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

Охрана материнства и детства

Рецензируемый научно-практический медицинский журнал

№ 1 (45)

2025 г.

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

Охрана материнства и детства

Рецензируемый научно-практический медицинский журнал
№1 (45)

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

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

Приглашаем к сотрудничеству спонсоров и рекламодателей.

Девиз нашего журнала «Здоровая мать – здоровый ребенок».

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

Наш расчетный счет:

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

УО «Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет»

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

Адрес редакции:

210602, г. Витебск, пр-т Фрунзе, 27

УО «Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет»

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

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

Рецензируемое издание.

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

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

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

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

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

© Издательство Витебского государственного медицинского университета, 2017

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

Maternity and child welfare

Peer-reviewed scientific and practical medical journal

№1 (45)

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», Витебск, Республика Беларусь (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", Vitebsk, the Republic of Belarus (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. Клинико-анамнестические особенности пациентов раннего репродуктивного возраста с доброкачественными опухолями яичников
Л.Ф. Можейко, Ю.А. Соболева, С.В. Жуковская
(Республика Беларусь)
11. Эффективность применения профилактического вагинального серкляжа у пациентов с индивидуальными факторами риска истмико-цервикальной недостаточности
Е.А. Мицкевич
(Республика Беларусь)
17. Прогностические возможности маркеров прелиминарного воспаления при индукции родов
М.Л. Тесакова
(Республика Беларусь)
22. Клиническая характеристика микоплазменных пневмоний у детей
В.А. Матвеев, О.А. Дубовец, Т.М. Рябова, В.В. Шевцова
(Республика Беларусь)
28. Определение вероятности развития преждевременных родов у женщин с внутрипеченочным холестазом беременных
Я.И. Бик-Мухаметова, Т.Н. Захаренкова, В.Н. Калачев, Ю.Д. Каплан
(Республика Беларусь)
32. Гормональный профиль женщин с аденомиозом
М.А. Павловская, Л.В. Гутикова, Ю.В. Кухарчик, В.Р. Шулика
(Республика Беларусь)
35. Состояние здоровья недоношенных новорожденных, рожденных в условиях гипоксии как универсального повреждающего фактора
В.Е. Потапова
(Республика Беларусь)
39. Возраст родов: современные тенденции
М. Л. Тесакова, Л. М. Небышинец, А. Н. Кручинская, М.А. Терехович
(Республика Беларусь)

КЛИНИЧЕСКИЕ ЛЕКЦИИ И ЛИТЕРАТУРНЫЕ ОБЗОРЫ

44. Ожирение и кишечная микробиота
Е.Г. Косенкова, Е.Г. Асирян
(Республика Беларусь)
48. Методы диагностики гипоксически-ишемического поражения ЦНС у новорожденных
Е.А. Грищенко, Е.Г. Косенкова, Е.Г. Асирян
(Республика Беларусь)
53. Транскриптомная активность полиморфизмов генов про- и противовоспалительных цитокинов у беременных
М.П. Грищук, О.В. Лысенко, С.В. Никитин
(Российская Федерация, Республика Беларусь)

58. Использование международной классификации функционирования (МКФ-ДП) для оценки нейроразвития у недоношенных детей
А.В. Симченко
(Республика Беларусь)

АКТУАЛЬНЫЕ ВОПРОСЫ

65. Об изменении постановления Министерства здравоохранения Республики Беларусь от 19 февраля 2018 г. № 17
(Республика Беларусь)
69. Новый взгляд на патогенетические механизмы формирования пищевой аллергии у детей грудного возраста с позиции состояния кишечного барьера и микробиоты кишечника
О.С. Зуева, И.О. Стома, Н.Н. Зуев
(Республика Беларусь)
76. Терапевтическое воздействие вальпроевой кислоты: клинический случай манифестирования *spina bifida* у плода беременной с эпилепсией
С.А. Васильев, Т.Ю. Юркевич, И.И. Зайцев, С.А. Виктор, Р.Н. Демидова, Т.Ч. Капора, Н.А. Дармоян
(Республика Беларусь)

СЛУЧАЙ ИЗ ПРАКТИКИ

81. Случай токсоплазмоза у новорожденного ребенка
Л.Н. Журавлёва, Я.В. Свиридо, Н.З. Свиридо
(Республика Беларусь)
86. Струма яичника с перитонеальным струмозом как интраоперационная находка при кесаревом сечении: описание клинического случая
Е.П. Ганчар, В.Л. Зверко, Е.А. Новосад, С.Н. Кутас
(Республика Беларусь)
94. Случай тромбоза венозных синусов головного мозга у новорожденного ребенка
Л.Н. Журавлёва, Г.К. Баркун, В.Е. Потапова, Т.М. Рябова, Д.Н. Лоллини, Е.Л. Жакова
(Республика Беларусь)
98. «Острый живот» при доношенной беременности вследствие перекрута придатков матки
Л. М. Небышинец, М. Л. Тесакова, А. Н. Кручинская, М.А. Терехович, С. А. Пантелеева
(Республика Беларусь)
102. Генерализованная менингококковая инфекция у детей
Е.Г. Асирян, А.А. Мисюкевич, Т.А. Барилко, Н.А. Скаскевич, Е.Г. Косенкова
(Республика Беларусь)

ПРАВИЛА ДЛЯ АВТОРОВ

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

КЛИНИКО-АНАМНЕСТИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ ПАЦИЕНТОВ РАННЕГО РЕПРОДУКТИВНОГО ВОЗРАСТА С ДОБРОКАЧЕСТВЕННЫМИ ОПУХОЛЯМИ ЯИЧНИКОВ**Л.Ф. Можейко, Ю.А. Соболева, С.В. Жуковская**

УО «Белорусский государственный медицинский университет»

Реферат

Анализ клинико-анамнестических особенностей у женщин с доброкачественными опухолями яичников выявил, что генитальный эндометриоз и спаечный процесс органов малого таза достоверно чаще встречается у пациентов с повышенным уровнем онкомаркера СА-125. Также в результате анализа результатов патоморфологического исследования установлено, что при высоких уровнях онкомаркера СА-125 статистически значимо чаще встречаются эндометриомы и пограничные серозные опухоли. Установлен высокий процент пациентов с отсутствием беременностей в анамнезе у пациентов раннего репродуктивного возраста с доброкачественными опухолями яичников.

Ключевые слова: доброкачественные опухоли яичников, онкомаркер СА-125, бесплодие, патоморфологическое исследование.

CLINICAL AND ANAMNESTIC FEATURES OF PATIENTS OF EARLY REPRODUCTIVE AGE WITH BENIGN OVARIAN TUMORS**L.F. Mozheyko, Y.A. Soboleva, S.V. Zhukovskaya**

Educational Institution "Belarusian State Medical University"

Abstract

An analysis of the clinical-anamnestic features in women with benign ovary tumors revealed that the genital endometriosis and the adhesive process of the pelvic organs are significantly more often found in patients with an increased level of the CA-125 oncomarker. Also, as a result of the analysis of the results of the pathomorphological study, it was found that at high levels of the CA-125 tumor marker, endometriomas and border serous tumors are statistically significantly. A more common high percentage of patients with a lack of pregnancies in the history of early reproductive age with benign ovary tumors has been established.

Key words: benign ovarian tumors, tumor marker CA-125, infertility, pathomorphological examination.

Введение

Доброкачественные и пограничные новообразования яичников, наиболее часто встречающиеся у женщин раннего репродуктивного возраста, – это одна из основных причин, оказывающих негативное влияние на овариальный резерв [1, 2]. Лапароскопическая цистэктомия является «золотым стандартом» хирургического лечения доброкачественных новообразований яичников, однако результаты современных исследований демонстрируют, что фертильность может быть существенно нарушена в результате лапароскопического вмешательства [3, 4] за счет снижения овариального резерва, нередко до развития преждевременной овариальной недостаточности [5, 6]. Также в ряде случаев наличие доброкачественных либо пограничных новообразований яичников ассоциировано со снижением фертильности вплоть до развития бесплодия, что важно в данной возрастной когорте, так как именно женщины раннего репродуктивного возраста обеспечивают демографический потенциал страны.

Маркеры опухолевого роста могут использоваться отдельно либо в сочетании с современными методами визуализации (ультразвуковое исследование, компьютерная томография и др.) с целью дифференциальной диагностики доброкачественных и злокачественных новообразований, при этом трансмембранный гликопротеин СА-125 является наиболее распространенным онкомаркером в современной клинической практике: чувствительность данного показателя составляет 61–90 %, в то время как специфичность варьирует в пределах 71–93 % [4].

В связи с тем, что опухоли и опухолевидные образования яичников у женщин раннего репродуктивного возраста характеризуются высокой распространенностью, очевидна актуальность всестороннего изучения данной проблемы.

Резюме

Анализ клинико-анамнестических особенностей у женщин с доброкачественными опухолями яични-

ков выявил, что генитальный эндометриоз и спаечный процесс органов малого таза достоверно чаще встречаются у пациентов с повышенным уровнем онкомаркера СА-125. Также в результате анализа результатов патоморфологического исследования установлено, что при высоких уровнях онкомаркера СА-125 статистически значимо чаще встречаются эндометриомы и пограничные серозные опухоли. Установлен высокий процент пациентов с отсутствием беременностей в анамнезе у женщин раннего репродуктивного возраста с доброкачественными опухолями яичников.

Цель исследования

Выявить клиничко-анамнестические маркеры развития доброкачественных опухолей яичников у женщин раннего репродуктивного возраста, определить наиболее часто встречающийся морфологический тип новообразования при повышенном уровне онкомаркера СА-125.

Материалы и методы

На клинической базе кафедры акушерства и гинекологии с курсом повышения квалификации и переподготовки УО «Белорусский государственный медицинский университет» в 2024 г. проведено одномоментное ретроспективное исследование, в которое были включены 90 женщин в возрасте от 18 до 35 лет с доброкачественными опухолями и опухолевидными образованиями яичников. Исследуемая выборка разделена на 2 группы на основании уровня онкомаркера СА-125 до хирургического лечения: группа 1 (n=70) – пациенты, у которых концентрация СА-125 не превышала пороговых норм референсных значений (35 МЕ/мл), группа 2 (n=20) – женщины, у которых наблюдалось повышение СА-125 более 35 МЕ/мл.

Критериями включения в исследование явились: возраст от 18 до 35 лет; гистологически верифицированный диагноз «Доброкачественные опухоли яичника» (D27), «Другие и неуточненные кисты яичника» (N83.2).

Критерии исключения из исследования: отказ в любой форме (устной или письменной) от добровольного информированного согласия; возраст менее 18 или более 35 полных лет; наличие злокачественных новообразований любой локализации в анамнезе, либо на момент включения в исследование; беременность на момент включения или в ходе исследования.

Для статистической обработки полученных данных использовали персональную ЭВМ со следующим программным обеспечением: MS Office 365, лицензионная версия DataTab Software, лицензионный пакет программы MedCalc.

Перед проведением сравнительного анализа количественных данных в исследуемых группах определяли вид распределения данных: проверка на соответствие закону распределения была проведе-

на с помощью критериев Колмогорова–Смирнова и Шапиро–Уилка с поправкой Лилиефорса.

Поскольку при использовании критерия нормальности Шапиро–Уилка $p < 0,05$ (принятая критическая величина), распределение всех переменных считали отличным от нормального. Количественные данные были сгруппированы в таблицы и представлены в виде медианы (Me) и квартильного размаха (LQ – нижняя квартиль, UQ – верхняя квартиль). Для сравнения количественных данных в двух исследуемых группах использовали тест Манна–Уитни с поправкой значений Бонферрони; критерий Манна–Уитни считали значимым при $p < 0,05$. При анализе двух качественных дихотомических признаков и оценке статистической значимости использовали критерий хи-квадрат с поправкой Йейтса, при количестве исследований менее 5 – поправку Фишера (χ^2). Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты и их обсуждение

В первую очередь проводили сравнительный анализ таких показателей, как возраст, рост и масса тела за последующим расчетом индекса массы тела (ИМТ). Так, установлено, что медиана возраста исследуемых женщин в 1-й группе составила 26 [21; 31] лет, в то время как данный показатель во 2-й исследуемой группе равнялся 28 [26; 31,25] годам, при этом статистически достоверных различий согласно критерию Манна–Уитни не выявлено ($U=515,5$; $p=0,088$).

При сравнительном анализе ИМТ отмечено, что группы также были сопоставимы: так, у женщин 1-й группы данный показатель составил 21,55 [20,4; 24,9] кг/м², в то время как среди пациентов 2-й группы – 22 [20,58; 23,2] кг/м² ($U=692,5$; $p=0,938$).

Далее нами проводилась оценка менструальной функции у пациентов обеих групп, для чего были проанализированы такие показатели, как возраст менархе, длительность менструации, продолжительность менструального цикла, а также нарушения менструальной функции.

Установлено, что возраст первой менструации был статистически сопоставим у пациентов обеих групп и составлял 12 [11; 12] и 11 [11; 12] лет в 1-й и 2-й группах соответственно ($U=511,0$; $p=0,327$). Случаев преждевременного полового развития либо его задержки в исследуемых группах не отмечалось.

Длительность менструального цикла также не имела значимых межгрупповых различий: так, у женщин в 1-й исследуемой группе данный показатель составил 29 [28; 30] дней, в то время как среди исследуемых 2-й группы – 28 [27; 31] дней ($U=550,0$; $p=0,583$). В то же время, следует отметить более высокую частоту клинически значимой дисменореи, которая вызывала необходимость обследования и лечения, среди пациентов 1-й исследуемой группы: подобные жалобы присутствовали у 27 (38,57 %) женщин в сравнении с 2 (10 %) женщинами 2-й группы ($\chi^2 5,814$; $p=0,016$).

При проведении более детального анализа нарушений менструального цикла установлено, что нарушения менструального цикла по длительности отмечены у 23 (32,85 %) женщин 1-й исследуемой группы и у 12 (60 %) пациентов 2-й группы ($\chi^2 4,822$; $p=0,029$). Аномальные маточные кровотечения в анамнезе наблюдались у 13 (18,6 %) и у 7 (35,0 %) пациентов 1-й и 2-й исследуемых групп соответственно, что не обладало статистически достоверными различиями ($\chi^2 2,429$; $p=0,120$).

Дальнейшее исследование гинекологического анамнеза позволило установить, что в обеих исследуемых группах большинство женщин не имели в анамнезе ни одной беременности: 52 (74,3 %) женщины в 1-й группе и 13 (65 %) женщин во 2-й группе ($\chi^2 0,669$; $p=0,414$).

Среди беременностей, имеющих в анамнезе у женщин 1-й исследуемой группы, отмечались следующие исходы: 16 (55 %) срочные роды, 6 (21 %) самопроизвольные аборт, 5 (17 %) искусственные аборт и 2 (7 %) неразвивающиеся беременности, в то время как во 2-й группе репродуктивный анамнез был следующим: 4 (40 %) беременности завершились срочными родами, 2 (20 %) – самопроизвольными абортами, 3 (30 %) – искусственными абортами и 1 (10 %) – неразвивающейся беременностью (рис. 1).

Анализ гинекологических заболеваний в исследуемых группах женщин представлен в таблице 1, из которой очевидно, что генитальный эндометриоз встречался среди пациентов 2-й группы в 4 раза чаще, нежели в 1-й группе: 40 % против 10 % ($\chi^2 10,080$; $p=0,00$). Это объясняется тем, что СА-125 представляет собой гликопротеин, экспрессируемый не только опухолевыми клетками, но и эпителием эндометрия либо гистологически сходными эндометриозными гетеротопиями, в связи с чем при наличии эндометриоза уровень СА-125 закономерно повышается. Также во 2-й группе достоверно чаще встречался спаечный процесс органов малого таза, что также ассоциировано с распространенным генитальным эндометриозом ($\chi^2 6,429$; $p=0,0120$).

При сравнительном анализе размеров опухолей и опухолевидных образований установлено, что в 1-й исследуемой группе медиана диаметра образования составляла 55,5 [47,5; 65,6] мм, в то время как во 2-й группе данный показатель был равен 53,5 [44,5; 71,0] мм ($U=661,0$; $p=0,709$).

Далее нами были изучены результаты патоморфологического исследования и проведен анализ гистологических типов опухолей и опухолевидных образований у пациентов обеих групп, представленный в таблице 2. Заслуживают внимания следующие значимые межгрупповые различия: во 2-й группе стати-

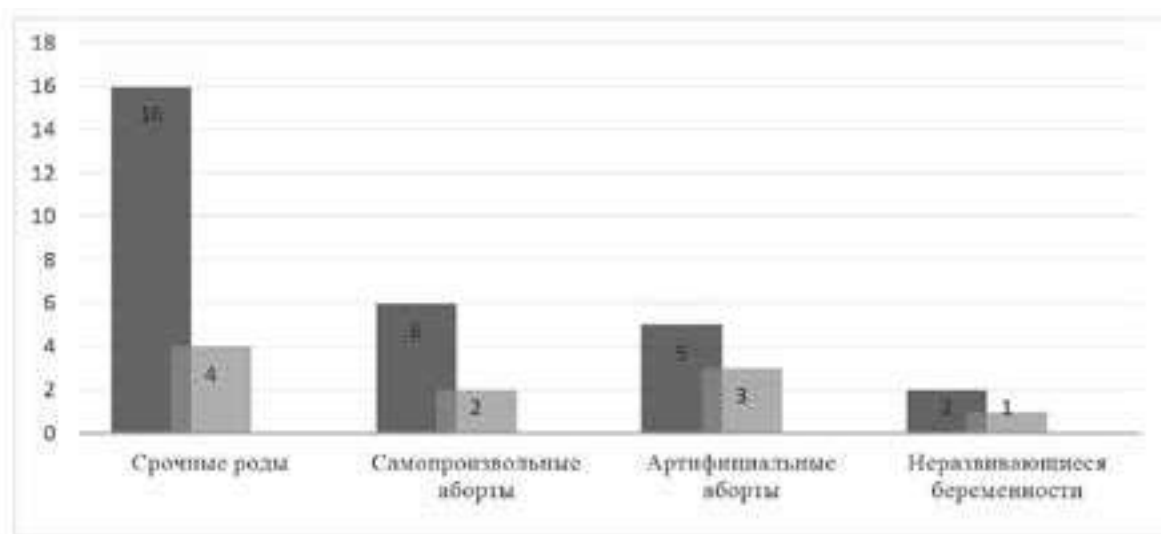


Рисунок 1. Исходы беременностей у женщин в исследуемых группах

Таблица 1. Структура гинекологической патологии у пациентов исследуемых групп

Нозология	1 группа (n=70)		2 группа (n = 20)		χ^2	P
	n	%	n	%		
Миома матки	12	17,1	3	15	0,013	0,910
ВПР матки	3	4,3	1	5	0,229	0,633
Патология шейки матки	9	12,9	3	15	0,015	0,902
Генитальный эндометриоз	7	10	8	40	10,080	0,002
Доброкачественные опухоли яичников в анамнезе	5	7,1	3	20	0,414	0,520
Патология эндометрия	5	7,14	2	10	0,003	0,959
Спаечный процесс органов малого таза	10	14,3	8	40	6,429	0,012

Таблица 2. Структура гистологических типов опухолей и опухолевидных образований яичников у пациентов исследуемых групп

Нозология	1 группа (n=70)		2 группа (n = 20)		χ^2	P
	n	%	n	%		
Киста желтого тела	8	11,4	0	0	1,296	0,255
Фолликулярная киста	2	2,9	0	0	0,009	0,924
Фиброма	2	2,9	0	0	0,009	0,924
Тератома (зрелая и незрелая)	17	24,3	3	15	0,332	0,565
Серозная цистаденома	18	25,7	4	20	0,053	0,819
Муцинозная цистаденома	6	8,6	1	5	0,003	0,959
Муцинозная цистаденофиброма	2	2,9	0	0	0,009	0,924
Серозная пограничная опухоль	1	1,4	3	15	3,929	0,048
Эндометриома	14	20	9	45	5,110	0,024

стически значимо чаще встречались пограничные серозные цистаденомы ($\chi^2=3,929$, $p=0,048$) и эндометриомы ($\chi^2= 5,110$, $p=0,024$).

