверно ($\chi^2=6,537$, $p=0,041$) на фоне проводимой комплексной стандартной терапии достигнуть неполной клинко-эндоскопической ремиссии, которая характеризуется исчезновением специфической симптоматики данного заболевания в сочетании с эндоскопической стадией рубцевания язвенных дефектов с сохраняющимися признаками гастродуоденита (Рис. 1), быстрее всего удалось у пациентов с астеническим типом конституции (на 21-е сутки от начала лечения – у 95,8 % астеников, на 30 сут-

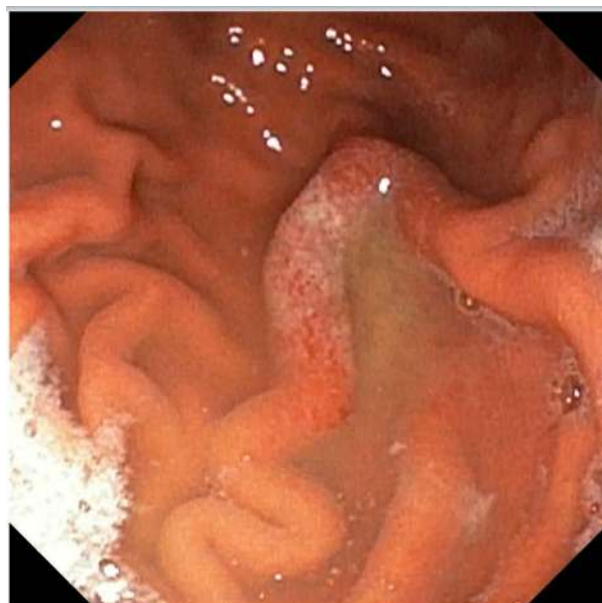


Рисунок 1. Эндоскопическая картина мальчика 16 лет с астеническим типом конституции с ЯБЖ в стадии неполной клинко-эндоскопической ремиссии, наличием рубца стенки желудка. 21-е сутки от начала стандартной терапии

Таблица 1. Динамика достижения неполной клинико-эндоскопической ремиссии у детей с язвенной болезнью желудка (ЯБЖ) и/или двенадцатиперстной кишки (ЯБДПК) в зависимости от типа конституции

Тип конституции	Астенический			Нормостенический			Гиперстенический			Всего:			χ^2	df	p		
	Количество и % больных с неполной клинико-эндоскопической ремиссией в зависимости от времени начала терапии			Количество и % больных с неполной клинико-эндоскопической ремиссией в зависимости от времени начала терапии			Количество и % больных с неполной клинико-эндоскопической ремиссией в зависимости от времени начала терапии			Общее количество и % больных с неполной клинико-эндоскопической ремиссией в зависимости от времени начала терапии							
	12 сут.	21 сут.	30 сут.	12 сут.	21 сут.	30 сут.	12 сут.	21 сут.	30 сут.	45 сут.	12 сут.	21 сут.				30 сут.	45 сут.
Варианты локализации ульцерогенеза	6 (12,5%)	46 (95,8%)	48 (100%)	4 (13,3%)	26 (86,7%)	30 (100%)	-	10 (41,7%)	20 (83,3%)	24 (100%)	10 (9,8%)	82 (80,4%)	98 (96,1%)	102 (100%)	6,531	2	0,041
	14 (46,7%)	30 (100%)	30 (100%)	8 (33,3%)	16 (66,7%)	24 (100%)	-	-	-	-	22 (40,7%)	46 (85,2%)	54 (100%)	54 (100%)	0,652	2	0,873
ЯБЖ+ЯБДПК (18 больных)	4 (28,6%)	10 (71,4%)	14 (100%)	-	-	-	-	-	4 (100%)	4 (100%)	4 (22,2%)	10 (55,6%)	18 (100%)	18 (100%)	0,972	2	0,961

χ^2 – значение критерия хи – квадрат;

df – количество степеней свободы исследуемых выборок;

p – значение уровня достоверности

ки – у 100 %), несколько медленнее – у нормостеников (на 21-е сутки – у 86,7 %, на 30-е сутки – у 100 %).

У детей с ЯБЖ с гиперстеническим вариантом конституции процесс достижения неполной клинико-эндоскопической ремиссии носил более затяжной характер (на 21-е сутки от начала лечения данный результат достигнут был только у 41,7 % гиперстеников, на 30-е сутки – у 83,3 % и у 100 % пациентов – только на 45-е сутки).

Выводы

Таким образом, проведенное нами исследование подтверждает важность учета конституциональных различий у детей в возрасте 12–17 лет с ЯБЖ и/или ЯБДПК, что позволяет более персонализировано подходить к разработке алгоритмов ведения больных с данными нозологиями с учетом выявленных групп риска.