Также следует отметить, что концентрация онкомаркера СА-125 у женщин 1-й исследуемой группы составила 17,5 [13; 22,88] МЕ/мл в сравнении с 55,5 [46,75; 90,75] МЕ/мл у пациентов во 2-й исследуемой группе ($p<0,0001$). Настолько выраженные статистические различия объясняются тем, что данный показатель являлся критерием разделения групп.

В зависимости от тяжести клинических симптомов в качестве консервативных методов лечения использовали выжидательную тактику, лечение нестероидными противовоспалительными препаратами. Назначали селективный ингибитор циклооксигеназы-2 – Эторисан (эторикоксиб) по 1 таблетке в сутки в дозе 60–90 мг, который способствует активации апоптоза, подавлению пролиферации и неоангиогенеза в эндометриальной ткани. Эторисан сочетали с иммуномодулирующей терапией. Для этой цели рекомендовали препарат рекомбинантного интерферона- α -2b с антиоксидантами витаминами Е и С (Виферон), в дозе 3 000 000 МЕ ректально по 1 свече 2 раза в сутки курсом 10 дней.

Заключение

Низкий процент успешной реализации репродуктивного потенциала в исследуемых группах свидетельствует об актуальности и необходимости разработки и внедрения в практическое здравоохранение наиболее щадящей методики хирургического лечения новообразований яичников с целью сохранения овариального резерва. Результаты, полученные в ходе исследования, демонстрируют достоверно более высокую распространенность пограничных серозных опухолей яичников и эндометриом при повышенном уровне онкомаркера СА-125. Также отмечено, что достоверно чаще в данной группе встречается генитальный эндометриоз и спаечный процесс органов малого таза.

Список литературы

1. Mohamed A. et al. The Impact of Excision of Benign Non-Endometriotic Ovarian Cysts on Ovarian Reserve: A Systematic Review. – American Journal of Obstetrics and Gynecology. – 2016. – Vol. 215, iss. 2. – P. 169–76. – doi: 10.1016/j.ajog.2016.03.045.
2. Zhang X. et al. Effects of Cystectomy for Ovary Benign Cyst on Ovarian Reserve and Pregnancy Outcome of In Vitro Fertilization-Embryo Transfer Cycle. – Zhonghua Fu Chan Ke Za Zhi. – 2016. – Vol. 51, iss. 3. – P. 180–185. – doi: 10.3760/cma.j.issn.0529-567x.2016.03.004
3. Li H. et al. The Optimal Time of Ovarian Reserve Recovery After Laparoscopic Unilateral Ovarian Non-Endometriotic Cystectomy. – Frontiers of Endocrinology. – 2021. – Vol. 12. – E671225. – doi: 10.3389/fendo.2021.671225.
4. Carvalho J. et al. Adnexal mass: diagnosis and management. – Brazilian Journal of Gynecology and Obstetrics. – 2020. – Vol. 42, iss. 7. – P. 438–443. – doi: 10.1055/s-0040-1715547.
5. Birbas E. et al. Ovarian Masses in Children and Adolescents: A Review of the Literature with Emphasis on the Diagnostic Approach. – Children (Basel). – 2023. – Vol. 10, iss. 7. – E1114. – doi: 10.3390/children10071114.
6. Park Y. et al. Changes in anti-Müllerian hormone values for ovarian reserve after minimally invasive benign ovarian cystectomy: comparison of the Da Vinci robotic systems (Xi and SP) and the laparoscopic system. – Scientific Reports – 2024. – Vol. 14, iss. 1. – E9099. – doi: 10.1038/s41598-024-59935-2.

Поступила: 06.05.2025 г.

Принята в печать: 21.05.2025 г.

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

ЭФФЕКТИВНОСТЬ ПРИМЕНЕНИЯ ПРОФИЛАКТИЧЕСКОГО ВАГИНАЛЬНОГО СЕРКЛЯЖА У ПАЦИЕНТОВ С ИНДИВИДУАЛЬНЫМИ ФАКТОРАМИ РИСКА ИСТМИКО-ЦЕРВИКАЛЬНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ**Е.А. Мицкевич**

УО «Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет»

Реферат

Целью исследования было установить эффективность профилактического вагинального серкляжа у пациентов с индивидуальными факторами риска истмико-цервикальной недостаточности (ИЦН). Исследованы исходы беременности 16 пациентов с риском ИЦН, имеющих показания к профилактическому вагинальному серкляжу: «отягощенный анамнез (два и более прерывания беременности на фоне ИЦН, в том числе в сочетании с неэффективностью вагинального серкляжа, межгравидарным периодом менее 12 месяцев, наличием других рисков невынашивания)» и/или «длина шейки матки 2,0 см и менее после хирургического лечения». Пациентам основной группы (11 женщин) выполнен профилактический вагинальный серкляж тесьмой из полиэфира в собственной модификации. Контрольную группу составили 5 пациентов, беременность которых протекала без хирургических вмешательств. Использование собственной модификации профилактического серкляжа тесьмой из полиэфира по показаниям показало максимальную эффективность в отношении доношенных беременностей ($p=0,020$).

Ключевые слова: истмико-цервикальная недостаточность, профилактический вагинальный серкляж.

EFFICACY OF PROPHYLACTIC VAGINAL CERCLAGE IN PATIENTS WITH INDIVIDUAL RISK FACTORS FOR ISTHMIC-CERVICAL INSUFFICIENCY**E.A. Mitskevich**

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

Abstract

The aim of the study was to establish the effectiveness of prophylactic vaginal cerclage in patients with individual risk factors for isthmic-cervical insufficiency (CI). The pregnancy outcomes of 16 patients at risk for CI with indications for prophylactic vaginal cerclage were studied: "burdened medical history (two or more miscarriages due to CI, including those combined with ineffective vaginal cerclage, intergravid period of less than 12 months, presence of other risks of miscarriage)" and/or "cervical length of 2.0 cm or less after surgical treatment". Patients of the main group (11 women) underwent prophylactic vaginal cerclage using a polyester tape in our own modification. The control group consisted of 5 patients whose pregnancy proceeded without surgical interventions. The use of our own modification of prophylactic cerclage with polyester tape according to indications showed maximum effectiveness in relation to full-term pregnancies ($p=0.020$).

Key words: isthmic-cervical insufficiency, prophylactic vaginal cerclage.

Актуальность

Считается, что истмико-цервикальная недостаточность (ИЦН) является причиной 10% преждевременных родов [1]. Коррекция и профилактика данной патологии проводится назначением прогестеронов и использованием серкляжа. Для лечения также используются акушерские разгружающие пессарии. Многочисленные зарубежные руководства дискутируют о наибольшей эффективности, различающихся сроках, показаниях, комбинировании всех указанных методов. Постоянное сравнение в рамках исследований разного объема и качества, обзоры метаанализов указывают на противоречивые данные в попытке сохранить все беременности, осложнившиеся ИЦН.

Интерес к использованию серкляжа для сохранения беременности остается в последние годы достаточно стабильным. Согласно базе данных *PubMed*, количество исследований, опубликованных за последние пять лет, посвященных вагинальному и лапароскопическому серкляжу, составило 640 и 94 соответственно, а за последний год – 191 и 27 соответственно. Такое внимание связано с высокой социальной значимостью позднего самопроизвольного выкидыша и преждевременных родов, особенно на фоне снижения рождаемости у все более старших и болезненных беременных. При этом, исходя из публикационной активности, именно вагинальный серкляж используется наиболее активно.

Профилактика ИЦН, как и любая иная, может быть первичной и вторичной. В первичной относятся все мероприятия, предотвращающие травмы шейки матки, начиная от своевременного лечения фоновых заболеваний шейки матки, обследования на ИППП по показаниям, надежных методов контрацепции, заканчивая предупреждением родовых травм [2]. Вторичная профилактика подразумевает мероприятия по сохранению беременности при уже свершившихся эпизодах ИЦН, а также при ИЦН у небеременного пациента (короткая шейка матки после перенесенных ранее вмешательств). Баланс между всеми возможными процедурами прегравидарной подготовки и во время беременности (инфекционным скринингом, активным наблюдением во время беременности, терапией прогестеронами, динамической ультразвуковой цервикометрией) и взвешенным отношением к инвазивным вмешательствам должен обеспечить доношенную беременность. Выбор объема медицинской помощи для пациента с риском ИЦН осложняется, в первую очередь, тяжестью анамнеза, поздним репродуктивным возрастом в сочетании с накопленной заболеваемостью, сроком беременности, опытом врача и текущими правовыми актами.

В англоязычных источниках традиционно не выделяют профилактический и лечебный (плановый или экстренный) вагинальные серкляжи. В то же время в структуре показаний к вагинальному серкляжу упоминаются как анамнестические данные, так и состояния, возникающие во время настоящей беременности. На наш взгляд, выделение понятия «профилактический вагинальный серкляж» позволит обратить внимание на необходимость персонифицированной прегравидарной подготовки и своевременность оказания медицинской помощи пациентам сотягощенным анамнезом. В исследовании Giouleka S. et al (2023) проведен описательный обзор рекомендаций Американской коллегии акушеров и гинекологов (ACOG), Королевской коллегии акушеров и гинекологов (RCOG), Общества акушеров и гинекологов Канады (SOGC) и Международной федерации гинекологии и акушерства (FIGO) по использованию вагинального серкляжа [3]. Медицинские общества согласны с тем, что выполнение вагинального серкляжа оправдано у женщин со спонтанными преждевременными родами или выкидышем во втором триместре в анамнезе и короткой шейкой матки, обнаруженной на УЗИ. Кроме того, после серкляжа единогласно не рекомендуются серийные сонографические измерения длины шейки матки, постельный режим и рутинное использование антибиотиков, токолитиков и прогестеронов. RCOG, SOGC, FIGO согласны, что вагинальный серкляж показан женщинам с тремя и более предыдущими преждевременными родами и/или выкидышами во втором триместре беременности в анамнезе, тогда как ACOG рекомендует вагинальный серкляж при одноплодной беременности с одним или более предыдущими выкидышами во втором триместре, связанными с безболезненным раскрытием шейки мат-

ки или в случае предыдущего вагинального серкляжа из-за безболезненного раскрытия шейки матки во втором триместре.

Лапароскопический серкляж является высокоэффективным у отдельных пациентов с историей рефрактерной цервикальной недостаточности. Многочисленные исследования и метаанализы на эту тему показывают его целевую группу как пациентов сотягощенным анамнезом после неудачной попытки вагинального серкляжа [4–6]. Ограничения использования лапароскопического профилактического серкляжа для вторичной профилактики ИЦН заключаются в субъективности оценки «заслуженности» пациента ценой неоднократных потерь беременности во втором триместре или преждевременными родами, часто с неблагоприятными исходами, осведомленности пациента и врача, доступности данной процедуры.

По нашему опыту, из 18 пациентов, имеющих показания к профилактическому серкляжу (вагинальному или лапароскопическому), только 3 (16,7%) обсуждали риски потери беременности с акушерами-гинекологами и/или онкологами на этапе планирования беременности, но лишь один (5,6%) получил профилактический лапароскопический серкляж. Эти клинические примеры заслуживают особого внимания.

Пациент П., 34 года. В анамнезе (в порядке возникновения диагнозов, вмешательств и событий) нерегулярный менструальный цикл с менархе, синдром поликистозных яичников, бесплодие первичное, лапароскопическая резекция яичников, восстановление менструального цикла, но сохранение бесплодия, повторный брак, два самопроизвольных выкидыша в первом триместре, два поздних самопроизвольных выкидыша на фоне ИЦН, в том числе последний – с неэффективным лечебным вагинальным серкляжем. Сопутствующая заболеваемость – хроническая артериальная гипертензия, нарушение жирового обмена, многочисленные фенотипические проявления синдрома дисплазии соединительной ткани средней степени тяжести. Учитывая высокий риск ИЦН, выполнен профилактический лапароскопический серкляж с использованием тесьмы из полиэфира в собственной модификации.

Пациент С., 32 года. Спустя год после вторых срочных родов диагностирован пролапс тазовых органов третьей стадии, апикальный и дистальный, в связи с чем выполнена манчестерская операция. В течение года после операции пациент беременеет. Впервые консилиумом пациент осмотрен после второго ультразвукового скрининга, на котором диагностировано пролабирование плодных оболочек. Беременная переведена на четвертый уровень оказания медицинской помощи. Несмотря на все усилия, неблагоприятный исход беременности наступил в 24 недели беременности. Пациенту рекомендован профилактический лапароскопический серкляж на этапе планирования беременности.

Пациент С., 34 года. Двое срочных родов, затем диагностирован неинвазивный рак шейки матки. Учитывая

характеристики опухоли и желание пациента в дальнейшем иметь беременность, выполнена субтотальная резекция шейки матки. Наступил второй брак. После перевода в третью клиническую группу, соблюдения всех регламентированных мероприятий и сроков онколог «разрешил» беременность. Уже беременная женщина направлена на специализированный прием по невынашиванию в 13 недель беременности для решения вопроса о необходимом объеме диагностической и лечебной помощи. При осмотре влагалищная часть шейки матки отсутствует. Беременность пролонгировалась до 32 недель беременности, когда произошел преждевременный разрыв плодных оболочек (ПРПО). Ребенок жив. Рекомендованы надежные методы контрацепции и профилактический лапароскопический серкляж при планировании беременности.

Анализ этих случаев показывает, что прогностическую значимость репродуктивных неудач необходимо начинать оценивать непосредственно в стационаре, перед выпиской, когда коллегиально можно определить план реабилитации и прегравидарной подготовки.

В предыдущем исследовании мы сравнили исходы беременностей при применении профилактического вагинального серкляжа и лечебного (планового и экстренного) [7]. Показаниями к выполнению профилактического вагинального серкляжа с использованием тесьмы из полиэфира были: два и более прерывания беременности на фоне ИЦН в сочетании с неэффективностью вагинального серкляжа; межгравидарный период менее 12 месяцев в сочетании с двумя и более прерываниями беременности на фоне ИЦН; недифференцированная дисплазия соединительной ткани тяжелой степени в сочетании с двумя и более прерываниями беременности на фоне ИЦН. Сочетание нескольких показаний было у 71,4% пациентов [7]. Лучшие результаты показали в отношении доношенных беременностей в сравнении с применением лечебного серкляжа при реализации ИЦН во втором триместре. Эффективность использования дифференцированного подхода к показаниям, срокам, условиям, методам, применение современного шовного материала позволили подготовить инструкции по применению о лечении и профилактике ИЦН [8-9].

В настоящее время представляется важным провести сравнительный анализ исходов беременностей среди пациентов, имеющих показания к профилактическому вагинальному серкляжу, и получившим и не получившим его. Ключевое значение в эффективности использования профилактического вагинального серкляжа заключается в своевременности. В первую очередь в понимании потребности данного пациента в этой процедуре, а затем в корректно выбранном сроке для его выполнения с учетом предоперационного обследования и подготовки. Разработка практических рекомендаций по использованию профилактического вагинального серкляжа представляется важной, поскольку должна улучшить результаты беременностей с высоким риском позднего самопроизвольного

выкидыша и преждевременных родов на фоне ИЦН.

Цель – определить эффективность профилактического вагинального серкляжа у пациентов с индивидуальными факторами риска истмико-цервикальной недостаточности.

Материал и методы

Исследование выполнено в 2021–2024 гг. на клинических базах ВГМУ УЗ «Витебский областной клинический родильный дом», УЗ «Витебский областной клинический специализированный центр». Все пациенты получали стационарное лечение для сохранения беременности на указанных клинических базах. Основную группу составили 11 беременных пациенток с высоким риском ИЦН, которым был выполнен профилактический вагинальный серкляж тесьмой из полиэфира в собственной модификации. Критерии включения в основную группу: информированное согласие, спонтанная одноплодная беременность, высокий риск ИЦН. Критерии исключения из основной группы: беременность в результате ВРТ, многоплодие. В контрольную группу были включены 6 беременных женщин с высоким риском ИЦН, беременность которых пролонгировалась без серкляжа (профилактического или лечебного). Критерии включения в контрольную группу: спонтанная одноплодная беременность, высокий риск ИЦН. Критерии исключения из контрольной группы: беременность в результате ВРТ, многоплодие.

Высоким риском ИЦН считали:

- два и более прерывания беременности на фоне ИЦН в сочетании с неэффективностью вагинального серкляжа;
- межгравидарный период менее 12 месяцев в сочетании с двумя и более прерываниями беременности на фоне ИЦН;
- длина шейки матки 2,0 см и менее после хирургического лечения (трахелэктомия, диатермоэлектрозекция, конизация);
- недифференцированная дисплазия соединительной ткани тяжелой степени [10] в сочетании с двумя и более прерываниями беременности на фоне ИЦН;
- сочетание указанных факторов.

Целевыми точками исследования были роды >37 недель беременности и потребность в выхаживании новорожденного на втором этапе оказания медицинской помощи.

Медицинскую помощь пациентки основной и контрольной групп получали в рамках диссертационного исследования и выполнения НИОК(Т)Р 01.10 «Разработать и внедрить алгоритмы оказания медицинской помощи пациентам с истмико-цервикальной недостаточностью на основе состояния внеклеточного матрикса шейки матки» (номер государственной регистрации 791-8.3ГНТП/11828739) подпрограммы «Здоровье матери и ребенка» государственной научно-технической программы «Научно-техническое обеспечение качества и доступности медицинских услуг».

Анализ полученных данных выполнен при помощи компьютерных программ Microsoft Excel (из пакета Microsoft Office 2016), STATISTICA (версия 12.0). Учитывая характер исследуемых показателей и количество, наблюдений применяли методы непараметрической статистики. Достоверность различий качественных признаков в исследуемых группах определяли на основании величины критерия согласия (χ^2). Результаты исследований считали достоверными, а различия между показателями значимыми при вероятности безошибочного прогноза не менее 95 % ($p < 0,05$).

Результаты и обсуждение

Пациенты основной и контрольной групп были сопоставимы по возрасту (31,2 и 33,1) и паритету: среднее количество беременностей было 2,7 и 2,9 ($p = 0,614$), родов – 1,9 и 1,1 ($p = 0,093$) соответственно.

Женщины статистически достоверно не различались по распространенности соматических, эндокринных и гинекологических заболеваний. Привычное невынашивание беременности было у 4 (36,4 %) и 2 (33,3 %) ($p = 0,701$) пациентов, ИЦН в анамнезе – у 7 (63,6 %) и 3 (50,0 %) пациентов ($p = 0,298$), преждевременные роды в анамнезе – у 2 (18,2 %) и 1 (16,7 %) пациентов соответственно ($p = 0,345$).

В структуре причин высокого риска ИЦН были: гормональная этиология (гиперандрогения, в том числе в структуре СПКЯ), травматическая (РДШМ, ДЭЭ, 3 и более инструментальных расширений цервикального канала), недифференцированная дисплазия соединительной ткани (НДСТ) и смешанный генез (Табл. 1).

мья беременности успешно корректируется соответствующей терапией, а высокий риск невынашивания при этом – монотерапией прогестероном [11]. В то же время короткая шейка матки после хирургического лечения фоновых и предраковых заболеваний с увеличением срока беременности становится еще короче, что не позволяет технически выполнить серкляж во втором триместре. В нашем исследовании было 6 пациентов с короткой шейкой матки после 4 случаев ДЭЭ субтотальной (дважды – повторно), одна пациентка после субтотальной резекции шейки матки и одна – после манчестерской операции (эти клинические случаи описаны выше). Если у пациента с короткой шейкой матки присутствовал отягощенный анамнез по невынашиванию, то совокупность показаний приводила к решению о необходимости профилактического вагинального серкляжа. Несмотря на фактическое отсутствие влагалищной части шейки матки, именно отсутствие анамнеза определяло тактику ведения пациента. Поэтому пациенты контрольной группы госпитализировались в стационар только по результатам второго ультразвукового скрининга (19–20 недель гестации). Условиями, не позволяющими выполнить хирургическую коррекцию ИЦН, были: отсутствие влагалищной части шейки матки в 4 случаях из 6, пролабирование плодного пузыря ≥ 4 см в 1 случае из 6, признаки инфекции (локальной или системной) в 1 случае из 6.

В основной группе всем 11 пациентам в 16–19 недель беременности был выполнен профилактический вагинальный серкляж с использованием тесьмы из полиэфира в собственной модификации [8].

Таблица 1. Структура причин высокого риска ИЦН

Фактор риска	Основная группа (n=11)	Контрольная группа (n=6)
≥ 2 прерывания беременности на фоне ИЦН	5	1
неэффективность лечебного вагинального серкляжа в анамнезе	3	0
межгравидарный период менее 12 месяцев	2	0
длина шейки матки 2,0 см и менее после хирургического лечения	2	4
гиперандрогения	7	4
НДСТ тяжелой степени	2	1

Наиболее часто диагностировано сочетание гиперандрогении и травматического фактора ИЦН – 64,7 % пациентов. Однако распространенность факторов риска в группах исследования была неравномерной. Среди пациентов, получивших профилактический вагинальный серкляж, в структуре причин высокого риска и, соответственно, показаний к хирургическому вмешательству были ≥ 2 прерывания беременности в сочетании с иными факторами риска, чаще – с неэффективностью лечебного вагинального серкляжа в анамнезе и гиперандрогенией. У пациентов, не получивших вагинальный серкляж, причинами высокого риска ИЦН было сочетание гиперандрогении и травматического фактора ИЦН – 66,7 %. Коррекция гиперандрогении на этапе планирования и во вре-

Указанные сроки были обусловлены завершением плацентации и сроками прерывания предыдущих беременностей. Основными показаниями к операции были: два и более прерывания беременности на фоне ИЦН в сочетании с неэффективностью вагинального серкляжа – у 5; межгравидарный период менее 12 месяцев в сочетании с двумя и более прерываниями беременности на фоне ИЦН – у 1; одно или два прерывания беременности на фоне ИЦН в сочетании с другими рисками невынашивания (гиперандрогения, НДСТ) – у 3; длина шейки матки 2,0 см и менее после хирургического лечения – у 2. Сочетание нескольких показаний было у 9 (81,8 %) пациентов. Противопоказаниями к операции были: маточное кровотечение, признаки инфекции.

Технически непростыми были хирургические вмешательства у 2 пациентов после ДЭЭ при длине влагалищной шейки матки до 0,5–10 мм. Для создания наилучших условий для выполнения серкляжа был дан общий наркоз, мочевого пузыря наполнялся перед операцией до 200–300 мл, шейка матки захватывалась пулевыми щипцами нетипично в местах наибольшей сохранности ткани.

Всем пациентам выполнялась оценка корректности выполнения профилактического вагинального серкляжа [7]. Все критерии (тесма визуализируется объективно только на 12 часах и не менее 1,5 см проксимально от наружного зева шейки матки; тесма визуализируется при ультразвуковом исследовании; в сагиттальной проекции не менее 1,5 см проксимально от наружного зева шейки матки и на уровне нижнего полюса мочевого пузыря, а в поперечной проекции в виде кольца, не пересекающего цервикальный канал и наружный контур шейки матки) были соблюдены у пациентов с достаточной длиной шейки матки на момент выполнения серкляжа. У пациентов с короткой шейкой матки шовный материал (тесма из полиэфира) располагался по данным ультразвукового исследования произвольно в зависимости от длины шейки матки.

Терапию вагинальным прогестероном дополнительно получали все пациенты основной группы и 4 из 6 пациентов контрольной группы.

Были изучены осложнения использования профилактического вагинального серкляжа. Учитывая плановый характер вмешательства, тщательный подбор пациентов, модификацию операции (особенности проведения шовного материала) не зарегистрировано ни одного осложнения: прорезывание шейки матки шовным материалом и инструментами, несостоятельность тесмы, преждевременный разрыв плодных оболочек во время выполнения серкляжа. Средний срок работы серкляжа от его выполнения до завершения беременности в основной группе составил $21,3 \pm 1,5$ недели.

В результате дифференцированного подхода к определению показаний к профилактическому вагинальному серкляжу, совершенствования хирургической техники и ведения послеоперационного периода в основной группе 10 из 11 беременностей завершились после 37 недель. В одном случае в 35 недель гестации наступила антенатальная гибель плода из-за преждевременной отслойки нормально расположенной плаценты, что не было связано с эффективностью серкляжа. В контрольной группе в сроке доношенной беременности завершились 2 беременности ($p=0,002$), преждевременных родов было 3 (32, 32 и 34 недели гестации), поздним самопроизвольным выкидышем закончилась одна беременность. У всех пациентов с неблагоприятным исходом причинами невынашивания и преждевременных родов была в том числе короткая шейка матки после хирургического лечения. Потребность во втором этапе выхаживания была у 3 новорожденных из контрольной группы исследования.

Выводы:

1. Короткая шейка матки (2,0 см и менее) после хирургического лечения является самостоятельным значимым фактором риска ИЦН и должна рассматриваться как показание для лапароскопического серкляжа на этапе планирования беременности или профилактического вагинального серкляжа в 16 недель беременности.

2. Профилактический вагинальный серкляж, выполненный по показаниям «отягощенный анамнез (два и более прерывания беременности на фоне ИЦН, в том числе в сочетании с неэффективностью вагинального серкляжа, межгравидарным периодом менее 12 месяцев, наличием других рисков невынашивания)» и/или «длина шейки матки 2,0 см и менее после хирургического лечения» в составе комплексной терапии по сохранению беременности показывает максимальную эффективность в отношении пролонгирования беременности до сроков доношенной беременности.

3. При длине шейки матки 2,0 см и менее после хирургического лечения в 16 недель возможен и эффективен, однако уже спустя 3 недели отсутствие влагалищной части шейки матки и пролабирование плодного пузыря делают его технически невозможным в 80 % случаев.

Список литературы

1. Bloomfield J, Pénager C, Mandelbrot L, Shirodkar cerclage: Obstetrical and neonatal outcomes in a single-center cohort of 55 cases. *J Gynecol Obstet Hum Reprod.* 2021 Nov;50(9):102152. doi: 10.1016/j.jogoh.2021.102152. Epub 2021 Apr 19. PMID: 33887533.
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. Giouleka S, Boureka E, Tsakiridis I, Siargkas A, Mamopoulos A, Kalogiannidis I, Athanasiadis A, Dagklis T. Cervical Cerclage: A Comprehensive Review of Major Guidelines. *Obstet Gynecol Surv.* 2023 Sep;78(9):544–553. doi: 10.1097/OGX.0000000000001182. PMID: 37976303.
4. Kuang L, Luo G, Tan X, Liao H. A simplified pre-conceptional laparoscopic cervical cerclage for cervical insufficiency: a retrospective study from a single center. *BMC Pregnancy Childbirth.* 2024 Nov 30;24(1):806. doi: 10.1186/s12884-024-07006-9. PMID: 39616354; PMCID: PMC11607865.
5. Abdallah W. Updates on laparoscopic cervical cerclage: obstetric outcomes and surgical techniques. *Future Sci OA.* 2023 Jul 17;9(8):FSO885. doi: 10.2144/fsoa-2023-0051. PMID: 37621845; PMCID: PMC10445554.
6. Marchand GJ, Masoud AT, Galitsky A, Sainz K, Azadi A, Ware K, Vallejo J, Anderson S, King A, Ruther S, Brazil G, Cieminski K, Hopewell S, Syed M. Complications of Laparoscopic and Transabdominal Cerclage in Patients with Cervical Insufficiency: A Systematic Review and Meta-analysis. *J Minim Invasive Gynecol.* 2021 Apr;28(4):759–768.e2. doi: 10.1016/j.

-
- jmig.2020.11.014. Epub 2020 Nov 26. PMID: 33249271.
7. Мицкевич, Е.А. Методы медицинской профилактики истмико-цервикальной недостаточности путем лапароскопического и вагинального серкляжа с применением тесьмы из полиэфира / Е.А. Мицкевич // Медицинские новости. – 2024. – №6. – С. 56-68.
 8. https://www.vsmu.by/images/nio/2024_/159-1223.pdf
 9. https://www.vsmu.by/images/nio/2024_/006-0224.pdf
 10. Мицкевич, Е.А. Прогнозирование акушерских осложнений при недифференцированной дисплазии соединительной ткани у беременных / Мицкевич Е.А., Дивакова Т.С., Сержантов Д.Ю., Халенкова Л.И. // Охрана материнства и детства. – 2022, – №1 (39). – С. 5-12.
 11. Hezelgrave NL, Suff N, Seed P, Robinson V, Carter J, Watson H, Ridout A, David AL, Pereira S, Hoveyda F, Girling J, Vinayakara L, Tribe RM, Shennan AH; SuPPoRT Collaborating Team. Comparing cervical cerclage, pessary and vaginal progesterone for prevention of preterm birth in women with a short cervix (SuPPoRT): A multicentre randomised controlled trial. PLoS Med. 2024 Jul 16;21(7):e1004427. doi: 10.1371/journal.pmed.1004427. PMID: 39012912; PMCID: PMC11288449.

Поступила: 07.04.2025 г.

Принята в печать: 21.05.2025 г.

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

**ПРОГНОСТИЧЕСКИЕ ВОЗМОЖНОСТИ МАРКЕРОВ
ПРЕЛИМИНАРНОГО ВОСПАЛЕНИЯ ПРИ ИНДУКЦИИ РОДОВ****М.Л. Тесакова**

Институт повышения квалификации и переподготовки кадров здравоохранения
УО «Белорусский государственный медицинский университет»

Реферат

Актуальность. Индуцированные роды сопровождаются высокой частотой осложнений для матери, плода и новорожденного, что ассоциировано с высоким процентом экстренных кесаревых сечений.

Цель настоящего исследования: определить концентрации белков острой фазы воспалительного ответа у беременных до и после индукции родовой деятельности и до самопроизвольного начала родов.

Материалы и методы. Проведено проспективное клинико-лабораторное обследование 217 беременных с доношенным сроком, родоразрешенных в учреждении здравоохранения «Клинический родильный дом Минской области». Определены в сыворотке крови беременных до и после индукции родовой деятельности и до самопроизвольного начала родов концентрации белков острофазного ответа – С-реактивного белка, ультрачувствительного С-реактивного белка, белков системы комплемента C_3 и C_4 .

Результаты. Выявлены статистически значимые различия в концентрации белков острофазного ответа между беременными с самопроизвольно начавшимися родами и беременными, которым в связи с отсутствием родовой деятельности была предпринята индукция, а также более низкие уровни белков острофазного ответа при осложненном течении как индуцированных, так и самопроизвольно начавшихся родов.

Вывод. Низкую интенсивность прелиминарного воспаления демонстрируют уровни белков острофазного ответа в сыворотке крови беременных до индукции родовой деятельности, которые существенно ниже значений аналогичных показателей при самопроизвольно начавшихся родах, а также их концентрации значительно меньше перед осложненными родами в сравнении с неосложненными.

Ключевые слова: роды индуцированные и самопроизвольные, воспаление, острофазный ответ, С-реактивный белок, ультрачувствительный С-реактивный белок, белки системы комплемента C_3 и C_4 .

PROGNOSTIC POSSIBILITIES OF MARKERS OF PRELIMINARY INFLAMMATION DURING LABOR INDUCTION**M.L. Tesakova**

Institute of Advanced Training and Retraining of healthcare personnel
Educational institution "Belarusian State Medical University"

Abstract

Relevance. Induced labor is accompanied by a high incidence of complications for the mother, fetus, and newborn, which is associated with a high percentage of emergency cesarean sections.

The purpose of this study was to determine the concentrations of proteins of the acute phase of the inflammatory response in pregnant women before and after the induction of labor and before the spontaneous onset of labor.

Materials and methods. A clinical and laboratory examination of 217 full-term pregnant women was performed before and after the induction of labor and before the spontaneous onset of labor. Concentrations of acute phase response proteins, C-reactive protein, ultrasensitive C-reactive protein, and complement system proteins C_3 and C_4 , were determined in blood serum.

Results. Statistically significant differences in the concentration of acute-phase response proteins were revealed between pregnant women with spontaneous labor and pregnant women who underwent induction due to lack of labor, as well as lower levels of acute-phase response proteins in the complicated course of both induced and spontaneous labor.

Conclusion. The low intensity of the preliminary inflammation is demonstrated by the levels of acute phase response proteins in the blood serum of pregnant women before the induction of labor, which are significantly lower than the values of similar indicators during spontaneous labor, as well as their concentrations are significantly lower before complicated labor compared with uncomplicated ones.

Key words: induced and spontaneous labor, inflammation, acute phase response, C-reactive protein, ultrasensitive C-reactive protein, complement system proteins C_3 and C_4 .

Введение

Срочные роды являются прерыванием доношенной беременности, осуществляющимся за счет воспалительного процесса иммунной этиологии [1]. Системная реакция со стороны организма беременной представляет собой острофазный ответ. Иммунный механизм, завершающий вынашивание плода в предыдущие 40 недель, реализуя воспаление отторжения плодного яйца, одновременно выступает инициатором самопроизвольного начала родов. Это неинфекционное предродовое воспаление с системными и локальными проявлениями является уникальным, обеспечивает физиологию репродукции, и, соответственно, вправе называться прелиминарным воспалением [2-4]. Индуцированные роды представляют собой искусственно вызванные роды через естественные родовые пути по материнским и/или фетальным показаниям. Их благоприятный прогноз строится на готовности организма беременной к родам, эффективной индукции с завершением родов через естественные родовые пути без осложнений для матери, плода и новорожденного [5].

В современном акушерстве ряд публикаций указывает на возможности использования белков острофазного воспалительного ответа, таких как С-реактивный белок (СРБ), ультрачувствительный С-реактивный белок (ультра-СРБ), белки системы комплемента (C_3 , C_4), при доношенной беременности с целью определения готовности организма беременной родам как к самопроизвольным, так и к индуцированным, поскольку их концентрация быстро и многократно увеличивается при воспалении различной этиологии, в том числе и в процессе прелиминарного воспаления [6-10].

Цель исследования: определить концентрации белков острой фазы воспалительного ответа у беременных до и после индукции родовой деятельности и перед самопроизвольным началом родов.

Материалы и методы

Проведено клинко-лабораторное обследование беременных женщин с индукцией родовой деятельности при доношенной беременности (основная группа – ОГ), с самопроизвольно начавшимися осложненными родами (группа сравнения осложненные роды – $Г_{C_0}$), с самопроизвольно начавшимися родами и отсутствием осложнений в родах для матери, плода, новорожденного (группа сравнения физиологические роды – $Г_{C_ф}$). В основной группе было выделено несколько подгрупп: подгруппа неосложненных индуцированных родов (ОГII) и подгруппа осложненных индуцированных родов (ОГI), которая в свою очередь разделялась на подгруппы IA (завершение родов экстренным кесаревым сечением) и подгруппа IB (завершение родов через естественные родовые пути). Группа сравнения осложненные роды ($Г_{C_0}$) также разделялась на две подгруппы в зависимости от

родоразрешения – подгруппа А (завершение родов экстренным кесаревым сечением) и подгруппа Б (завершение родов через естественные родовые пути). Индукция родов беременным основной группы проводилась лекарственными (динопростон в форме геля для влагалищного введения, Простин E_2 , Pfizer H.C.P. Corporation, США) и механическими (палочки ламинарии – набор палочек ламинарии «Юнона» (кат. № 030-032), Симург, Республика Беларусь, катетер Фолея) средствами. В основной группе уровни СРБ и ультра СРБ в сыворотке крови беременных определялись до и после индукции родов: в подгруппе ОГII у 42 женщин, в подгруппе основной группы IA – у 38, в подгруппе IB – у 42 женщин. В обеих группах сравнения ($Г_{C_0}$, $Г_{C_ф}$) концентрация СРБ и ультра СРБ в сыворотке крови беременных определялась до самопроизвольного начала родов: группа $Г_{C_0}$ – подгруппа А – у 24, подгруппа Б – у 7 женщин, группа $Г_{C_ф}$ – у 64 беременных. В основной группе количество белков системы комплемента C_3 и C_4 измерялось в сыворотке крови беременных до и после индукции родов: в подгруппе ОГII – у 12, в подгруппе основной группы IA – у 19, в подгруппе IB – у 31 беременной. В обеих группах сравнения ($Г_{C_0}$, $Г_{C_ф}$) концентрация белков системы комплемента C_3 и C_4 в сыворотке крови беременных определялась до самопроизвольного начала родов: группа $Г_{C_0}$ – подгруппа А у 11, подгруппа Б – у 3, группа $Г_{C_ф}$ – у 43 беременных. Определение концентрации белков острой фазы воспаления осуществляли в венозной крови турбодиметрическим методом, единицы измерения СРБ, ультра-СРБ и белков системы комплемента (C_3 , C_4) – мг/л. Статистическая обработка полученных результатов исследований проводилась с помощью пакета прикладных программ для медико-биологических исследований «STATISTICA 8.0» с использованием программы параметрических и непараметрических методов. Результаты исследования представлены в виде Ме и квартильного размаха, критический уровень значимости при проверке статистических гипотез принимался равным 0,05.

Результаты исследования и обсуждение.