Список литературы

1. Балко О.А., Харитонов Л.А., Сапожников В.Г. Клинико-диагностические особенности течения хронического гастродуоденита у детей в зависимости от типа конституции // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2023. № 209 М (1). С. 18–24.
2. Долгополов И.С., Рыков М.Ю. Эволюция персонализированной медицины: обзор литературы // Research'n Practical Medicine Journal. 2022. № 9 (3). С.117–128.
3. Никитюк Б.А. Соотношение общего, частного и регионального в учении о конституции человека. Новості спортивної і медичинської антропології. 1990. № 2. С.14–39.
4. Сапожников В.Г., Тарасова О.В., Харитонов Д.В. Избранные главы детской гастроэнтерологии. Монография. Под общей редакцией д.м.н., проф. В.Г. Сапожникова. Тула: Издательство Тульского государственного университета, 2023. 210 с.
5. Сапожников В.Г. Некоторые разделы детских болезней. Тула: Издательство Тульского государственного университета, 2021. С. 217–225.
6. Сапожников В.Г. Этиопатогенез хронического гастродуоденита и язвенной болезни у детей (обзор литературы) // Тенденции развития науки и образования. 2022. № 84 (2). С. 128–132.

АКТУАЛЬНЫЕ ВОПРОСЫ

АЛГОРИТМ КОНСУЛЬТИРОВАНИЯ БЕРЕМЕННЫХ ЖЕНЩИН И КОРМЯЩИХ МАТЕРЕЙ ПО ВОПРОСАМ ИНИЦИАЦИИ И ПОДДЕРЖКИ ГРУДНОГО ВСКАРМЛИВАНИЯ**А. В. Симченко¹, И. М. Крастелева¹, Н. Н. Микляева², Т. И. Солодка³, К. А. Судновская⁴**¹ГУ Республиканский научно-практический центр «Мать и дитя»²УЗ «Брестская городская детская поликлиника №3»³ГУЗ «Гомельская центральная городская детская клиническая поликлиника»⁴УЗ «Минская областная детская клиническая больница»**Резюме**

На эффективное и успешное становление лактации у матерей и ее пролонгирование влияет многовекторный комплекс факторов, включающий персонализированные характеристики кормящей, социальные характеристики семьи; показатели состояния здоровья матери и ребенка; наличие сформированной доминанты лактации; а также медицинские факторы – надлежащая практика инициации лактации; мотивирование и психологическая поддержка кормящих матерей; организационно-методические стратегии в организациях здравоохранения. В Республике Беларусь развивается практика поддержки организаций здравоохранения, достигших наибольшие успехи в продвижении принципов поддержки грудного вскармливания. Разработан алгоритм консультирования беременных женщин и кормящих матерей по вопросам инициации и поддержки грудного вскармливания, реализуемый в цепочке преемственности «женская консультация – родильный дом – детская поликлиника – детский стационар».

Ключевые слова: грудное вскармливание, поддержка матерей, лактация.

ALGORITHM FOR CONSULTING PREGNANT WOMEN AND NURSING MOTHERS ON INITIATION AND SUPPORT OF BREASTFEEDING**A. V. Simchenko¹, I. M. Krasteleva¹, N. N. Miklyaeva², T. I. Solodkaya³, K. A. Sudnovskaya⁴**¹State Institution Republican Scientific and Practical Center "Mother and Child"²Healthcare Institution "Brest City Children's Polyclinic №3"³State Healthcare Institution "Gomel Central City Children's Clinical Polyclinic"⁴Healthcare Institution "Minsk Regional Children's Clinical Hospital"**Abstract**

The effective and successful establishment of lactation and its prolongation in mothers is influenced by a multi-vector complex of factor, including personalized characteristics of the nursing mother, social characteristics of the family; indicators of health status of the mother and child; the presence of a formed lactation dominant; as well as medical factors – proper practice of lactation initiation; motivation and psychological support of nursing mothers; organizational and methodological strategies in healthcare organizations. In the Republic of Belarus, the practice of supporting healthcare organizations that have achieved the greatest success in promoting the principles of breastfeeding support is developing. An algorithm for counseling pregnant women and nursing mothers on the initiation and support of breastfeeding has been developed, implemented in the chain of succession "antenatal clinic – maternity hospital – children's clinic – children's hospital".

Key words: breastfeeding, support for mothers, lactation.

Преимущества грудного вскармливания рассматриваются с глобальных социально-экономических позиций – Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ) соотносит грудное вскармливание с восемью целями ЦУР и с позицией безусловной пользы для матери и ребенка [1, 2].