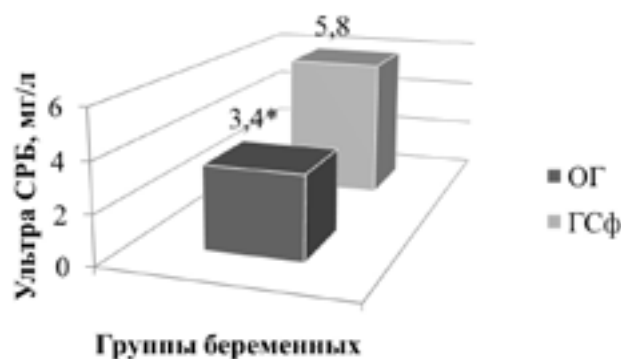
Концентрация СРБ в сыворотке крови беременных основной группы до индукции родов составила 6,1 (4,7–10,1) мг/л в подгруппе осложненных индуцированных родов, завершившихся операцией кесарева сечения (IA), 8,7 (4,4–19,0) мг/л у женщин с осложненными индуцированными родами, завершившимися через естественные родовые пути, а также 6,2 (3,4–11,9) мг/л у беременных с неосложненными индуцированными родами. Уровень СРБ до начала родов в сыворотке крови беременных с самопроизвольными осложненными родами ($Г_{C_0}$) составил 5,8 (4,3–12,3) мг/л в подгруппе родов, завершившихся операцией кесарева сечения (А), 4,7 (3,9–5,4) мг/л в подгруппе родов, завершившихся через естественные родовые пути. В группе беременных с самопроизвольными физиологическими родами ($Г_{C_ф}$) содержание СРБ

в сыворотке крови беременных до родов составило 6,0 (4,0–11,0) мг/л. Статистически значимые различия в значениях СРБ в сыворотке крови беременных до индукции родов между подгруппами основной группы, подгруппами группы сравнения самопроизвольных осложненных родов и самопроизвольных физиологических родов отсутствовали, $p > 0,05$. Значение СРБ в сыворотке крови беременных основной группы после индукции родов составило 7,6 (4,9–9,6) мг/л в подгруппе осложненных индуцированных родов, завершившихся операцией кесарева сечения (IA), 11,1 (5,5–21,9) у женщин с осложненными индуцированными родами, завершившимися через естественные родовые пути, а также 11,6 (5,6–15,7) у беременных с неосложненными индуцированными родами. Статистически значимая разница в величине СРБ была выявлена между подгруппой IB основной группы после индукции 11,1 (5,5–21,9) мг/л, где этот показатель был в 2,4 раза выше, $p = 0,0222$, и подгруппой Б группы сравнения 4,7 (3,9–5,4) мг/л до начала родов. После индукции родов статистически значимые различия в уровнях СРБ в сыворотке крови беременных между подгруппами основной группы, подгруппами группы сравнения самопроизвольных осложненных родов и самопроизвольных физиологических родов отсутствовали, $p > 0,05$.

Концентрация ультра СРБ в сыворотке крови беременных основной группы до индукции родов составила 2,1 (1,3–3,8) мг/л в подгруппе осложненных индуцированных родов, завершившихся операцией кесарева сечения (IA), 5,8 (2,8–9,0) мг/л у женщин с осложненными индуцированными родами, завершившимися через естественные родовые пути, а также 3,2 (1,0–9,5) мг/л у беременных с неосложненными индуцированными родами. Уровень СРБ в сыворотке крови беременных с самопроизвольными осложненными родами (ГС_о) составил 5,8 (2,9–9,2) мг/л в подгруппе родов, завершившихся операцией кесарева сечения (A), 3,3 (1,2–5,6) мг/л в подгруппе родов, завершившихся через естественные родовые пути. В группе беременных с самопроизвольными физиологическими родами (ГС_ф) содержание СРБ в сыворотке крови беременных составило 5,8 (3,7–9,1) мг/л. Значение ультра СРБ в сыворотке крови беременных основной группы после индукции родов составило 5,0 (2,4–6,7) мг/л в подгруппе осложненных индуцированных родов, завершившихся операцией кесарева сечения (IA), 7,0 (3,9–10,0) у женщин с осложненными индуцированными родами, завершившимися через естественные родовые пути, а также 3,4 (0,2–10,0) у беременных с неосложненными индуцированными родами.

Среднее значение концентрации ультра СРБ до индукции родов в основной группе (ОГ) составило 3,4 (1,7–7,4) мг/л и оказалось в 1,7 раза ниже, чем в группе физиологических родов (ГС_ф) – 5,8 (3,7–9,1) мг/л, $p = 0,0081$, что иллюстрирует рисунок 1.

При сравнении значений ультра СРБ между подгруппами основной группы до индукции родов, подгруппами группы сравнения осложненных родов до



*Различия статистически значимы в сравнении с соответствующим показателем в группе физиологических родов (ГСф), $p < 0,05$.

Рисунок 1. Уровень ультра СРБ в сыворотке крови беременных основной группы до индукции родов и группы физиологических родов до начала родов

родов также были определены статистически значимые различия: концентрация ультра СРБ в сыворотке крови беременных подгруппы IA основной группы 2,1 (1,3–3,8) мг/л была в 2,8 раза ниже, чем в подгруппе IB основной группы 5,8 (2,8–9,0) мг/л, $p = 0,0052$ и в 2,8 раза меньше, чем в подгруппе А группы сравнения 5,8 (2,9–9,2) мг/л, $p = 0,0008$. После индукции родов статистически значимые различия в уровнях СРБ в сыворотке крови беременных между подгруппами основной группы отсутствовали, $p > 0,05$. Проведено сопоставление концентраций ультра СРБ в сыворотке крови беременных основной группы (ОГ) до и после индукции родов, где статистически значимые различия были определены для подгруппы IA основной группы: до индукции родов этот показатель 2,1 (1,3–3,8) мг/л был в 2,4 раза ниже, чем после индукции родов 5,0 (2,4–6,7) мг/л, $p = 0,0206$.

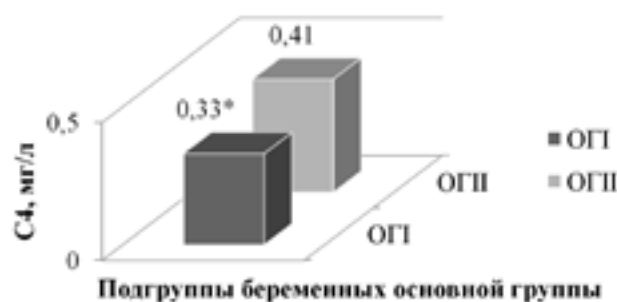
Концентрация С₃ в сыворотке крови беременных основной группы до индукции родов составила 1,55 (1,28–1,70) мг/л в подгруппе осложненных индуцированных родов, завершившихся операцией кесарева сечения (IA), 1,54 (1,28–1,68) мг/л у женщин с осложненными индуцированными родами, завершившимися через естественные родовые пути (IB), а также 0,62 (0,34–1,19) мг/л у беременных с неосложненными индуцированными родами (ОГII). Количество С₃ в сыворотке крови беременных основной группы после индукции родов было равно 1,55 (1,28–1,70) мг/л в подгруппе осложненных индуцированных родов, завершившихся операцией кесарева сечения (IA), 1,54 (1,28–1,68) мг/л у женщин с осложненными индуцированными родами, завершившимися через естественные родовые пути (IB), а также 0,62 (0,34–1,2) мг/л у беременных с неосложненными индуцированными родами (ОГII). В группе ГС_о уровень С₃ перед родами в сыворотке крови беременных с самопроизвольными осложненными родами составил 1,57 (1,35–1,64) мг/л в подгруппе родов, завершившихся операцией кесарева сечения (A), 1,64 (1,39–1,64) мг/л в подгруппе родов, завершившихся через естественные родовые пути.

В группе беременных с самопроизвольными физиологическими родами ($ГС_{\phi}$) содержание C_3 в сыворотке крови беременных составило 1,53 (1,39–1,70) мг/л. При проведении анализа не было выявлено различий в концентрациях C_3 между подгруппами основной группы (ОГ) до индукции родов и группами сравнения ($ГС_0$ и $ГС_{\phi}$) перед самопроизвольным началом родов, $p>0,05$. Также не были установлены достоверные различия между подгруппами основной группы (ОГ) по концентрации C_3 в сыворотке крови до и после индукции родов, $p>0,05$.

Концентрация C_4 в сыворотке крови беременных основной группы до индукции родов составила 0,34 (0,26–0,37) мг/л в подгруппе осложненных индуцированных родов, завершившихся операцией кесарева сечения (IA), 0,33 (0,29–0,38) мг/л у женщин с осложненными индуцированными родами, завершившимися через естественные родовые пути (IB), а также 0,41 (0,35–0,45) мг/л у беременных с неосложненными индуцированными родами (ОГII). Количество C_4 в сыворотке крови беременных основной группы после индукции родов определялось 0,34 (0,26–0,37) мг/л в подгруппе осложненных индуцированных родов, завершившихся операцией кесарева сечения (IA), 0,33 (0,29–0,38) мг/л у женщин с осложненными индуцированными родами, завершившимися через естественные родовые пути (IB), а также 0,41 (0,35–0,45) мг/л у беременных с неосложненными индуцированными родами (ОГII). В группе $ГС_0$ уровень C_3 в сыворотке крови беременных с самопроизвольными осложненными родами составил 0,30 (0,27–0,44) мг/л в подгруппе родов, завершившихся операцией кесарева сечения (A), 0,24 (0,15–0,25) мг/л в подгруппе родов, завершившихся через естественные родовые пути (Б). В группе беременных с самопроизвольными физиологическими родами ($ГС_{\phi}$) содержание C_4 в сыворотке крови беременных составило 0,33 (0,26–0,37) мг/л. При проведении анализа не было выявлено различий в концентрациях C_3 между подгруппами основной группы (ОГ) до индукции родов и группами сравнения ($ГС_0$ и $ГС_{\phi}$) перед самопроизвольным началом родов, $p>0,05$. Также не были установлены достоверные различия между подгруппами основной группы (ОГ) по концентрации C_3 в сыворотке крови до и после индукции, $p>0,05$.

При изучении уровня C_4 до индукции родов в подгруппах основной группы (ОГ) достоверные различия в значениях показателя были определены для ОГI, где он оказался в 1,2 раза ниже в сравнении с ОГII, соответственно 0,33 (0,26–0,37) мг/л и 0,41 (0,35–0,45), $p=0,0113$, что иллюстрирует **рисунок 2**.

Также уровень C_4 определялся в 1,4 раза ниже в подгруппе IB основной группы 0,33 (0,29–0,38) мг/л в сравнении с подгруппой Б группы сравнения 0,24 (0,15–0,25) мг/л, $p=0,0266$. Между остальными подгруппами основной группы как до, так и после индукции родов, группами сравнения и контроля, до родов по уровню C_4 статистически значимых различий не обнаружено, $p>0,05$.



*Различия статистически значимы в сравнении с соответствующим показателем в подгруппе ОГII основной группы, $p<0,05$.

Рисунок 2. Уровни СРБ и ультра СРБ в сыворотке крови беременных подгрупп основной группы до индукции родов

Выводы

1. Показатель ультрачувствительного СРБ проявил себя достоверным маркером интенсивности развития прелиминарного воспаления, оказавшись в 1,7 раза ниже у женщин с отсутствием родовой деятельности и последующей индукцией родов в сравнении с беременными с самопроизвольным началом физиологических родов, $p=0,0081$.

2. Концентрация ультрачувствительного СРБ оказалась перед индукцией родов ниже в 2,8 раза в группе осложненных индуцированных родов, завершившихся кесаревым сечением, в сравнении с самопроизвольно начавшимися родами, сопровождающимися осложнениями и завершенными экстренным кесаревым сечением, $p=0,0008$.

3. Из белков системы комплемента концентрация C_4 в сыворотке крови беременных определялась в 1,2 раза меньшая у беременных с осложненным течением индуцированных родов в сравнении с неосложненными индуцированными родами, а также в 1,4 раза ниже у беременных с неосложненным течением индуцированных родов в сравнении с беременными с самопроизвольными осложненными родами.

4. Оценка белков острофазного ответа для определения активности прелиминарного воспаления дает возможность прогноза эффективности индукции родов – завершения индуцированных родов через естественные родовые пути без осложнений для матери, плода и новорожденного.

Список литературы

1. Тесакова, М.Л. Готовность к родам: научные перспективы и практические возможности диагностики (клинические лекции) / М.Л. Тесакова // Охрана материнства и детства. – 2020. – Т. 35, № 1. – С. 78–90.
2. Белки острой фазы воспаления накануне, в процессе и после самопроизвольных и индуцированных родов / М.Л. Тесакова, Л. М. Небышинец, Е. В. Мельник [и др.] // Репродуктивное здоровье. Восточная Европа. – 2013. – № 3. – С. 52–61.

3. Прогнозирование исхода индукции родов по уровням цитокинов в плазме крови / М.Л. Тесакова, Л.М. Небышинец, О. Л. Малолеткина [и др.] // Репродуктивное здоровье. Восточная Европа. – 2014. – № 1. – С. 36–42.
4. Лейкоцитарный состав цервикальной слизи у беременных женщин накануне срочных родов / С.Л. Воскресенский, А. Ч. Федорков, Г. И. Иванчик, О. Л. Малолеткина // Репродуктивное здоровье. Восточная Европа. – 2012. – № 1. – С. 28–35.
5. Тесакова, М.Л. Индуцированные роды: информационное поле последнего десятилетия / М.Л. Тесакова // Современные перинатальные медицинские технологии в решении проблем демографической безопасности: сб. науч. тр. / Респ. науч.-практ. центр «Мать и дитя»; редкол.: Е. А. Улезко, И. В. Курлович. – Минск, 2021. – Вып. 14. – С. 263–274.
6. Иммунологические механизмы развития родового акта / Н. В. Крошкина, Н. Ю. Сотникова, А. В. Кудряшова [и др.] // Медицинская иммунология. – 1999. – Т. 1, № 3/4. – С. 39.
7. Шевченко, О. П. Белки острой фазы воспаления / О. П. Шевченко // Лаборатория. – 1996. – № 1. – С. 3–6. – URL: <http://www.clinlab.ru/win/LIBRARY/JOURNALAB/lab1/lab1ct1.htm> (дата обращения: 15.04.2025).
8. Лелевич, С. В. Клинико-лабораторные особенности периода беременности : учеб.-метод. пособие / Гродн. гос. мед. ун-т ; С. В. Лелевич. – Гродно: ГрГМУ, 2010. – 51 с.
9. Physiology uterine inflammation and labor onset : integration of endocrine and mechanical signals / O. Shynlova, Y.H. Lee, K. Srihajan, A.J. Lye // Reproductive Sciences. – 2013. – Vol. 20, № 2. – P. 154–167.
10. Вельков, В. В. С-реактивный белок – «золотой маркер», многозначительный и незаменимый / В. В. Вельков // Диагност. – URL: https://www.diakonlab.ru/files/Docs/CRP_gold-marker.pdf (дата обращения: 15.04.2025).

Поступила: 15. 04. 2025 г.

Принята в печать: 21. 05. 2025 г.

КЛИНИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА МИКОПЛАЗМЕННЫХ ПНЕВМОНИЙ У ДЕТЕЙ

В.А. Матвеев¹, О.А. Дубовец², Т.М. Рябова¹, В.В. Шевцова¹¹УО «Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет»²УЗ «Витебский областной детский клинический центр»

Реферат

Цель исследования: изучить клинические особенности микоплазменных пневмоний (МПП) у детей.

Материал и методы: Этиологический диагноз устанавливали на основании обнаружения антител класса IgM к *Mycoplasma pneumoniae* в сыворотке крови методом ИФА.

Результаты: Клиническими особенностями МПП было острое начало, высокий подъем температуры, сухой непродуктивный кашель, быстрое появление характерных рентгенологических изменений: иногда уже на 2 день от начала заболевания. Как в дебюте, так и в разгаре заболевания обращал на себя внимание слабо выраженный интоксикационный синдром. Почти у четверти детей отмечен коклюшеподобный кашель. Рентгенологическое разрешение МПП происходило медленно, иногда не ранее 1 мес. после начала процесса. Макролиды были эффективны. Длительное долечивание не полностью разрешившихся рентгенологически МПП в связи с благоприятным течением не требовалось.

Заключение: МПП у детей имеют ряд особенностей, позволяющих осуществить первичную клиническую диагностику. В целом течение заболевания характеризуется выраженной склонностью к самоограничению, что позволяет рекомендовать короткие по длительности курсы антибактериальной терапии после явного улучшения и исчезновения температурной реакции.

Ключевые слова: микоплазменная пневмония, дети, клинические особенности.

CLINICAL CHARACTERISTICS OF MYCOPLASMA PNEUMONIAE PNEUMONIA IN CHILDREN

V.A. Matveev¹, O.A. Dubovets², T.M. Rabova¹, V.V. Shevtsova¹¹Vitebsk State Medical University²Vitebsk Regional Children's Clinical Center

Abstract

Purpose of the study: to investigate the clinical features of *Mycoplasma pneumoniae* pneumonia (MPP) in children.

Materials and methods: an etiological diagnosis was confirmed through the detection of IgM class antibodies to *Mycoplasma pneumoniae* in serum samples using enzyme-linked immuno-sorbent assay (ELISA).

Results: The clinical features observed in MPP cases included an acute onset of symptoms, a significant elevation in body temperature, a dry and nonproductive cough, and the rapid emergence of characteristic radiological changes – often noticeable as early as the second day of illness. Mildly expressed toxic syndrome was evident both at the onset and during the illness. A whooping cough was noted in almost a quarter of children. Radiological improvement in cases of MPP was notably slow, sometimes taking up to one month post-onset. Treatment with macrolides proved to be effective. Despite the delayed radiological resolution in some cases, prolonged treatment was typically unnecessary due to the generally favorable progression of the disease.

Conclusion: MPP in children exhibits distinct clinical features that facilitate initial diagnosis. The disease course is characterized by a significant tendency for self-limitation, supporting the use of short-duration courses of antibacterial therapy following substantial clinical improvement and resolution of fever.

Key words: *Mycoplasma pneumoniae* pneumonia, children, clinical features.

Введение

Mycoplasma pneumoniae (МП) – один из наиболее распространенных возбудителей внегоспитальных пневмоний, особенно у детей. Заболевание возникает спорадически либо в виде эпидемических вспышек с периодичностью в 4–7 лет [1, 2, 3]. В последнем случае респираторный микоплазмоз может достигать

30–40 % всех регистрируемых инфекционных заболеваний органов дыхания [2]. По непонятным причинам особенно крупные подъемы заболеваемости указанной инфекцией наблюдаются в разных странах после эпидемии COVID-19 [1]. Значительное увеличение числа пневмоний, существенная часть которых обусловлена МП, отмечена со второй половины 2024 года и в Республике Беларусь. Так, в Витебской области число

детей, госпитализированных в этот период по поводу пневмоний, увеличилось в сравнении с 2023 г. более, чем в 4 раза. При этом наиболее частым установленным этиологическим агентом указанного заболевания оказалась МП. Изучению клинических особенностей данного заболевания в детской популяции и было посвящено настоящее исследование.

Материал и методы

Исследование проводилось в период подъема заболеваемости пневмониями у детей в августе-октябре 2024 года на базе УЗ «Витебский областной детский клинический центр».