Уникальность и неповторимость состава грудного молока для каждой матери и ее ребенка неоспорима: оно постоянно меняется, адаптируясь под возрастные потребности ребенка и обеспечивая его рост, развитие и защиту от инфекционных агентов, программируя будущее здоровье. Краткосрочные и долговременные эффекты материнского молока

многочисленными исследованиями доказаны. Так, продемонстрировано влияние грудного молока на формирование микробной колонизации кишечника. Сформированная под влиянием грудного молока кишечная микробиота способствует формированию иммунитета [1, 3]. Неотъемлемая роль олигосахаридов грудного молока в формировании здорового микробиома кишечника младенца, синтез которых частично определяется материнским генотипом. Олигосахариды грудного молока действуют как пребиотики, стимулируя рост *Bifidobacterium infantis* и других штаммов полезных бактерий в кишечнике младенца [3].

Вектор исследований в области изучения грудного молока в последние годы направлен на изучение стволовых клеток. Стволовые клетки, поступающие с материнским грудным молоком в желудочно-кишечный тракт ребенка, попадают в кровоток и переносятся к различным органам и тканям, принимая участия в их развитии и функционировании. Этот феномен называется микрохимеризмом, когда генетический материал матери присутствует в организме младенца [4].

Отдельный интерес исследований представляет глобула молочного жира. Доказано, что антимикробные пептиды и поверхностные углеводные фрагменты в окружении глобулы играют ведущую роль в формировании микробных популяций кишечника, обеспечивающих иммунный и противовоспалительный ответ. Высокое содержание молочного жира ассоциировано с программированием высокого когнитивного развития [5].

Важным фактором программирования, оказывающим влияние на экспрессию генов, является микроРНК. Установлено более 1 400 разнообразных микроРНК, которые определяют работу многих физиологических процессов в организме и определяют развитие младенца [6].

Многочисленными исследованиями изучены эффекты влияния грудного вскармливания на состояние здоровья детей раннего возраста. Оценивалось влияние длительности грудного вскармливания на распространенность инфекционных заболеваний, частоту аллергических заболеваний, физическое развитие и здоровье зубов, уровень артериального давления, показатели общего холестерина крови, наличие избыточной массы тела и ожирения, а также сахарного диабета 2-го типа среди детей, подростков и взрослого населения. Установлен профилактический эффект грудного вскармливания в отношении сахарного диабета 1-го типа. Отдельные исследования посвящены изучению влияния грудного вскармливания на интеллектуальное развитие доношенных и недоношенных младенцев, детей раннего возраста и подростков [7–9].

Отдельные исследования в области изучения грудного вскармливания направлены на оценку влияния лактации на здоровье женщины. Установлены положительные эффекты на рак молочной железы и яичников, сахарный диабет 2-го типа и остеопороз. Также установлено профилактическое влияние лактации на послеродовую депрессию матерей и восстановление веса после родов [10, 11, 12].

Сектор здравоохранения играет ведущую роль в охране и поддержке грудного вскармливания. Организационные мероприятия включают в себя разработку и утверждение плана действий поддержки грудного вскармливания в организации здравоохранения, оказывающей помощь матерям и детям, выполнение положений Международного Свода правил маркетинга заменителей грудного молока, обучение медицинского персонала и осуществление внутреннего мониторинга показателей грудного вскармли-

вания. Клинические процедуры – антенатальная подготовка беременных женщин и мотивирование будущих матерей на естественное вскармливание, раннее прикладывание к груди, помощь матерям в кормлении грудью, совместное пребывание матери и ребенка, кормление здорового новорожденного по его требованию, исключительно грудное вскармливание с рождения и до выписки, информирование матерей о рисках использования бутылочек, сосок и пустышек, а также помощь матерям после выписки из акушерского стационара [13].

В Республике Беларусь отмечается значительное увеличение доли детей, находящихся на грудном вскармливании, в регионах, где при поддержке местной администрации активно внедряются принципы Инициативы «Больница, доброжелательного отношения к ребенку» в организациях родовспоможения и детства. В 2023 году в нашей стране 31 учреждение, оказывающее помощь матерям и детям, подтвердили статус «Больница, доброжелательная ребенку»; в 2024 году еще 14 организаций подали заявки на соответствие статусу и успешно его подтвердили.

Поддержка грудного вскармливания осуществляется медицинскими работниками организаций здравоохранения, оказывающих помощь матерям и детям.

Данная деятельность включает разъяснение преимуществ грудного вскармливания, консультирование по его налаживанию и поддержке в соответствии с принципами:

- обеспечение максимально раннего и непрерывного контакта «кожа-к-коже» матери с ребенком как можно быстрее от момента рождения (при наличии возможности);
- помощь матерям в начале грудного вскармливания как можно раньше после родов, предпочтительно в течение первого часа;
- консультирование матерей по становлению и поддержке грудного вскармливания, преодолению трудностей, которые могут возникнуть при грудном вскармливании;
- обучение матерей сцеживанию грудного молока как способу поддержания лактации, если они временно разлучены со своими грудными детьми;
- обеспечение круглосуточного совместного пребывания матери и ребенка (при отсутствии медицинских показаний для оказания специализированной медицинской помощи ребенку или матери);
- поддержка матерей в кормлении по требованию;
- информирование матерей о докорме и допаивании ребенка только по медицинским показаниям по назначению медицинского работника;
- поддерживать матерей в умении распознавать потребности ребенка (готовность к кормлению, потребность к близости, неудобство);
- для недоношенных новорожденных, которые не могут получать питание напрямую из груди, может быть полезна непитательная оральная и сосательная стимуляция до начала грудного вскармливания;

- если возникает необходимость в докорме по медицинским показаниям у доношенных младенцев, то во время пребывания в организации здравоохранения для этого могут использоваться чашка, ложка, бутылка для кормления с соской;

- при введении докорма недоношенным младенцам предпочтительнее использование чашки или ложки – при организации выхаживания в кровати, при выхаживании в кувезе – предпочтительнее использовать бутылочку для кормления;

- в организации здравоохранения должен быть разработан четкий план действий реализации инициативы в отношении грудного вскармливания, который необходимо регулярно доводить до сведения персонала и родителей;

- медицинский персонал, который имеет отношение к питанию детей, в том числе и поддержке грудного вскармливания, должен иметь достаточные знания, умения и навыки для поддержки женщин в вопросах грудного вскармливания;

- на этапе женской консультации необходимо доведение информации о преимуществах и организации грудного вскармливания беременным женщинам и членами их семей;

- в рамках работы по защите, пропаганде и поддержке грудного вскармливания работа учреждений должна быть спланирована и скоординирована так, чтобы и после выписки родители и дети имели возможность получить постоянную поддержку и надлежащую помощь по грудному вскармливанию.

При достижении организацией здравоохранения, оказывающей помощь матерям и детям, значительных успехов по вопросам поддержки грудного вскармливания она признается соответствующей статусу «Больница, доброжелательная ребенку».

Мониторинговым информационно-методическим отделением детского здоровья ГУ «Республиканского научно-практического центра «Мать и дитя», в зоны ответственности которого входит реализация мероприятий по поддержке грудного вскармливания, разработан алгоритм консультирования беременных женщин, рожениц и родильниц и кормящих матерей по вопросам инициации и поддержки грудного вскармливания.

Алгоритм включает в себя реализацию следующих шагов.

1. Консультирование по вопросам, связанным с грудным вскармливанием, осуществляется во всех без исключения организациях здравоохранения, оказывающих помощь матерям и детям. Беременным женщинам и матерям предоставляется объективная информация, имеющая доказательную базу, с целью укрепления уверенности матери в необходимости грудного вскармливания для ее здоровья и здоровья ребенка.

2. Консультирование беременной женщины по вопросам грудного вскармливания является одной из основных задач женской консультации. Информация по поддержке грудного вскармливания полностью или частями предоставляется беременной

женщине во время каждого ее визита в женскую консультацию.

Информация, предоставляемая женщине, должна содержать следующие сведения:

- грудное вскармливание – неотъемлемая часть репродуктивного цикла женщины, безальтернативный, рациональный и безопасный способ обеспечения нутритивных потребностей младенцев;

- преимущества грудного вскармливания для матери и ребенка;

- кормление грудью способствует формированию глубокого эмоционального единства матери и ребенка;

- важность первого раннего прикладывания ребенка к груди сразу же после родов, что будет способствовать становлению лактации;

- сообщать о невозможности грудного вскармливания следует только в том случае, если имеются доказательные данные о таких противопоказаниях (инфицирование ВИЧ, Т-лимфотропным вирусом человека 1-2-го типа, бруцеллезом; лечение матери цитостатическими и радиоактивными препаратами);

- заболевания матери, вследствие которых временно необходимо принимать лекарственные препараты не рекомендуемые при кормлении грудью, не являются абсолютным противопоказанием для вскармливания грудным молоком. В этих случаях грудное вскармливание прекращается только на время лечения, и создаются условия для сохранения лактации (сцеживания в режиме кормлений).

3. Консультирование родильниц по вопросам грудного вскармливания осуществляется в родвом отделении организаций здравоохранения, оказывающих помощь по родовспоможению, сразу после рождения ребенка. Помощь женщинам после родов включает мероприятия по инициации и стимуляции лактации, психологическую поддержку с учетом эмоционального состояния женщины после родов.