Диагноз микоплазменной пневмонии (МПП) устанавливали на основании общепринятых клинических и рентгенологических (Rtg-) критериев. Маркером МП этиологии процесса служило обнаружение специфических антител класса IgM изолированно либо в сочетании со специфическими иммуноглобулинами класса IgG в сыворотке крови методом ИФА (АО «Эколаб», Россия). С целью исключения персистенции анти-МП IgM после перенесенного ранее заболевания, все дети с позитивным результатом были опрошены на наличие клинически очерченной респираторной инфекции в течение 2 мес., предшествующих настоящей госпитализации. При выявлении искомым данным пациенты из исследования были исключены. То же касалось детей со смешанной (*M. pneumoniae* + *S. pneumoniae*) этиологией процесса. В качестве маркеров хламидийной инфекции использовали обнаружение антител класса IgM к *S. pneumoniae* методом ИФА в сыворотке крови («Вектор-Бест», Россия).

Кроме того, в исследование не были включены лица с рефрактерной МПП. Последнее было сделано в связи с тем, что патогенез поражения легочной ткани при указанном состоянии не связан с прямым воздействием МП, а обусловлен провоспалительными цитокинами, выделяемыми гиперстимулированными через систему toll like рецепторов макрофагами [4].

Статистическая обработка результатов проводилась с помощью пакета прикладных программ Statistica 12.0. Абсолютные цифры представляли в виде

$M \pm m$, где

M – среднее значение, а m – ошибка средней.

Результаты исследования

На основании представленных критериев и ограничений МПП (J15.7) была диагностирована у 52 детей.

Сроки выявления специфических маркеров микоплазменной инфекции (МИ) у обследованных пациентов представлены в **таблице 1**.

Как видно из таблицы 1, специфические серологические маркеры МИ начинали выявляться довольно рано: с 3 дня от начала заболевания. При этом уже с 7 дня преобладало одновременное обнаружение IgM и IgG к МП, а после 13 дня болезни эта закономерность становилась очевидной ($P < 0,001$). При этом представ-

ленные цифры не отражают в полной мере сроков появления соответствующих специфических маркеров в сыворотке крови, поскольку сильно зависят от сроков госпитализации детей.

Возрастной и половой состав пациентов с диагностированной МПП представлен в **таблице 2**.

Как видно из таблицы 2, существенные различия между заболевшими по полу отсутствовали. Преобладали дети в возрасте от 7 до 12 лет ($P < 0,01 - 0,001$).

Далее для клинического анализа пациенты с МПП были разделены на 2 группы: ≤ 6 лет (11 пациентов) и ≥ 7 лет (41 ребенок). В обеих группах МПП обычно были неосложненными среднетяжелыми (94,2%). Гораздо реже ($P < 0,001$) встречалась тяжелая пневмония: ≤ 6 лет – у 1 (9,1 %) ребенка, ≥ 7 лет – у 2 (4,9 %) детей.

Подробная клиническая характеристика МПП у обследованных детей в различные периоды заболевания представлена в **таблице 3**.

Как видно из таблицы 3, положительный эпиданамнез в виде сходных заболеваний в семье или детских коллективах отмечался у 43,9 % детей в возрасте ≥ 7 лет и ни в одном случае у более младших ($P < 0,005$). Причиной этого, вероятнее всего, является плохое знание родителями ситуации с заболеваемостью в дошкольных учреждениях, а также невозможность получения необходимых сведений от самих детей младшего возраста.

Среди начальных симптомов заболевания наиболее частыми были повышение температуры (100 %) и кашель (98,1 %). При этом явно преобладала температура $> 38,5^\circ\text{C}$ ($P < 0,001$). Имелась также тенденция к более высокой температурной реакции в более старшей возрастной группе: $> 39^\circ\text{C}$ у 4 (40 %) детей ≤ 6 лет, 18 (47,4 %) ≥ 7 лет, $\geq 40^\circ\text{C}$ – у 3 (7,9 %) детей ≥ 7 лет. Температура, как правило, достигала максимума очень быстро – на 1–2 день. Кашель в начальный период отсутствовал только у 1 (9,1 %) ребенка ≤ 6 лет.

Достаточно частым начальным признаком заболевания являлись катаральные явления со стороны верхних дыхательных путей (ринит, фарингит, ларингит): в среднем у трети детей без значимых различий между сравниваемыми группами. У небольшого числа (5,8 %) пациентов был диагностирован катаральный средний отит. Диспепсический синдром в виде рвоты был отмечен только у 1 (1,9 %) ребенка 12 лет. Интоксикационный симптомокомплекс, включавший слабость, отказ от еды, снижение активности, головную боль, в данном периоде болезни встречался нечасто и мог быть оценен как выраженный только у 4 (7,7 %) детей без существенных различий по группам.

В период госпитализации симптоматика заболевания существенно не менялась. Наиболее типичным симптомом являлся кашель – 98,1 % пациентов. Практически у половины (47,7 %) детей в первые дни после поступления он был сухим, малопродуктивным. Несколько реже ($P > 0,05$) уже с самого начала встречался влажный кашель. У 22,8 % пациентов на высоте заболевания кашель носил приступообразный коклюшепо-

Таблица 1. Сроки выявления маркеров микоплазменной инфекции у обследованных детей с внегоспитальной пневмонией

Маркеры	Дни от начала заболевания и частота выявления			
	4–6 день	7–9 день	10–12 день	>13 дня
IgM к M. pneumoniae	3 (50%)	6 (40%)	6 (46,2%)	1 (5,6%)
IgM+IgG к M. pneumoniae	3 (50%)	9 (60%)	7 (53,8%)	17 (94,4%)
P	P<0,001			

Таблица 2. Возрастной и половой состав детей с микоплазменной пневмонией

Пол	Возрастные группы						Доля в общей группе	P*
	а/до 3 лет	б/4-6 лет	в/7-9 лет	г/10-12 лет	д/13-15 лет	е/16-18 лет		
Мальчики	0	4 (13,3%)	9 (30%)	13 (43,3%)	3 (10%)	1 (3,4%)	30 (57,7%)	Pб-г<0,01 Pг-д<0,01
Девочки	1 (4,5%)	6 (27,3%)	5 (22,7%)	8 (36,4%)	2 (9,1%)	0	22 (42,3%)	Pг-д<0,03
ИТОГО	1 (1,9%)	10 (19,2%)	14 (26,9%)	21 (40,5%)	5 (9,6%)	1 (1,9%)	52 (100%)	Pб-г<0,01 Pг-д<0,001 P(в+г)-б<0,001 P(в+г)-д<0,001

* - сравнение с группами «а» и «е» не проводили в связи с организационным ограничением поступления детей указанного возраста в стационар

добный характер (P<0,01 в сравнении с сухим кашлем).

К характерным симптомам относилась также лихорадка – 73,1 %. В то же время в сравнении с начальным периодом она явно была менее выражена. Так, температура >38,5 °C встречалась значительно реже (P<0,001), а у 26,9 % детей весь период госпитализации температура была нормальной (P<0,05 в сравнении с началом заболевания). Тем не менее, у 1 (9,1 %) ребенка ≤6 и 7 (17,1 %) детей ≥7 лет температура и в этот период на пике превышала 39 °C.

Общий интоксикационный синдром, несмотря на нередкую высокую лихорадку и значительный объем поражения легочной ткани по рентгенологическим данным, был еще менее значителен, чем в начале заболевания. Подтверждением этому является то обстоятельство, что состояние только 21 (40,4 %) из 52 детей на следующий день после поступления было расценено как среднетяжелое, у остальных – как удовлетворительное.

Катаральный синдром со стороны верхних дыхательных путей был преимущественно представлен ринитом и фарингитом изолированно либо в комбинации (19,2 %). У 1 (1,9 %) ребенка отмечено вовлечение придаточных пазух носа, у 4 (7,7 %) диагностирован катаральный средний отит (у 3 с начала заболевания и еще 1 после поступления в стационар). Указанные проявления, по-видимому, также были в основном обусловлены самой МИ, поскольку носоглоточные мазки 4 из этих детей на основные респираторные вирусы (парагрипп, РС-, риновирусы, метапневмовирусы, коронавирус, бокавирус) были отр. (real time ПЦР), а признаков бактериальной суперинфекции не наблюдалось.

Характерные для пневмонии аускультативные данные над легкими в виде мелких влажных хрипов с акцентом в области поражения отмечались у большинства пациентов. В то же время почти у трети детей патологические феномены при аускультации отсутствовали, и пневмония могла быть диагностирована только рентгенологически.

Прочие симптомы встречались относительно редко. Так, у 1 (1,9 %) ребенка в возрасте 6 лет на 3–4 день заболевания появилась мелкая пятнисто-папулезная сыпь на щеках и верхних конечностях, не зудящая. Высыпания длились 2 дня. Бронхообструкция была также отмечена у 1 (1,9 %) ребенка, имевшего ранее сходные эпизоды нарушения бронхиальной проходимости при ОРЗ. После разового купирования она более не рецидивировала, мать ребенка страдает бронхиальной астмой. Осложнения в виде плеврита диагностированы у 3 (5,8 %) детей. Во всех случаях выпот был обнаружен при УЗИ, размер не превышал 8 мм: 5,6±1,2 мм.

У 2 (3,8 %) детей в период госпитализации наблюдался диспепсический синдром, у одного в виде рвоты и более в животе, у другого – однократной рвоты. Первый ребенок был обследован на потенциальные кишечные патогены: адено-, рота-, нора-, энтеровирусы в кале методом иммунохроматографии – результат отр. (ООО «Мультилаб», РБ; «SPINREACT», Испания).

Характерные Rtg-изменения при МПП появлялись очень рано: у 8 детей уже на 2–3 день после первого подъема температуры.

Течение МПП у наблюдавшихся детей в зависимости от вида этиотропной терапии представлено в **таблице 4**.

Таблица 3. Клиническая характеристика микоплазменных пневмоний у детей

Анализируемые параметры	Группы обследованных и частота выявления		
	Дети ≤6 лет (n = 11)	Дети ≥7 лет (n = 41)	ИТОГО: (n = 52)
Амбулаторный период			
Наличие положительного эпиданамнеза	0	18 (43,9 %)	18 (34,6 %)
Катаральный синдром со стороны верхних дыхательных путей	2 (18,1 %)	13 (31,7 %)	15 (28,8 %)
Кашель	10 (90,9 %)	41 (100 %)	51 (98,1 %)
Катаральный средний отит	1 (9,1 %)	2 (4,9 %)	3 (5,8 %)
*Температура >38,5°C	6 (60 %)	28 (73,7 %)	34 (89,5 %)
*Температура ≤ 38,5°C	4 (40 %)	10 (26,3 %)	14 (10,5 %)
Диспепсический синдром	0	1 (2,4 %)	1 (1,9 %)
Выраженный интоксикационный синдром	1 (9,1 %)	3 (7,3 %)	4 (7,7 %)
Госпитальный период			
Температура > 38,5°C	4 (36,4 %)	17 (41,5 %)	21 (40,4 %)
Температура < 38,5°C	2 (18,2 %)	14 (34,1 %)	16 (30,7 %)
Нормальная температура	5 (45,4 %)	10 (24,4 %)	15 (28,8 %)
Выраженный интоксикационный синдром	0	0	0
Катаральный синдром со стороны верхних дыхательных путей	3 (27,3 %)	10 (24,3 %)	13 (25 %)
ринит	2 (18,2 %)	2 (4,9 %)	4 (7,7 %)
ринофарингит	0	5 (12,2 %)	5 (9,6 %)
фарингит	0	2 (4,9 %)	2 (1,9 %)
риносинусит	0	1 (2,4 %)	1 (1,9 %)
конъюнктивит	1 (9,1 %)	0	1 (1,9 %)
Катаральный средний отит	1 (9,1 %)	3 (7,3 %)	4 (7,7 %)
Кашель при госпитализации	10 (90,9 %)	41 (100 %)	51 (98,1 %)
*сухой	3 (42,9 %)	18 (48,6 %)	21 (47,7 %)
	(n = 7)	(n = 37)	(n = 44)
*влажный	3 (42,9 %)	10 (27,1 %)	13 (29,6 %)
*коклюшеподобный	1 (14,2 %)	9 (24,3 %)	10 (22,7 %)
Отсутствие локальных аускультативных феноменов в области поражения	3 (27,3 %)	12 (29,3 %)	15 (28,8 %)
Влажные хрипы в области поражения	8 (72,7 %)	29 (70,7 %)	37 (71,2 %)
Бронхообструкция	1 (9,1 %)	0	1 (1,9 %)
Дыхательная недостаточность I степени	1 (9,1 %)	1 (2,4 %)	2 (3,8 %)
Плеврит по данным УЗИ	1 (9,1 %)	2 (4,9 %)	3 (5,8 %)
Сыпь	1 (9,1 %)	0	1 (1,9 %)
Диспепсический синдром	0	2 (4,9 %)	2 (3,8 %)
рвота	0	2 (4,9 %)	2 (3,8 %)
жидкий стул	0	1 (2,4 %)	1 (1,9 %)
Сроки выявления пневмонии при рентгенографии легких в днях от начала заболевания	6,1±1,1 min 2–max 14	5,8±0,3 min 2–max 11	6,0±0,3 min 2–max 14

Как видно из таблицы 4, наиболее эффективным ($P<0,04$) методом лечения МПП было использование макролидных антибиотиков (АТБ). При этом бета-лактамы, несмотря на преимущественно внутривенный метод введения, никакой активности не имели ($P<0,04$), что подтверждает роль в этиологии анализируемых заболеваний именно атипичных бактерий, к которым относится и МП. Кроме того, в случае первичного назначения при госпитализации бета-лактамино АТБ 19 из 21 (90,5%) пациента был позднее добавлен макро-

лид, причем 6 детям (28,6%) в ранние сроки в связи с отсутствием эффекта терапии. В то же время, если макролид был назначен с момента поступления, менять первичную АТБ-терапию не пришлось ни одному из 31 ребенка ($P<0,003$).

Контрольная рентгенография легких была проведена 50 пациентам (96,2%). Сроки ее по группам не различались, а частота Rtg-разрешения имела тенденцию к увеличению в случае использования макролидных АТБ ($P>0,05$).

Таблица 4. Течение микоплазменных пневмоний у детей в зависимости от вида этиотропной терапии

Анализируемые параметры	Инициальная терапия			P
	Макролиды	Бета-лактамы	Макролиды + бета-лактамы	
Длительность температурной реакции в стационаре в днях*	2,0±0,5 n = 6	2,8±0,3 n = 13	1,8±0,2 n = 18	P ₁₋₂ >0,05; P ₂₋₃ < 0,04; P ₍₁₊₃₎₋₂ <0,04
Сроки проведения контрольной рентгенографии (дни от момента поступления)	10,2±0,5 n = 10	10,8±0,5 n = 21	11,7±1,0 n = 19	P>0,05
Разрешение пневмонии при контрольной рентгенографии	90 %	66,7 %	78,9 %	P>0,05

*- длительность температурной реакции оценивалась только в случае ее наличия при госпитализации

У 12 (23,1 %) детей при контрольной рентгенографии легких полного разрешения воспалительных изменений не произошло. При этом у 3 (5,8 %) последнее было зафиксировано только на 18–24 день, у 2 (3,8 %) при КТ исследовании диагностировано развитие пневмосклероза в очаге поражения, 7 (13,5 %) детей выписаны из стационара с пневмонией в стадии рассасывания. Из них 6 (85,7 %) никакая дополнительная этиотропная терапия в амбулаторных условиях не назначалась, однако все дети в течение 1 мес. полностью выздоровели (P<0,05).

Обсуждение

Проведенный анализ свидетельствует о том, что основной поражаемой группой при МПП являются дети в возрасте от 7 до 12 лет. Сходные данные приводят и другие исследователи [1, 2, 5]. Оптимальным методом диагностики МПП считается ПЦР [2, 4, 5], однако, по нашим данным, и серологические исследования сыворотки крови на наличие антител IgM к МП позволяло поставить этиологический диагноз с первой недели заболевания.

Клинически для МПП характерно острое начало с подъемом температуры до высоких цифр, иногда $\geq 40^\circ\text{C}$. Описанного ранее постепенного «расползания» инфекции нами не отмечено [3]. Особенно высокие цифры температуры характерны для детей ≥ 7 лет. Практически обязательным симптомом является сухой малопродуктивный кашель. У четверти детей отмечается катаральный синдром со стороны верхних дыхательных путей (ВДП). Пневмония возникает очень рано, иногда уже на 2 день от начала заболевания. Общеинтоксикационный синдром в сравнении с обычными бактериальными пневмониями выражен незначительно.

В разгаре заболевания последняя закономерность сохраняется, становясь еще более очевидной. На данную особенность обращали внимание и другие исследователи [2]. Характерны сухой малопродуктивный кашель, лихорадка, несколько уступающая по выраженности началу заболевания. Катаральный синдром со

стороны ВДП присутствует и в этом периоде, весьма разнообразен, чаще представлен фарингитом и ринитом. Это подтверждает способность МП поражать не только легочную ткань, но и другие отделы дыхательной системы [2]. Аускультативная картина поражения легких типична для пневмонии, однако у трети детей характерные признаки в виде очаговых влажных хрипов отсутствуют, что в совокупности с невыраженной интоксикацией делает постановку диагноза без рентгенографии грудной клетки весьма затруднительной. Определенное диагностическое значение при МПП имеет коклюшеподобный кашель, отмеченный почти у четверти детей. Заслуживает внимание пятнисто-папулезная экзантема, возникшая на 3–4 день заболевания и не имевшая других логичных объяснений, кроме МИ. Разнообразные кожные поражения при данном заболевании описывались и ранее [2, 3, 5].

Специфичной является также динамика МПП на фоне этиотропной терапии. Бета-лактамы влияния на течение заболевания не имели. Макролиды оказались достаточно активными. По-видимому, резистентность МП к этой группе АТБ, достигающая в других регионах 80 % и более [6], для нашего не типична. Температура на фоне адекватного этиотропного лечения снижалась очень быстро. В то же время Rtg-изменения не были столь динамичны. Почти у четверти детей полного рассасывания очагов в привычные для других пневмоний подобной тяжести сроки не произошло: процесс иногда затягивался до 3–4 недель.

Обычной практикой при пневмониях в случае сохранения очагов в легочной ткани на фоне этиотропной терапии является пролонгирование последней. При МПП этого, по-видимому, не требуется – процесс завершается самостоятельно в течение примерно 1 мес. В целом МПП носили отчетливый самоограничивающийся характер. Так, 11 детей, не получавших в лихорадочный период заболевания этиотропной терапии, нормализовали температуру самостоятельно, причем в течение всего 5,3±0,9 дней. О том же свидетельствует в целом благоприятный результат лечения МПП бета-лактамами АТБ: снижение температуры обычно отмечалось в пределах 3 дней терапии, соз-

давая иллюзию эффекта. Это приводило к упорству врачей в назначении данной группы АТБ, несмотря на установленную МП этиологию вспышки. Сходная ситуация описана и другими исследователями [1].

Заключение

Таким образом, МПП у детей имеют целый ряд особенностей, позволяющих осуществить первичную клиническую диагностику и далее, после лабораторного подтверждения, выбрать адекватную лечебную тактику. Последнее, в том числе, касается отсутствия необходимости длительного долечивания АТБ полностью рентгенологически не разрешившихся МПП при условии их общей позитивной динамики и исчезновения лихорадочной реакции. Кроме того, создается впечатление, что после нормализации температуры, в том числе самостоятельной, курс этиотропной терапии МПП должен быть максимально коротким, а в части случаев от него можно вообще отказаться.