Мероприятия по инициации и стимуляции лактации сразу после родов включают обеспечение контакта матери и ребенка «кожа к коже» длительностью не менее 1 часа; обеспечение получения ребенком первых капель молозива в первые часы жизни; совместное пребывание матери и ребенка в послеродовом периоде; оказание помощи с первым прикладыванием ребенка к груди. При рождении ребенка, которому требуется оказание реанимационной помощи и лечебных мероприятий, первые капли молозива собирают в шприц и закладывают за щеку ребенка, независимо от его состояния.

Индивидуальное консультирование матерей по вопросам грудного вскармливания представляет собой профессиональную форму межличностной коммуникации между медицинским работником и пациентом и способствует формированию максимальной степени приверженности женщин следованию и выполнению рекомендаций специалистов. В послеродовом перио-

де матерям разъясняется важность свободного режима вскармливания новорожденного; дается доступная информация о процессе лактации, об основных особенностях физиологии периода новорожденности; оказывается психологическая и мотивирующая поддержка (одна из задач консультирования матери по вопросам грудного вскармливания – обучение методам целенаправленной релаксации, что положительно влияет на лактацию).

Признаками достаточного питания являются стабильная ежедневная прибавка массы тела, адекватный диурез. Контрольное взвешивание целесообразно только для оценки способности ребенка эффективно сосать молоко и для определения необходимости докорма из бутылочки сцеженным грудным молоком или заменителями грудного молока. При свободном, исключительно грудном вскармливании, контрольные взвешивания проводить не рекомендуется.

При совместном пребывании матери и ребенка и нормальном течении послеродового периода сцеживание молока не рекомендуется, так как не является рутинной процедурой. Вопрос о сцеживании решается индивидуально во всех случаях, когда ребенок и мать временно отделены друг от друга по состоянию здоровья.

В палате совместного пребывания категорически не рекомендуется совместный сон матери с ребенком в одной постели, несмотря на то, что совместный сон облегчает становление и сам процесс грудного вскармливания. Следует рекомендовать совместный сон в одной палате (ребенок спит в кроватке рядом с кроватью матери), что облегчает кормление грудью и снижает вероятность синдрома внезапной младенческой смерти.

При рождении недоношенного ребенка действия медицинского персонала включают мероприятия по инициации и сохранению лактации до момента, когда ребенок сможет самостоятельно получать питание у груди. Мероприятия по сохранению лактации включают: психологическую поддержку матери, обеспечение частого контакта матери с ребенком, индивидуальное консультирование матери в вопросах поддержки лактации, информирование матери о преимуществах вскармливания ребенка нативным молоком и необходимости сцеживания в первые сутки после родов. Успешность лактации у матерей, чьи дети временно отделены от них и находятся в отделении интенсивной терапии, определяется ранним началом (в течение первых 6 часов после родов) и регулярностью сцеживаний, возможностью доступа матери к ребенку, предоставлением матери исчерпывающей информации о состоянии ребенка, обеспечением матери возможности ухода за ребенком, использованием метода «кенгуру» при помощи медицинского персонала.

Перед выпиской матери и ребенка под наблюдение организации здравоохранения, оказывающей амбулаторно-поликлиническую помощь детям по месту жительства, проводится информирование

женщины о том, где возможно получить помощь и поддержку по вопросам грудного вскармливания с указанием телефонов групп поддержки грудного вскармливания.

4. Организации здравоохранения, оказывающие амбулаторно-поликлиническую помощь детям, проводятся регулярное обучение всего медицинского персонала по вопросам консультирования матерей с целью поддержки и пролонгации лактации.

Обучение беременных женщин осуществляется посредством групповых занятий и индивидуальных бесед, в т. ч. на дородовых патронажах участковыми врачами-педиатрами.

Участковая служба осуществляет консультирование кормящих матерей по вопросам обучения технике кормления грудью и сохранения лактации, сохранения исключительно грудного вскармливания в течение первых 6 месяцев жизни и продолжения грудного вскармливания до 2-х лет и более, кормления по требованию, исключения средств, имитирующих грудь.

Особое внимание уделяется работе с семьей: проводится убедительная квалифицированная информация о преимуществах грудного вскармливания и его положительном влиянии на физическое, когнитивное, психоэмоциональное развитие ребенка, аргументируется, что материнское молоко обеспечивает лучшее начало жизни, программируя здоровье ребенка на долгие годы вперед.