Список литературы

1. Clinical Manifestations, Macrolide Resistance, and Treatment Utilization Trends of *Mycoplasma pneumoniae* Pneumonia in Children and Adolescents in South Korea / J.K. Lee [et al] // Microorganisms. - 2024. - Vol.12, №9. - 1806.
2. Зайцева, С. В. Микоплазменная инфекция у детей (обзор литературы) / С. В. Зайцева, А. К. Застрожина, О. А. Муртазаева // РМЖ. - 2017. - № 5. - С. 327-334.
3. Внелегочные проявления инфекции, вызванной *Mycoplasma pneumoniae*, у детей / Н.И. Колганова [и др.] // Детские инфекции. - 2024. - Т. 23, № 2. - С. 45-51.
4. Tsai, Ti-An. Rational stepwise approach for *Mycoplasma pneumoniae* pneumonia in children / Ti-An. Tsai // J Microbiol Immunol Infect. - 2021. - Vol. 54, № 4. - P. 557-565.
5. *Mycoplasma pneumoniae* from the Respiratory Tract and Beyond / K. B. Waites [et al] // Clin Microbiol Rev. - 2017. - Vol. 30, № 3. - P. 747-809.
6. Chen, Yu-Chin. Macrolide-Resistant *Mycoplasma pneumoniae* Infections in Pediatric Community-Acquired Pneumonia / Yu-Chin. Chen, Wei-Yun. Hsu, Tu-Hsuan. Chang // Emerg. Inf. Diseases. - 2020. - Vol. 16, № 7. - P. 1382-1391.

Поступила: 24.03.2025 г.

Принята в печать: 21.05.2025 г.

ОПРЕДЕЛЕНИЕ ВЕРОЯТНОСТИ РАЗВИТИЯ ПРЕЖДЕВРЕМЕННЫХ РОДОВ У ЖЕНЩИН С ВНУТРИПЕЧЕНОЧНЫМ ХОЛЕСТАЗОМ БЕРЕМЕННЫХ

Я.И. Бик-Мухаметова, Т.Н. Захаренкова, В.Н. Калачев, Ю.Д. Каплан

УО «Гомельский государственный медицинский университет»

Реферат

Исследование проведено с целью выявления предикторов и определения вероятности развития преждевременных родов у женщин с внутрипеченочным холестазом беременных. Было обследовано 42 женщины с внутрипеченочным холестазом беременных, которые были родоразрешены в период с 2017 по 2021 год в учреждениях здравоохранения г. Гомеля. У пациентов в случае появления клинико-лабораторных критериев холестаза при недоношенной беременности частота ПР составила 14,3 %. В результате исследования было установлено, что значимыми факторами риска ПР при ВПХ явились: значение ХГЧ $\leq 0,51$ МоМ ($\beta_0=0,245$; $p=0,038$); уровень PAPP-A в крови $\leq 0,83$ МоМ ($\beta_0=0,393$; $p=0,0003$) и активность ЩФ в крови > 499 Ед/л ($\beta_0=0,191$; $p=0,032$), а суммарный диагностический коэффициент $> 0,393$ свидетельствовал о высокой вероятности преждевременных родов ($Se=100\%$, $Sp=97,1\%$; $AUC=0,978$; $95\% CI 0,873-0,995$; $p=0,0001$). Таким образом, в основе преждевременного родоразрешения у женщин с ВПХ лежат первичные плацентарные нарушения с нарушением прогестерон-синтетической функции плаценты и более высокие показатели холестаза.

Ключевые слова: ассоциированный с беременностью белок-A, внутрипеченочный холестаз беременных, преждевременные роды, хорионический гонадотропин человека, щелочная фосфатаза.

DETERMINING THE PROBABILITY OF PRETERM LABOR IN WOMEN WITH INTRAHEPATIC CHOLESTASIS OF PREGNANCY

Ya.I. Bik-Mukhametova, T.N. Zakharenkova, V.N. Kalachev, Yu.D. Kaplan

Educational Institution "Gomel State Medical University"

Abstract

The study was conducted to identify predictors and determine the likelihood of premature birth in women with intrahepatic cholestasis of pregnancy. A total of 42 women with intrahepatic cholestasis of pregnancy who gave birth between 2017 and 2021 in healthcare institutions in Gomel were examined. In patients with clinical and laboratory criteria for cholestasis in preterm pregnancy, the incidence of preterm labor was 14,3%. The study found that significant risk factors for preterm labor in ICP were: hCG value ≤ 0.51 MoM ($\beta_0=0.245$; $p=0.038$); blood PAPP-A level ≤ 0.83 MoM ($\beta_0=0.393$; $p=0.0003$) and blood alkaline phosphatase activity > 499 U/L ($\beta_0=0.191$; $p=0.032$), and the total diagnostic coefficient > 0.393 indicated a high probability of preterm labor ($Se=100\%$, $Sp=97.1\%$; $AUC=0.978$; $95\% CI 0.873-0.995$; $p=0.0001$). Thus, the basis of premature delivery in women with ICP is primary placental disorders with impaired progesterone-synthetic function of the placenta and higher rates of cholestasis.

Key words: pregnancy associated protein-A, intrahepatic cholestasis of pregnancy, preterm labor, human chorionic gonadotropin, alkaline phosphatase.

Введение

Внутрипеченочный холестаз беременных (ВПХ) развивается во втором и третьем триместре беременности и является одним из самых частых ассоциированных с беременностью поражением печени [1, 2, 3]. Этиология и патогенез данного заболевания на данном этапе развития медицины до конца не изучены [4, 5]. ВПХ протекает относительно доброкачественно для женщин и не приводит к существенному нарушению ее здоровья [6]. В то же время у этих пациентов достаточно часто наблюдаются акушерские осложнения, и ВПХ отрицательно влияет на здоровье плода и

новорожденного. У беременных с ВПХ более часто отмечены антенатальная гибель плода, меконияльное окрашивание околоплодных вод, преждевременные роды (ПР), респираторный дистресс-синдром новорожденных и ранняя неонатальная смертность [7, 8].

ПР у женщин с ВПХ наблюдаются в 20,0–60,0 % случаев, что значительно превышает общепопуляционную частоту ПР в развитых странах [6, 7, 9]. У женщин с ВПХ в основе патогенеза преждевременных родов лежит повышение чувствительности миометрия к эндогенному окситоцину и увеличение синтеза простагландина F_{2α} на фоне нарастания концентрации желчных кислот [5]. Прогнозированию преждевременных родов у женщин при ВПХ посвящено небольшое число иссле-

Адреса для корреспонденции: Я.И. Бик-Мухаметова, e-mail: YaninaBM@rambler.ru, тел.: +375 (29) 18-51-574 (A1).

Т.Н. Захаренкова, e-mail: tera03@yandex.by; +375296810771, В.Н. Калачев, e-mail: drkw@yandex.ru, тел.: +375 (29) 31-42-968.

Ю.Д. Каплан, e-mail: jangle@bk.ru, тел.: +375 (29) 73-09-872

дований, согласно которым выявлено, что преждевременное родоразрешение ассоциировалось с развитием ВПХ в более ранние сроки гестации, заболевание имело более длительное течение от момента развития заболевания до родов и было сопряжено с более высокими уровнями ЖК в сыворотке крови [10, 11].

Сложный многофакторный патогенез ВПХ и отсутствие на данном этапе эффективных факторов прогноза его осложненного течения требуют детального анализа каждого случая данной патологии с выявлением значимых факторов прогноза и формированием групп риска, что позволит выработать дифференцированный подход к обследованию и ведению, определить оптимальный метод и срок родоразрешения для пациентов.

Цель

Выявить ранние доклинические предикторы преждевременного родоразрешения и разработать патогенетически обоснованный метод определения вероятности развития преждевременных родов у женщин с внутрисеченочным холестазом беременных.

Материалы и методы

Методом сплошной выборки было проведено проспективное исследование. В исследование вошли 42 женщины, родоразрешенные в учреждениях здравоохранения г. Гомеля в период с 2017 по 2021 гг., которым в сроке менее 259 дней был установлен диагноз ВПХ. У 6 (14,3 %) женщин с ВПХ беременность завершилась преждевременно (основная группа), а у 36 пациенток с ВПХ – родами в срок (группа сравнения).

В группах исследования проводилась оценка анамнестических данных (менструальная и репродуктивная функции; соматический и гинекологический анамнез; анамнез заболевания; наличие аллергических реакций); изучалось клиническое течение беременности и родов; анализировались результаты биохимического пренатального скрининга первого триместра беременности с определением ассоциированного с беременностью белка А (РАРР-А) и хорионического гонадотропина человека (ХГЧ); проводилось биохимическое исследование крови, и определялись показатели холестаза, цитолиза, белково-синтетической функции печени; с использованием фотометра вертикального типа Sunrise Tecan методом иммуноферментного анализа определяли концентрации прогестерона и эстрадиола, уровни ИЛ-4 и ИЛ-6 в сыворотке крови женщин; спектрофотометрически ферментативным методом на микропланшетном ридере «Infinite M200» определяли концентрации нитрит- и нитрат-ионов (NOx) и реактивных соединений тиобарбитуровой кислоты (TBARS).

Статистическая обработка данных проводилась с использованием программы «MedCalc 10.2.0.0», с помощью анализа медианы (Me) и интерквартильного размаха (IQR). Шансы возникновения изучаемого события в группах оценивали по отношению шансов (OR). Межгрупповое сравнение количественных признаков

оценивали по критерию Манна-Уитни. Значимость количественных показателей оценивали методом ROC-анализа, с определением порогового значения и прогностической значимости. Анализ связи между количественными параметрами осуществляли с использованием теста ранговой корреляции Спирмана (r_s). Для изучения связи бинарного признака с несколькими качественными и/или количественными признаками использовали множественный регрессионный анализ. Статистически значимыми считались результаты при значении $p < 0,05$.

Результаты

В основную группу вошли 6 (14,3 %) пациенток с ВПХ, чья беременность завершилась в сроке 258 дней и менее, средний срок преждевременных родов при этом составил 251 (245; 257) день. Группу сравнения сформировали 36 женщин с ВПХ и срочными родами.

Возраст пациенток с ВПХ и преждевременным родоразрешением составил 34 (31; 38) года, и они были старше женщин группы сравнения со срочными родами – 29 (26; 34) лет ($P(U)=0,027$). Методом ROC-анализа выявлено пороговое значение возраста для женщин с ВПХ для прогнозирования ПР. При развитии ВПХ у женщин старше 30 лет повышается вероятность ПР ($Se=83,3\%$, $Sp=61,1\%$; $AUC=0,785$; $95\% CI 0,631-0,896$; $p=0,014$).

По менструальной функции, репродуктивному, гинекологическому и соматическому анамнезу, наличию у пациенток аллергических реакций, группы исследования существенно не различались. Женщины с ВПХ и преждевременными родами не отличались от пациенток группы сравнения по клиническому течению беременности. У женщин с ВПХ истмико-цервикальная недостаточность повышала шанс развития ПР в 17,5 раз ($OR=17,5$; $95\% CI 1,3-238,9$; $p=0,032$). В остальном течение родов у женщин в группах исследования существенно не различалось. При изучении анамнеза заболевания было установлено, что у женщин основной группы период от момента постановки диагноза ВПХ до родоразрешения был короче, чем у женщин группы сравнения и составил 34 (27; 36) дня против 59 (35; 80) дней соответственно ($P(U)=0,031$).

У женщин групп исследования в сыворотке крови были определены показатели холестаза (желчные кислоты, общий билирубин, щелочная фосфатаза (ЩФ), холестерин), цитолиза (аспартатаминотрансфераза (АсТ), аланинаминотрансфераза (АлТ), коэффициент де Ритиса (АсТ/АлТ)) и белково-синтетической функции печени (общий белок, альбумин, протромбиновый индекс (ПТИ), фибриноген), и изучены их концентрации в зависимости от срока родоразрешения (табл. 1).

У пациенток с ВПХ значение коэффициента де Ритиса 0,49 и менее с 66,7% чувствительностью и 77,8% специфичностью свидетельствовало о вероятности ПР ($AUC=0,757$; $p=0,005$). Женщины с ВПХ и ПР имели значимо более высокий уровень ЩФ, чем пациентки со срочными родами. При этом активность ЩФ в сыворотке крови более 499 Ед/л позволяла прогнози-

Таблица 1. Показатели холестаза, цитолиза и белково-синтетической функции печени у женщин в зависимости от срока родов

Показатели холестаза, цитолиза, белково-синтетической функции печени	Основная группа (n=6)	Группа сравнения (n=36)	Результат межгруппового сравнения
Желчные кислоты, мкмоль/л	12,5 (11; 49)	12 (10; 35,8)	P(U)=0,467
Общий билирубин, мкмоль/л	11,1 (8,6; 16,0)	11,9 (8,8; 15,7)	P(U)=0,746
Холестерин, ммоль/л	8,65	7,9 (6,7; 8,7)	P(U)=0,186
ЩФ, Ед/л	621 (502; 708)*	377 (229; 495)	P(U)=0,020
АСТ, Ед/л	116 (90; 124)	95 (57; 183)	P(U)=0,914
АлТ, Ед/л	209 (141; 318)	134 (91; 343)	P(U)=0,450
Коэффициент де Ритиса	0,49 (0,28; 0,61)*	0,66 (0,53; 0,96)	P(U)=0,046
Общий белок, г/л	77 (74; 78)	76 (69; 82)	P(U)=0,666
Альбумин, г/л	43 (43; 45)	42 (38; 45)	P(U)=0,289
Фибриноген, г/л	5,2 (4,8; 6,7)	4,9 (4,3; 5,4)	P(U)=0,114
ПТИ	1,04 (0,96; 1,10)	1,06 (1,00; 1,10)	P(U)=0,693

* – Различия статистически значимы с группой сравнения

ровать ПР (Se=83,3 %, Sp=77,8 %; AUC=0,801; p=0,008).

Для определения роли оксидативного стресса в развитии преждевременных родов при ВПХ мы определили концентрации NOx и TBARS. У женщин с ВПХ и преждевременным родоразрешением уровень NOx и концентрация TBARS составили 8,31 (6,14; 11,21) мкм/л и 15,97 (11,04; 17,54) мкм/л и не отличались от параметров оксидативного стресса у беременных групп сравнения – 10,20 (7,02; 14,55) мкм/л и 14,15 (12,24; 17,20) мкм/л соответственно (P(U)_{NOx}=0,258; P(U)_{TBARS}=0,554;).

Концентрация ИЛ-6 у пациентов с ВПХ и ПР составила 4,87 (2,71; 9,89) пг/мл против 1,59 (1,17; 3,88) пг/мл у женщин с ВПХ и срочными родами (P(U)=0,017). У беременных с ВПХ уровень ИЛ-6 в крови более 2,53 пг/мл с чувствительностью 83,3 % и специфичностью 73,9 % позволял предположить развитие ПР (AUC=0,822; p=0,004). Уровень ИЛ-4 в крови у женщин с ВПХ и ПР составил 48,34 (8,52; 100,00) пг/мл и был сопоставим с концентрацией ИЛ-4 у беременных со срочными родами – 11,36 (2,36; 63,33) пг/мл (P(U)=0,341).

Для уточнения особенностей синтетической функции плаценты на ранних этапах гестации, как возможного предиктора преждевременных родов при ВПХ мы изучили концентрации белков и гормонов биохимического пренатального скрининга первого триместра беременности. В конце первого триместра беременности уровень PAPP-A у пациенток с ВПХ и последующим преждевременным родоразрешением составил 0,75 (0,63; 0,80) МоМ и был значимо ниже, чем у пациенток с ВПХ и срочными родами – 1,16 (1,03; 1,38) МоМ (P(U)=0,002). При этом значение PAPP-A в сыворотке крови у пациентов с ВПХ равное 0,83 МоМ и менее повышало вероятность наступления ПР (Se=100 %, Sp=85,3 %; AUC=0,897; p=0,0001). У пациентов с ВПХ преждевременное родоразрешение коррелировало с более низким уровнем ХГЧ (r_s= - 0,337; p=0,036). Уровень ХГЧ 0,51 МоМ и менее использовать для прогнозирования ПР у женщин с ВПХ (Se=66,7 %; Sp=91,2 %; AUC=0,772; p=0,002).

Для изучения роли гормонпродуцирующей функции плаценты в развитии преждевременных родов

у женщин ВПХ, в группах исследования были определены уровни эстрадиола и прогестерона. Концентрация эстрадиола у женщин с ВПХ и ПР составила 19,80 (12,70; 21,50) нмоль/л, что было сопоставимо с уровнем эстрадиола у пациенток с ВПХ и срочными родами – 22,60 (19,60; 26,43) нмоль/л (P(U)=0,079). Концентрация прогестерона у женщин с ВПХ и ПР составила 1 655 (1548; 1743) нмоль/л против 1831 (1743; 1880) нмоль/л при срочных родах (P(U)=0,002). Уровень прогестерона в крови у женщин с ВПХ 1760 нмоль/л и менее позволял прогнозировать ПР (Se=100 %, Sp=69,8 %; AUC=0,885; p=0,0001).

Для расчета вероятности развития ПР у 42 женщин с ВПХ нами проанализированы все выявленные значимые предикторы. Предикторами развития ПР при ВПХ явились: возраст женщины старше 30 лет (Se=83,3 %, Sp=61,1 %; AUC=0,785; p=0,014); значение ХГЧ в крови 0,51 МоМ и менее (Se=66,7 %; Sp=91,2 %; AUC=0,772; p=0,002) и уровень PAPP-A в крови 0,83 МоМ и менее (Se=100 %; Sp=85,3 %; AUC=0,897; p=0,0001) в конце первого триместра беременности; концентрация ЩФ в крови более 499 Ед/л (Se=83,3 %, Sp=77,8 %; AUC=0,801; p=0,008); концентрация ИЛ-6 в сыворотке крови более 2,53 пг/мл (Se=83,3 %, Sp=73,9 %; AUC=0,822; p=0,004); показатель коэффициента де Ритиса 0,49 и менее (Se=66,7 %, Sp=77,8 %; AUC=0,757; p=0,005); уровень прогестерона в крови 1760 нмоль/л и менее (Se=100 %, Sp=69,8 %; AUC=0,885; p=0,0001).

Методом множественного регрессионного анализа с пошаговым исключением незначимых предикторов выявлены значимые предикторы ПР у женщин с ВПХ, и определена их прогностическая значимость (табл. 2).

Методом ROC-анализа выявлено пороговое значение суммы значимых факторов риска ПР. Сумма баллов более 0,393 с отличной прогностической значимостью позволяет отнести беременную женщину с ВПХ в группу высокого риска ПР (Se=100 %, Sp=97,1 %; AUC=0,978; p=0,0001) (рис. 1).

Наличие двух любых из предлагаемых предикторов позволяет отнести беременную с ВПХ в группу риска ПР.

Таким образом, нам удалось установить, что в основе ПР у женщин с ВПХ лежат первичные плацентар-

Таблица 2. Суммарный вклад предикторов преждевременных родов при внутрипеченочном холестазе беременных

Предикторы ПР	Коэффициент регрессии, β_0	Статистический уровень значимости, p
Уровень РАРР-А $\leq 0,83$ МоМ в конце первого триместра	0,393	0,0003
Уровень ХГЧ $\leq 0,51$ МоМ в конце первого триместра	0,245	0,038
Активность ЩФ в сыворотке крови > 499 Ед/л	0,191	0,032

ные нарушения с нарушением прогестерон-синтетической функции плаценты и более высокие показатели холестаза.

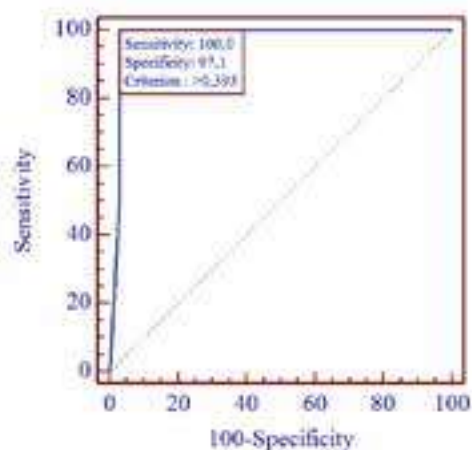


Рисунок 1. Модель вероятности развития преждевременных родов у женщин с внутрипеченочным холестазом беременных

Заключение

1. У пациентов в случае появления клинко-лабораторных критериев холестаза в сроке менее 259 дней частота ПР составляет 14,3 %.

2. У женщин старше 30 лет развитие ВПХ повышает риск ПР ($Se=83,3\%$, $Sp=61,1\%$; $AUC=0,785$; $p=0,014$), а истмико-цервикальная недостаточность увеличивает шанс развития ПР у женщин с ВПХ в 17,5 раз ($OR=17,5$; $95\% CI 1,3-238,9$; $p=0,032$).

3. Изменение показателей биохимического анализа крови коррелирует с частотой акушерских осложнений. Факторами риска ПР являлись: значение коэффициента де Ритиса 0,49 и менее ($Se=66,7\%$, $Sp=77,8\%$; $AUC=0,757$; $p=0,005$); активность ЩФ в сыворотке крови более 499 Ед/л ($Se=83,3\%$, $Sp=77,8\%$; $AUC=0,801$; $p=0,008$).

4. У женщин с ВПХ преждевременные роды имеют прямую корреляционную связь с концентрацией ИЛ-6 ($r_s=0,453$, $95\% CI 0,104-0,703$; $p=0,017$). Концентрация ИЛ-6 в сыворотке крови женщин с ВПХ более 2,53 пг/мл позволяет прогнозировать развитие ПР ($Se=83,3\%$, $Sp=73,9\%$; $AUC=0,822$; $p=0,004$).

5. В основе патогенеза ПР у женщин с ВПХ лежат первичные плацентарные нарушения (P(U) $РАРР-А=0,002$; $r_{сХГЧ} = -0,337$, $p=0,036$).

6. Пациентки с ПР и ВПХ имеют более низкие уровни прогестерона в крови (P(U)=0,002), а концентрация прогестерона в крови 1760 нмоль/л и менее повышает вероятность ПР у женщин с ВПХ ($Se=100\%$, $Sp=69,8\%$; $AUC=0,885$; $p=0,0001$).

7. Значимыми предикторами ПР при ВПХ явились: значение ХГЧ $\leq 0,51$ МоМ ($\beta_0=0,245$; $p=0,038$); уровень РАРР-А в крови $\leq 0,83$ МоМ ($\beta_0=0,393$; $p=0,0003$) и активность ЩФ в крови > 499 Ед/л ($\beta_0=0,191$; $p=0,032$). Суммарный диагностический коэффициент $> 0,393$ свидетельствует о высокой вероятности преждевременных родов ($Se=100\%$, $Sp=97,1\%$; $AUC=0,978$; $p=0,0001$).

8. Таким образом, патогенетически преждевременные роды при ВПХ обусловлены первичными плацентарными нарушениями с нарушением прогестерон-синтетической функции плаценты и более высокими показателями холестаза.

Список литературы

1. Полунина, Т.Е. Внутрипеченочный холестаз беременных / Т.Е. Полунина, Р.Х. Тазитдинов // Терапия. – 2020. – №1. – С.85–95.
2. Chacko, K. Intrahepatic Cholestasis of Pregnancy: New Diagnostic Insights / K. Chacko, A. Wolkoff // Ann. Hepatol. – 2017. – Vol. 16, №2. – P. 176–178.
3. Успенская, Ю.Б. Клиника, диагностика и лечение внутрипеченочного холестаза беременных / Ю.Б. Успенская, А.А. Шептулин // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. – 2017. – Т.27, №4. – С. 96–101.
4. Pusi, T. Intrahepatic cholestasis of pregnancy / T. Pusi, U. Beuers // Orphanet journal of rare diseases. – 2007. – №2. – P. 26–31.
5. Geenes, V. Intrahepatic cholestasis of pregnancy / V. Geenes, C. Williamson // World Journal of Gastroenterology. – 2009. – Vol. 15, №17. – P. 2049–2066.
6. Impacts of different methods of conception on the perinatal outcome of intrahepatic cholestasis of pregnancy in twin pregnancies / Ch. Feng [et al.] // Scientific Reports. – 2018. – Vol. 8. – P. 3985–3992.
7. Association of severe intrahepatic cholestasis of pregnancy with adverse pregnancy outcomes: a prospective population-based case-control study / V. Geenes [et al.] // Hepatology. – 2014. – Vol. 59, iss. 4. – P. 1482–1491.
8. Relationship between early onset severe intrahepatic cholestasis of pregnancy and higher risk of meconium-stained fluid / M.C. Estiú [et al.] // PLoS One. – 2017. – Vol. 27, №4. – P. 1–15.
9. Козлов, П.В. Внутрипеченочный холестаз беременных / П.В. Козлов, И.В. Самсонова // ПМЖ. Мать и дитя. – 2019. – Т. 4, №2. – С. 274–279.
10. Intrahepatic cholestasis of pregnancy: correlation of preterm delivery with bile acids / O. Pata [et al.] // Turk J Gastroenterol. – 2011. – Vol. 22, №6. – P. 602–605.
11. Predictors of premature delivery in patients with intrahepatic cholestasis of pregnancy / J. Kondrackiene [et al.] // World journal of gastroenterology. – 2007. – Vol. 46, №13. – P. 6226–6230.

Поступила: 16.04.2025 г.

Принята в печать: 21.05.2025 г.

ГОРМОНАЛЬНЫЙ ПРОФИЛЬ ЖЕНЩИН С АДЕНОМИОЗОМ**М.А. Павловская, Л.В. Гутикова, Ю.В. Кухарчик, В.Р. Шулика**

УО «Гродненский государственный медицинский университет»

Реферат

Изучены особенности гормонального статуса у женщин репродуктивного возраста с аденомиозом. В исследование включено 149 пациентов (основная группа – 84 женщины с аденомиозом, контрольная – 65 здоровых женщин). Проведен анализ уровней эстрадиола, прогестерона, ФСГ, ЛГ, пролактина и антимюллерова гормона (АМГ). Установлено, что у пациентов с аденомиозом выявлен дисбаланс половых стероидов ($p < 0,05$): гиперэстрогения ($243,7 \pm 18,2$ пмоль/л против $156,1 \pm 12,3$ в контроле), снижение прогестерона в лютеиновую фазу ($18,4 \pm 2,2$ нмоль/л против $32,3 \pm 3,1$), повышение ЛГ/ФСГ ($2,9 \pm 0,5$ против $1,3 \pm 0,2$). Следовательно, аденомиоз ассоциирован со значительными изменениями гормонального профиля, что требует коррекции при планировании беременности.

Ключевые слова: аденомиоз, гормональный статус, гиперэстрогения, бесплодие, прогестероновая резистентность.

HORMONAL PROFILE IN WOMEN WITH ADENOMYOSIS**M.A. Pavlovskaya, L.V. Gutikova, Y.V. Kukharchyk, V.R. Shulika**

Educational Institution "Grodno State Medical University"

Abstract

The study investigated hormonal status characteristics in reproductive-aged women with adenomyosis. The study included 149 participants (study group - 84 women with adenomyosis, control group - 65 healthy women). We analyzed serum levels of estradiol, progesterone, FSH, LH, prolactin and anti-Müllerian hormone (AMH).

The results demonstrated significant sex steroid imbalance in adenomyosis patients ($p < 0.05$): hyperestrogenism ($243,7 \pm 18,2$ pmol/L vs $156,1 \pm 12,3$ in controls), luteal phase progesterone deficiency ($18,4 \pm 2,2$ nmol/L vs $32,3 \pm 3,1$), increased LH/FSH ratio ($2,9 \pm 0,5 \pm 0,4$ vs $1,3 \pm 0,2$). These findings indicate that adenomyosis is associated with substantial hormonal profile alterations that require correction during pregnancy planning.

Key words: adenomyosis, hormonal status, hyperestrogenism, infertility, progesterone resistance.

Введение

Аденомиоз является одним из наиболее распространенных гинекологических заболеваний, поражающих 20–35 % женщин репродуктивного возраста, а среди пациенток с бесплодием его частота достигает 50–70 % [1]. В структуре гинекологической патологии аденомиоз занимает третье место после воспалительных заболеваний и миомы матки, что определяет его высокую медико-социальную значимость [2].

Следует отметить, что особую актуальность проблема приобретает в контексте охраны материнства и детства, поскольку аденомиоз ассоциирован с повышенным риском бесплодия (22–30 %), невынашивания беременности (до 50 % случаев) и осложнений гестационного периода [3, 4]. При этом у 60–80 % пациенток заболевание сопровождается выраженным болевым синдромом и дисменореей, что существенно снижает качество жизни и репродуктивную функцию [5].

Установлено, что ключевым патогенетическим звеном аденомиоза выступает гормональный дисбаланс, включающий: абсолютную или относительную гиперэстрогению [6], резистентность к прогестерону [7], дисрегуляцию пролактиновой секреции [8], нарушения соотношения ингибин/активин.

В связи с этим изучение особенностей гормонального профиля у женщин с аденомиозом приобретает особую значимость для разработки персонализированных алгоритмов диагностики, оптимизации прегравидарной подготовки, профилактики акушерских осложнений, повышения эффективности сохраняющей терапии.

Таким образом, изучение гормонального профиля у женщин с аденомиозом представляет собой актуальную научно-практическую задачу, решение которой может внести значимый вклад в улучшение диагностики и терапии данной патологии.

Цель исследования: комплексная оценка гормонального профиля у женщин с аденомиозом для разработки персонализированных подходов к терапии.

Адреса для корреспонденции: М.А. Павловская, тел. +375 (29) 586-02-05, e-mail: whiteorchid1803@gmail.com

Л.В. Гутикова, тел.+375 (29) 362-18-88, e-mail: klam4@mail.ru, Ю.В. Кухарчик, тел.+375 (29) 788-66-17, e-mail: juliakukharchik@mail.ru

Материалы и методы исследования

На основании информированного согласия обследовано 149 пациентов (проспективное когортное исследование (2020–2024 гг.)). В основную группу вошли 84 женщины, находившиеся на стационарном лечении в гинекологическом отделении учреждения здравоохранения «Городская клиническая больница №4 г. Гродно» с наличием диагноза аденомиоз, которые поступили для планового диагностического обследования как этапа прегравидарной подготовки. Критерием включения в основную группу служило наличие гинекологической патологии эндометриоз матки, отсутствие гормональной терапии в течение 3 мес. Критерии исключения: экстрагенитальный эндометриоз, гиперпластические процессы эндометрия, гормонально-активные опухоли, СПКЯ, беременность, лактация, прием гормональных препаратов в течение 3 месяцев до исследования.

Группу контроля составили 65 соматически здоровых женщин, проходивших плановое профилактическое обследование в женских консультациях г. Гродно. Критериями отбора в контрольную группу являлись: отсутствие гинекологической патологии в анамнезе, нормальный овариальный резерв и регулярный менструальный цикл, отсутствие гормональной терапии в течение 3 месяцев.

Проведены клинические методы исследования пациенток, включающие: сбор анамнестических данных, общий осмотр, специальное гинекологическое исследование. Ультразвуковое исследование внутренних половых органов было проведено с целью определения наличия патологических образований в шейке и теле матки и ее придатках, определение размеров и локализации миоматозных узлов и очагов эндометриоза.

Всем участницам исследования проведен стандартный диагностический алгоритм, включающий: тщательный сбор акушерско-гинекологического и соматического анамнеза, общеклиническое обследование с оценкой соматического статуса, специализированное гинекологическое исследование (бимануальная пальпация, осмотр в зеркалах). Выполнено ультразвуковое исследование (УЗИ) органов малого таза трансвагинальным доступом с целью визуализации патологических изменений матки и придатков, идентификации эндометриoidных гетеротопий, оценки состояния эндометрия.

Метод ультразвуковой диагностики позволил объективизировать структурные изменения репродуктивных органов и верифицировать диагноз у пациенток основной группы.

Методом иммуноферментного анализа по стандартным методикам было выполнено определение уровня следующих гормонов: эстрадиол (на 2–5 дни цикла), прогестерон (на 21–23 день цикла), ФСГ, ЛГ, пролактин, АМГ. Был рассчитан индекс: ЛГ/ФСГ.

Полученные данные подвергнуты статистической обработке с использованием стандартного пакета

программ Statistica 10.0. Использовали t-критерий Стьюдента, χ^2 , корреляционный анализ ($p < 0,05$).

Результаты обследования и обсуждение

Средний возраст обследованных пациентов в основной группе составил $31,2 \pm 3,7$ лет, в контрольной группе – $27,6 \pm 3,8$ года ($p > 0,05$).

Нами проведена оценка длительности заболевания (от момента появления симптомов до верификации диагноза «аденомиоз») – $4,2 \pm 1,6$ года (медиана [2,6; 5,8]).

Выполнена оценка индекса массы тела (ИМТ) у обследованных женщин. Так, в основной группе этот показатель составил $28,9 \pm 1,2$ кг/м² (нормальный вес – 63,1 %, избыточный – 31,1 %, ожирение – 4,8 %). В контрольной группе ИМТ установлен на уровне $22,6 \pm 1,7$ кг/м² ($p > 0,05$).

Среди сопутствующей гинекологической патологии наиболее часто фиксировались хронический эндометрит – 15,5 %, дисфункция яичников – 13,1 %, миома матки – 8,3 %.

Что касается наличия экстрагенитальных заболеваний, то у обследованных женщин наиболее распространенными были аутоиммунные нарушения (гипотиреоз, АИТ) – 69,1 %; хроническая венозная недостаточность – 32,1 %, метаболический синдром – 4,8 %.

Проведенный анализ данных показал разнообразие клинических проявлений аденомиоза. Все выявленные у пациентов жалобы мы разделили на несколько групп. Так, менструальная дисфункция проявлялась гиперменореей – 31 %; альгодисменореей тяжелой степени – 32,1 %; ациклическими кровянистыми выделениями – 38,1 %. Болевой синдром, как жалоба аденомиоза проявлял себя в виде хронической тазовой боли (ВАШ ≥ 4 баллов) – 52,4 %; диспареуния – 22,6 %. Что касается анемического синдрома ($Hb < 110$ г/л), то он встречался в 32,1 % случаев, в том числе тяжелая анемия ($Hb < 70$ г/л) – 8,3 %. Также обследованные нами женщины предъявляли жалобы на нарушения репродуктивной функции: первичное/вторичное бесплодие – 73,8 %; самопроизвольные выкидыши в анамнезе – 56 %.

Результаты иммуноферментного анализа показали, что гормональный статус женщин контрольной группы соответствовал нормальному овуляторному эстрогенному менструальному циклу с полноценной второй фазой.

Следует отметить, что в основной группе уровни стероидных и гонадотропных гормонов имели значительно более высокие показатели, чем у женщин группы контроля. Отклонения были достаточными для выявления диссоциации гормонального профиля у пациентов с аденомиозом. Концентрации гормонов в сыворотке крови у обследованных женщин представлены в **таблице 1**.

Измерение уровня гонадотропных и стероидных гормонов на 2–3-й дни менструального цикла показало, что при аденомиозе соотношение ЛГ/ФСГ наиболее значительно повышено в основной группе ($2,9 \pm 0,5$ и $1,3 \pm 0,2$, соответственно в основной и контрольной

Таблица 1. Концентрация гонадотропных и стероидных гормонов в сыворотке крови обследованных женщин

Параметр	Основная группа (n=84)	Контроль (n=65)	p
Эстрадиол (пмоль/л)	243,7±18,2	156,1±12,3	<0,001
Прогестерон (нмоль/л)	18,4±2,2	32,3±3,1	<0,01
ЛГ/ФСГ	2,9±0,5	1,3±0,2	<0,001
Пролактин (мМЕ/л)	645,3±45,7	320,9±28,5	<0,05
АМГ (нг/мл)	1,2±0,4	2,8±0,6	<0,05

группах); $p < 0,05$. У всех пациентов основной группы базальные уровни эстрадиола и пролактина были выше и достоверно отличались от показателей контрольной группы ($p < 0,01$).

Нами установлено, что уровень прогестерона на 21–23-й дни менструального цикла был значительно снижен в основной группе, что в 1,8 раза ниже, чем у женщин в группе контроля ($p < 0,01$).

При анализе результатов гормональных профилей было отмечено, что у пациентов основной группы выявлена выраженная тенденция к дисрегуляции центрального звена, что также наблюдается в динамике менструального цикла, особенно у пациенток с гипопрогестемией на фоне повышенного уровня эндогенных эстрогенов.

В ходе исследования гормонального статуса у пациенток с различными формами аденомиоза матки было выявлено нарушение регуляторных механизмов репродуктивной системы, проявляющееся на уровне как центральных (гипоталамо-гипофизарных), так и периферических (яичниковых) звеньев.

Установлено, что независимо от клинико-морфологического варианта аденомиоза, для всех обследованных пациенток характерны однотипные эндокринные нарушения: изменение базальной секреции гонадотропных гормонов (ФСГ, ЛГ) и недостаточность лютеиновой фазы, подтверждаемая снижением уровня прогестерона в середине второй фазы менструального цикла. Примечательно, что выявленные гормональные сдвиги демонстрировали сопоставимую выраженность при разных степенях тяжести заболевания.

Полученные результаты свидетельствуют о наличии стойких изменений гормонального гомеостаза при аденомиозе, однако их неспецифический характер и вариабельность индивидуальных показателей не позволяют рассматривать данные отклонения в качестве достоверных диагностических критериев данного заболевания.

Нами получены следующие клинико-гормональные корреляции: прямая зависимость между уровнем эстрадиола и объемом поражения ($r = 0,62$) и гиперпролактинемией и болевым синдромом ($r = 0,54$); обратная связь: прогестерон $\longleftrightarrow$ степень аденомиоза ($r = -0,71$).

Следует отметить, что полученные нами данные согласуются с концепцией «эстрогеновой доминантности» при аденомиозе [9]: повышение эстрадиола стимулирует пролиферацию эктопического эндометрия, дефицит прогестерона усиливает локальное воспаление. А выявленная гиперпролактинемия (в 67,9% случаев) может объясняться дисфункцией гипоталамуса, прямым стимулирующим действием эстрогенов.