Участковая служба осуществляет контроль вскармливания детей первого года жизни в домашних условиях; контроль и обоснованность перевода детей на смешанное и искусственное вскармливание; контроль своевременного проведения профилактики и лечения гипогалактии; осуществляет анализ причин возникновения гипогалактии.

Ведущее значение имеет работа группы поддержки из числа лиц персонала поликлиники и матерей, имеющих успешный длительный опыт грудного вскармливания.

В случае нахождения пары мать и ребенок в детском стационаре создаются условия совместного пребывания матери и ребенка для возможности непрерывного грудного вскармливания или, в случае временного отделения ребенка от матери с учетом тяжести состояния, должны быть обеспечены условия для передачи ребенку сцеженного грудного молока.

Заключение

Внедрение медико-организационной модели поддержки грудного вскармливания на всех уровнях в аспекте «женская поликлиника-родильный стационар-детская поликлиника-детский стационар» имеет прогрессивный эффект по отношению увеличения числа детей, получающих грудное вскармливание, и в тренде улучшения здоровья детей раннего возраста. Развитие системы пропаганды, поощрения и поддержки грудного вскармливания является высокоэффектив-

ной, экономически выгодной стратегией, требующей дальнейшего всестороннего развития.

Список литературы

1. Аболян, Л.В. Охрана и поддержка грудного вскармливания для достижения целей устойчивого развития. Аналитический обзор / Л.В. Аболян [и др.] // Социальные аспекты здоровья населения [сетевое издание] – 2020. – № 66 (6). – С.10. <http://vestnik.mednet.ru/content/view/1219/30/lang,ru/>. DOI: 10.21045/2071-5021-2020-66-6-10.
2. Implementation guidance: protecting, promoting and supporting breastfeeding in facilities providing maternity and newborn services – the revised Baby-friendly Hospital Initiative. Geneva: World Health Organization; 2018.
3. Davis, E.C. Gut microbiome and breast-feeding: Implications for early immune development. / E.C. Davis [et al.] // J. Allergy Clin. Immunol. – 2022. – № 150 (3). – P. 523–534. doi: 10.1016/j.jaci.2022.07.014. PMID: 36075638; PMCID: PMC9463492.
4. Bardanzellu, F. Human Breast Milk: Bioactive Components, from Stem Cells to Health Outcomes. / F. Bardanzellu, D.G. Peroni, V. Fanos // Curr. Nutr. Rep. – 2020. – № 9 (1). – P. 1–13. doi: 10.1007/s13668-020-00303-7. PMID: 31927722.
5. Wooding, F.B.P. Milk fat globule membrane: formation and transformation. / F.B.P. Wooding, M. Kinoshita // J. Dairy Res. – 2023. – № 90 (4). – P. 367–375. doi: 10.1017/S0022029923000742. Epub 2024 Jan 16. PMID: 38226400.
6. Gialeli, G. Potential Epigenetic Effects of Human Milk on Infants' Neurodevelopment. / G. Gialeli [et al.] // Nutrients. – 2023. – № 15 (16). – P. 3614. doi: 10.3390/nu15163614. PMID: 37630804; PMCID: PMC10460013.
7. Binns, C. The Long-Term Public Health Benefits of Breastfeeding. / C. Binns, M. Lee, W.Y. Low // Asia Pac. J. Public Health. – 2016. – № 28 (1). – P. 7–14. doi: 10.1177/1010539515624964. PMID: 26792873.
8. Rollins, N.C. Lancet Breastfeeding Series Group. Why invest, and what it will take to improve breastfeeding practices? / N.C. Rollins [et al.] // Lancet. – 2016. – № 387 (10017). – P. 491–504. doi: 10.1016/S0140-6736(15)01044-2. PMID: 26869576.
9. Horta, B.L. Breastfeeding and neurodevelopmental outcomes. / B.L. Horta, B.A. de Sousa, C.L. de Mola // Curr. Opin. Clin. Nutr. Metab. Care. – 2018. – № 21 (3). – P. 174–178. doi: 10.1097/MCO.0000000000000453. PMID: 29389723.
10. Koletzko, B. Early Nutrition Project Systematic Review Group. Nutrition During Pregnancy, Lactation and Early Childhood and its Implications for Maternal and Long-Term Child Health: The Early Nutrition Project Recommendations. neurodevelopmental / B. Koletzko, [et al.] // Ann. Nutr. Metab. – 2019. – № 74 (2). – P. 93–106. doi: 10.1159/000496471. Epub 2019 Jan 23. PMID: 30673669; PMCID: PMC6397768.
11. Del Ciampo, L.A. Breastfeeding and the Benefits of Lactation for Women's Health. / L.A. Del Ciampo, I.R.L. Del Ciampo // Rev. Bras. Ginecol. Obstet. – 2018. – № 40 (6). – P. 354–359. doi: 10.1055/s-0038-1657766. Epub 2018 Jul 6. PMID: 29980160; PMCID: PMC10798271.
12. Mercan, Y. Association between postpartum depression level, social support level and breastfeeding attitude and breastfeeding self-efficacy in early postpartum women. / Y. Mercan, K. Tari Selcuk // PLoS One. – 2021. – № 16 (4). e0249538. doi: 10.1371/journal.pone.0249538. PMID: 33798229; PMCID: PMC8018654.
13. Добрынина, О.Д. Факторы, влияющие на успешную и продолжительную лактацию: накопленный опыт и возможные перспективы / О.Д. Добрынина, А.А. Тепляков // Вестник СурГУ. Медицина. – 2024. – Т. 17, – № 1. – С. 8–20. DOI 10.35266/2949-3447-2024-1-1.

ПРАВИЛА ДЛЯ АВТОРОВ

Журнал «Охрана материнства и детства» включен в Перечень научных изданий Республики Беларусь и Российской Федерации для опубликования результатов диссертационных исследований по медицинской отрасли науки.

Журнал публикует:

- Оригинальные исследования.
- Лекции.
- Обзоры.
- Актуальные вопросы.
- Опыт применения.
- Случаи из практики.

Требования к рукописи

Рукопись статьи принимается вместе с сопроводительным письмом и направлением от учреждения, в котором выполнялась работа (в электронном виде).

Статья должна:

1. Соответствовать профилю журнала и отражать результаты теоретических и/или экспериментальных исследований авторов.

2. Проверку на оригинальность рукописи редакторы журнала будут осуществлять с применением системы «Антиплагиат». К публикации принимаются рукописи имеющие 70 и более процентов оригинальности.

3. Оформлена по нижеизложенным требованиям.

Направление в редакцию ранее опубликованных или принятых к печати в других изданиях работ не допускается. В случае обнаружения одновременной подачи рукописи в несколько изданий опубликованная статья будет ретрагирована (отозвана из печати).

Правила оформления рукописи

Статья должна быть тщательно отредактирована и выверена.

Объем полноразмерной оригинальной статьи должен составлять не менее 14 000 печатных знаков, включая пробелы между словами, знаки препинания, цифры и другие.

При подготовке текста статьи на компьютере необходимо использовать программу Microsoft Word. Размеры полей: сверху, снизу, слева, справа – 2 см. Рукопись печатается через двойной интервал с выделенными жирным заголовками и подзаголовками. Все страницы, начиная с титульной, должны быть последовательно пронумерованы.

В статье следует применять только общепринятые символы и сокращения. При необходимости их использования аббревиатуру в тексте необходимо расшифровывать при первом упоминании (это относится также и к резюме). Сокращения в названии можно использовать только в тех случаях, когда это абсолютно необходимо. Все величины выражаются в единицах Международной Системы (СИ). Применяются только международные непатентованные названия лекарственных средств.

Структура рукописи

Рукопись статьи должна включать следующие части:

1. Титульный раздел.
2. Структурированное резюме и ключевые слова на русском и английском языках.
3. Введение.
4. Материалы и методы (для оригинальных исследований).
5. Результаты (для оригинальных исследований).

6. Заключение.
7. Литература.
8. Рисунки и таблицы.
9. Дату поступления статьи в редакцию печатного издания.

1. Титульный раздел должен содержать:

• Название статьи – должно быть максимально кратким, информативным и точно определять содержание статьи.

• Фамилию и инициалы автора (авторов) – при написании авторов статьи фамилию следует указывать после инициалов имени и отчества.

• Официальное название учреждений, в которых выполнялась работа.

• Сведения об авторах – указываются полностью фамилии, имена, отчества авторов, ученые степени и звания, должности, место работы (название учреждения, кафедры, отдела), ORCID (если есть). Все лица, обозначенные как авторы, должны соответствовать критериям этого понятия (см. рекомендации ICJME).

• Адрес для корреспонденции – приводятся рабочий почтовый адрес места работы или домашний адрес, телефоны, электронный адрес того автора, с кем следует вести редакционную переписку. Адрес для корреспонденции публикуется вместе со статьей.

• Благодарности – авторы могут выразить благодарности людям или организациям, способствовавшим публикации рукописи в журнале, но не являющимся ее авторами (научное руководство или консультация, критический анализ исследования, сбор данных, финансирование, техническое и лингвистическое редактирование, предоставление пациентов для участия в исследовании и их лечение, предоставленные данные, в том числе рисунки и пр.). Хорошим тоном считается выражение благодарности анонимным рецензентам.

• Информацию об источнике поддержки в виде грантов, оборудования, лекарственных препаратов – указывается источник финансирования как научной работы, так и процесса публикации статьи (фонд, коммерческая или государственная организация, частное лицо и др.).

• Наличие/отсутствие конфликта интересов. Наиболее частая причина возникновения конфликта интересов – финансовые отношения. Возможны и другие причины: личные отношения, научное соперничество.

• Количество рисунков и таблиц. Если количество рисунков и таблиц не указано на титульной странице, редакции и рецензентам бывает трудно определить, все ли рисунки и таблицы, которые должны сопровождать рукопись, были в нее включены.

2. Структурированное резюме оригинальной научной статьи должно точно отражать содержание статьи и быть пригодным для опубликования отдельно от нее, содержать ключевые слова, позволяющие индексировать данную статью.

Резюме должно включать разделы «Цель», «Материалы и методы», «Результаты», «Заключение», «Ключевые слова» (не менее 6) и «Источники финансирования» и быть представленным на двух языках: русском и английском. Объем резюме должен составлять около 200–250 слов.

Резюме других видов статей (краткие сообщения, обзоры, случаи из практики) не структурируется, объем его должен составлять не менее 100–150 слов.

3. В разделе «Введение» статьи описывается состояние изучаемой проблемы и ее актуальность. Указывается цель исследования либо гипотеза, проверяемая исследо-

ванием или наблюдением и, если необходимо, указывается ее связь с важными научными и практическими направлениями. 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.

4. Раздел «Материалы и методы» должен содержать детальную характеристику объектов исследований, описание использованных методов, оборудования, диагностических и лечебных технологий. На методики исследований должны быть представлены ссылки. При описании экспериментов, проводившихся на людях, авторы должны указать, соответствовала ли процедура этическим стандартам локального и национального комитета, отвечающего за эксперименты на людях, а также требованиям Хельсинкской Декларации Всемирной медицинской ассоциации. При описании экспериментов на животных авторы должны указать, действовали ли они в соответствии с локальными и национальными требованиями к использованию и обращению с лабораторными животными.

5. Раздел «Результаты» должен подробно освещать содержание исследований и их результаты, которые следует отражать, максимально используя рисунки и таблицы. Важно, чтобы проиллюстрированная информация не дублировала уже приведенную в тексте. При необходимости раздел может делиться на подразделы (с разъяснительными заголовками). Формулы, уравнения и сноски, встречающиеся в статье, должны быть пронумерованы в соответствии с порядком цитирования в тексте.

6. Раздел «Заключение». Должны быть четко сформулированы выводы, и в сжатом виде отражены основные полученные результаты с указанием их новизны, преимуществ и возможностей применения. Выводы необходимо сопоставить с целями исследования.

7. Раздел «Литература» оформляется в соответствии с ГОСТом – 7.1-2003. Ссылки нумеруются согласно порядку цитирования в тексте. Порядковые номера ссылок должны быть написаны внутри квадратных скобок, например: [1,2]. В оригинальных статьях желатель-

но цитировать не более 15 источников, в обзорах литературы – не более 50. Желательно цитировать источники, опубликованные в течение последних 5–7 лет. В статье не допускаются ссылки на авторефераты диссертационных работ или сами диссертации, т.к. они являются рукописями. Ссылки на тезисы и статьи в малотиражных региональных сборниках можно использовать только при крайней необходимости. Авторы несут полную ответственность за точность и полноту всех ссылок, за точность цитирования первоисточников.

8. Таблицы, иллюстрации и рисунки должны быть набраны в отдельном файле, через один интервал, иметь название и подстрочные примечания (если необходимо). Убедитесь, что каждая таблица и рисунок процитированы в тексте. В названиях таблиц и рисунков не должно быть сокращений. Непосредственно в таблицах (в заголовках строк или столбцов) или в их названии указывается, какие статистические показатели приводятся. Формат рисунка может быть TIFF, JPEG, CDR; разрешение не менее 300 dpi. Диаграммы, выполненные в приложении MS Excel, необходимо представлять в формате xls, что позволит провести их допечатную подготовку. Диаграммы печатаются при помощи монохромной печати, поэтому при их оформлении предпочтительно использовать узорную заливку объектов и различный характер линий.

- 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 (44)

Зарегистрирован в Госкомпечати 25.03.2009 г., № 119

Подписано в печать _____ Формат 62х84^{1/8}

Бумага типографская № 2, компьютерный набор

Усл. печатных листов _____

Тираж _____ экз.

Заказ № _____

Издательство Витебского государственного медицинского университета

210023, г. Витебск, пр-т Фрунзе, 27

ЛП № 02330/453 от 30.12.13.