Помимо этого, особого внимания заслуживает снижение АМГ ($1,2 \pm 0,4$ нг/мл против $2,8 \pm 0,6$ в контроле), что свидетельствует о снижении овариального резерва.

Выводы

Таким образом, у женщин с аденомиозом нами выявлен характерный гормональный профиль: гиперэстрогения, прогестероновая недостаточность, гипергонадотропизм. Наиболее значимые изменения: повышение ЛГ/ФСГ $> 2,4$; снижение АМГ в 2,3 раза.

Следовательно, при наблюдении женщин репродуктивного возраста, особенно тех, кто не реализовал репродуктивную функцию, с аденомиозом необходимо рекомендовать: скрининг гормонального статуса при диагностике этого заболевания с последующей коррекцией выявленных нарушений на этапе прегравидарной подготовки.

Полученные данные могут внести существенный вклад в реализацию программ охраны репродуктивного здоровья и совершенствование медицинской помощи женщинами с аденомиозом.

Список литературы

1. Adenomyosis: epidemiological factors / P. Vercellini [et al.] // Best Practice & Research Clinical Obstetrics & Gynaecology. – 2014. – Vol. 28(2). – P. 165–184.
2. Кулаков, В.И. Гинекология: национальное руководство / В.И. Кулаков, Л.В. Адамьян. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2018. – 1008 с.
3. Adenomyosis and subfertility / A. Maheshwari [et al.] // Reproductive Biomedicine Online. – 2012. – Vol. 24(1). – P. 35–46.
4. The impact of adenomyosis on women's fertility / T. Harada [et al.] // Obstetrical & Gynecological Survey. – 2016. – Vol. 71(9). – P. 557–568.
5. Кузьмич, Л.Н. Клинико-патогенетические варианты аденомиоза и тактика ведения пациенток / Л.Н. Кузьмич // Проблемы репродукции. – 2020. – Т. 26, № 3. – С. 45–52.
6. Endometriosis and adenomyosis: shared pathophysiology / S.E. Bulun [et al.] // Endocrine Reviews. – 2019. – Vol. 40(4). – P. 911–946.
7. Тихомиров, А.Л. Современные принципы гормональной терапии аденомиоза / А.Л. Тихомиров, Д.М. Лубнин // Status Praesens. – 2021. – № 2(71). – С. 18–25.
8. Белоцерковцева, Л.Д. Роль гиперпролактинемии в патогенезе аденомиоза / Л.Д. Белоцерковцева, Л.В. Коваленко // Акушерство и гинекология. – 2019. – № 5. – С. 34–39.
9. Endometriosis / S.E. Bulun [et al.] // Endocrine reviews. – 2019. – Vol. 40(4). – P. 1048–1079. <https://doi.org/10.1210/er.2018-00242>

Поступила: 05.05.2025 г.

Принята в печать: 21.05.2025 г.

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

**СОСТОЯНИЕ ЗДОРОВЬЯ НЕДОНОШЕННЫХ НОВОРОЖДЕННЫХ,
РОЖДЕННЫХ В УСЛОВИЯХ ГИПОКСИИ КАК УНИВЕРСАЛЬНОГО ПОВРЕЖДАЮЩЕГО ФАКТОРА****В.Е. Потапова**

УО «Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет»

Реферат

На здоровье недоношенного ребенка влияет большое количество факторов, одним из которых является гипоксия.

Целью нашего исследования стало изучение здоровья недоношенных детей, рожденных в условиях перинатальной гипоксии и асфиксии. Нами проведена оценка состояния их здоровья при рождении, на протяжении периода адаптации и всего неонатального периода. Были оценены риски развития осложнений перинатальной патологии в отдаленные периоды жизни и риск выхода на инвалидность. В исследование было включено 70 недоношенных детей. Для установления влияния гипоксии на организм недоношенного ребенка определялись гипоксией индуцированные факторы 1а и 2а.

В результате проведенного исследования были установлены связь неблагоприятного соматического, неврологического и функционального исхода у недоношенных новорожденных с критическими состояниями раннего неонатального периода, специфической соматической патологией, а также причины их выхода на инвалидность. Выявлена зависимость сроков возникновения анемии у недоношенных новорожденных от концентрации гипоксией индуцируемого фактора 1а.

Ключевые слова: недоношенный новорожденный, гипоксия, асфиксия, гипоксией индуцированный фактор, гемотрансфузия.

**HEALTH STATUS OF PREMATURE INFANTS BORN UNDER CONDITIONS OF HYPOXIA
AS A UNIVERSAL DAMAGING FACTOR****V.E. Potapova**

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

Abstract

The health of a premature baby is affected by a large number of factors, one of which is hypoxia. The purpose of our study was to investigate the health of premature infants born under conditions of perinatal hypoxia and asphyxia. We assessed their health status at birth, during the adaptation period and throughout the neonatal period. The risks of developing complications of perinatal pathology in the long-term periods of life and the risk of disability were assessed.

The study included 70 premature infants. To establish the effect of hypoxia on the body of a premature baby, hypoxia-induced factors 1a and 2a were determined.

As a result of the study, an association was established between the unfavorable somatic, neurological and functional outcome in premature newborns with critical conditions of the early neonatal period, specific somatic pathology, as well as the reasons for their disability. The dependence of the timing of anemia in premature newborns on the concentration of hypoxia-induced factor 1a was revealed.

Key words: premature newborn, hypoxia, asphyxia, hypoxia-induced factor, hemotransfusion.

Введение

Государственная система охраны материнства и детства, ее развитие и перспективы постоянно находятся в центре внимания ученых и органов здравоохранения. В Республике Беларусь в настоящее время сложилась ситуация, характерная для всех развитых стран мира, – в структуре младенческой смертности стала преобладать неонатальная. На фоне возникших социально-экономических проблем и снижения рож-

даемости, старения населения и преобладания смертности над рождаемостью возникла проблема воспроизводства здорового населения. Одной из основных задач, решаемых при этом, является не только снижение неонатальной смертности, но и снижение инвалидизации новорожденных [1, 3]. По данным литературы в структуре детской инвалидности, поражения центральной нервной системы составляют около 50%, при этом в 70 – 80% случаев они обусловлены перинатальными факторами [1, 2]. В условиях неблагоприят-

ной демографической ситуации и ухудшения здоровья женщин фертильного возраста особую актуальность приобретает сохранение жизни и здоровья каждого родившегося. Глубоко недоношенные младенцы являются объектом пристального внимания, так как составляют группу высокого риска по заболеваемости и смертности. Особенно это значимо для детей с очень низкой массой тела при рождении и для детей с экстремально низкой массой тела при рождении [4, 10].

Известно, что дети, родившиеся недоношенными, подвергаются высокому риску развития различных осложнений, нарушающих качество их жизни в неонатальном и последующих периодах, большую часть которых можно предотвратить или купировать [2, 3, 7]. В этой связи только разработка и внедрение новых технологий в акушерстве и неонатологии позволит не только сохранить жизни новорожденным, но и предупредить развитие тяжелой патологии, обусловленной перинатальными причинами [5, 8].

Влияние перинатальной гипоксии в настоящее время является весьма актуальным. Вопросы повышения резистентности организма к недостатку кислорода и энергодефициту важны, так как гипоксия – это типовой патологический процесс, приводящий к функциональным, а затем структурным изменениям в органах и тканях в результате снижения внутриклеточного напряжения кислорода. Асфиксия, регистрируемая у новорожденных, очень часто является лишь продолжением гипоксии, начавшейся еще во внутриутробном периоде. Статистика репродуктивных потерь весьма убедительно свидетельствует об этом. Беременности, возникшие на фоне острых и хронических заболеваний, сопровождаются эпизодами внутриутробной гипоксии плода. Доказано, что внутриматочная гипоксия и гипоксия в родах в 38,45 % случаев является причиной перинатальной смертности, а в 59,04 % – причиной мертворождений. В 72,4 % случаев гипоксия и асфиксия становятся главными причинами гибели плода в родах или в раннем неонатальном периоде [3, 6].

В последние годы изучены фундаментальные механизмы развития гипоксии различного генеза и индуцируемых ею метаболических и функциональных нарушений на уровне клетки и субклеточных структур. Выявлен ряд морфофункциональных структур, принимающих непосредственное участие в развитии срочной и долговременной адаптации организма к гипоксии.

Важная роль в адаптации организма к гипоксии принадлежит специфическому регуляторному белку – гипоксией индуцированному фактору (*HIF*, *Hypoxia-*

inducible factors), активность которого увеличивается при уменьшении напряжения кислорода в крови. Факторы, индуцируемые гипоксией, – это группа транскрипционных факторов, которые реагируют на уменьшение содержания кислорода в клетках или на гипоксию (табл. 1). Открытие HIF-опосредованного молекулярного механизма клеточной адаптации к недостатку кислорода послужило основанием для присуждения трем исследователям (*W.G. Kaelin*, *G.L. Semenza*, *P.J. Ratcliffe*) Нобелевской премии в области физиологии и медицины за 2019 г. [7].

Открытие субъединиц гипоксией индуцированного фактора связано с изучением синтеза эритропоэтина (ЭПО). HIF α субъединицы определены в клетках почек – в кортикальном и медулярном слоях, в S тельцах и гломерулярных клетках. Печень также участвует в выработке ЭПО, но в значительно меньшем количестве, чем почки, и при нарушении продукции ЭПО в почках его внепочечный синтез не может компенсировать почечные потери. Естественно, что главным регулятором продукции ЭПО является HIF 1 α , который был открыт при изучении регуляции ЭПО. HIF 2 α принимает участие в регуляции эритропоэза как в печени, так и в почках [9].

HIF и железо взаимодействуют через железорегуляторные белки (IRP), которые регулируют экспрессию белков обмена железа путем связывания их с матричной РНК железорегулируемых элементов (IRE). HIF 2 α посттрансляционно регулируется комплексом IRP-IRE. При дефиците железа HIF 2 α включается в контрольный механизм по принципу обратной связи для лимитирования продукции ЭПО с целью предотвращения развития еще более глубокого дефицита железа [8, 9].

Одно из наиболее тяжелых влияний гипоксия оказывает на процесс кроветворения. Нет достоверных данных о взаимосвязи гипоксией индуцированных факторов 1 α и 2 α в неонатальном периоде у недоношенных детей с тяжестью анемии. Чаще всего эти показатели используют в качестве диагностических маркеров вовлечения в патологический процесс сосудов и их ускоренного роста, однако, было установлено, что после перенесенной среднетяжелой и тяжелой гипоксии и запуска каскада компенсаторно-воспалительных реакций проявляется экспрессия HIF-1 α в присутствии нормального давления кислорода, без сосудистой реакции, но с рефлекторным повышением секреции эритропоэтина [8,10].

Цель работы: изучить состояние здоровья недоношенных новорожденных, рожденных в условиях гипоксии.

Таблица 1. Структура гипоксией индуцированных факторов

Название	Кодирующий ген	Синтезированный белок
HIF-1 α	HIF1A	фактор, индуцируемый гипоксией 1, альфа-субъединица
HIF-1 β	ARNT	ядерный транслокатор
HIF-2 α	EPAS1	эндотелиальный белок домена PAS1
HIF-2 β	ARNT2	ядерный транслокатор 2 рецептора AHR
HIF-3 α	HIF3A	фактор, индуцируемый гипоксией 3, альфа-субъединица

Материалы и методы

Для достижения поставленной цели нами было обследовано 70 детей, рожденных в сроке гестации 30 – 36 недель, находившихся на лечение в отделении для недоношенных детей УЗ «ВОДКЦ». Для всех детей было проведено полное клинико-лабораторное и инструментальное обследование, пациенты исследуемой группы были осмотрены узкими специалистами. Все исследования детям проводились по показаниям и согласно клиническим протоколам МЗ РБ.

Обследование и лечение пациентов проводилось согласно протоколам Министерства здравоохранения Республики Беларусь.

Клинико-анамнестическое обследование проводили по общепринятым правилам. Особое внимание уделяли анализу состояния здоровья матери до и во время беременности. Особое значение уделялось наличию хронических заболеваний и их обострения во время беременности, а также наличию острых инфекционных и неинфекционных заболеваний во время беременности.

Изучение акушерско-гинекологического анамнеза включало определение числа беременностей и родов у матери, а также исходы предыдущих беременностей. Устанавливалось наличие гинекологической патологии и острых генитальных инфекций до и во время настоящей беременности. Значение придавалось особенностям течения настоящей беременности и особенностям течения настоящих родов, в том числе наличию предикторов хронической гипоксии плода и острой асфиксии в родах.

Анализируя развитие новорожденного, определялись антропометрические показатели при рождении, оценка по шкале Апгар на первой и пятой минутах жизни новорожденного, оценка состояния недоношенных по шкале Сильвермана, проводимая кислородотерапия (вспомогательная вентиляция легких, сроки интубации трахеи и искусственной вентиляции легких, длительность ИВЛ, введение препаратов сурфактанта), течение периода адаптации новорожденного.

Проводилось лабораторное обследование детей, в том числе общий клинический анализ крови (уровень гемоглобина, количество эритроцитов, гематокритное число, количество ретикулоцитов, цветовой показатель, скорость оседания эритроцитов, количество тромбоцитов, уровень лейкоцитов с подсчетом лейкоцитарной формулы), общий анализ мочи, копрограмма, биохимический анализ крови, КОС в течение первого часа после рождения ребенка. Для изучения влияния гипоксии на организм недоношенного ребен-

ка определялись гипоксией индуцируемые факторы 1а и 2а. Инструментальные методы исследования включали УЗИ головного мозга, сердца и органов брюшной полости, ЭКГ. По показаниям проводились КТ органов и систем, ЭЭГ, холтеровское мониторирование.

Для изучения влияния гипоксии на организм недоношенного ребенка из 70 недоношенных пациентов было сформировано две исследуемые группы: 1-я группа – 35 недоношенных детей 30 – 33 недель гестации; 2-я группа – 35 недоношенных детей 34 – 36 недель гестации. Также была сформирована контрольная группа из 10 доношенных новорожденных.

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

Результаты и обсуждения

Исследование показало, что матери недоношенных новорожденных в 100 % случаев имели соматические заболевания, в 45 % – урогенитальные инфекции, что обусловило наступление преждевременных родов в связи с нарушением иммунобиологических отношений матери и плода в условиях хронической гипоксии.

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

С целью изучения здоровья недоношенных новорожденных, рожденных в условиях гипоксии и асфиксии, в протоколе обследования оценивались: наличие структурных и функциональных нарушений со стороны центральной нервной системы, наличие патологии глаз, наличие анемического синдрома, его характеристика и сроки появления.

При анализе поражения головного мозга выявлено, что перинатальное поражение ЦНС было у всех 100 % недоношенных новорожденных. Из них поражение головного мозга, связанное с ВЖК I и более степеней, выявлено у 25 % пациентов, кистозная форма ПВЛ II и более степени диагностирована у 27 %. Таким образом, 52 % недоношенных имеют риск по неблагоприятному неврологическому исходу в будущем. Данные согласуются с литературой, в которой описываемая частота неблагоприятного неврологического

Таблица 2. Динамика среднего уровня эритроцитов, гемоглобина и гематокрита в исследуемой группе детей

	1 день	7 день	14 день	21 день	28 день	35 день	42 день
Эритроциты ($10^{12}/л$)	4,94±0,40	4,09±0,51	3,95±0,42	3,84±0,43	3,45±0,41	3,15±0,46	3,30±0,35
Гемоглобин (г/л)	171,42±21,31	141,35±17,25	127,30±14,27	128,30±11,91	114,12±10,37	104,56±9,12	102,32±7,45
Гематокрит	0,51±0,08	0,40±0,05	0,34±0,04	0,36±0,05	0,32±0,03	0,30±0,03	0,29±0,03

исхода при тяжелых геморрагиях и ПВЛ у выживших детей составляет от 38 до 74 % [3, 7].

У детей исследуемой группы в 87 % случаев выявлялась ретинопатия недоношенных, в том числе в 45 % – I степени, в 21 % – II степени и в 21 % – III степени.

Оценка анемического синдрома у детей исследуемой группы показала, что анемия у детей, рожденных в асфиксии, возникала впервые на 10–38 день жизни (табл. 2), характеризовалась тяжелым течением и ранней (до 15–17 дня жизни) необходимостью в гемотрансфузии в 87 % случаев. У новорожденных, которым проводилась гемотрансфузия, течение анемии принимало волнообразный характер, что можно объяснить угнетением эритропоэза данной манипуляцией.

Из 80 обследованных пациентов было сформировано две исследуемые и контрольная группы:

1-я группа – 35 недоношенных ребенка 30–33 недель гестации;

2-я группа – 35 недоношенных ребенка 34–36 недель гестации;

контрольная группа – 10 доношенных новорожденных.

В этих подгруппах определялись гипоксией индуцированные факторы 1а и 2а (табл. 3).

центрации гипоксией индуцируемого фактора 1а, что показывает необходимость раннего выявления этого показателя для прогнозирования развития анемии.

Список литературы

1. Dutta, S. Guidelines for feeding very low birth weight infants /S. Dutta, B. Singh, L. Chessell//Nutrients, 2015.–8;7(1).– p.423 – 428.
2. Morgan, J. Slow advancement of enteral feed volumes to prevent necrotising enterocolitis in very low birth weight infants / J. Morgan, L. Young, // Cochrane Database Syst Rev, 2014. – 12:CD001241. – Epub, 2014.
3. Дорофеева А.Б. Физическое развитие недоношенных новорожденных в условиях стационара / А.Б. Дорофеева, Е.В. Глушанова, Е.Г. Гетия // Материалы IX Российского конгресса «Инновационные технологии в педиатрии и детской хирургии», 2010. – С. 217-218.
4. Шишко, Г.А. Стабилизация младенческой смертности и снижение инвалидизации – стратегические направления работы неонатальной службы в обеспечение демографической безопасности / Г.А. Шишко, Ю.А. Устинович, М.В. Артюшевская, С.П. Горетая, А.В. Сапотницкий// - Управление здравоохранением и обеспечение демографической безопасности Республики Беларусь: материалы респ. на-

Таблица 3. Концентрация гипоксией индуцируемых факторов в сыворотке крови

Дни наблюдения	HIF 1a			HIF 2a		
	1-я гр.	2-я гр.	контр. гр.	1-я гр.	2-я гр.	контр. гр.
10 – 21 день	6,15 [3,23; 8,96]*	4,24 [2,16; 7,54] **	0,54 [0,15; 1,12]	5,17 [2,54; 7,98]*	5,69 [3,54; 7,35]	6,89 [4,24; 9,14]

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

В результате проведенного исследования установлено, что HIF 1а достоверно выше в 1 и 2 подгруппах, в сравнении с контрольной группой, а HIF 2а – достоверно выше в подгруппе 1 по сравнению с контрольной группой. В результате рангового корреляционного анализа по методу Спирмена была выявлена зависимость сроков возникновения анемии у недоношенных новорожденных от концентрации гипоксией индуцируемого фактора 1а ($r=+0,65$ $p<0,001$).

Заключение

1. Уровень выживаемости недоношенных детей определяется в большей степени их гестационным возрастом, нежели массой при рождении.

2. Имеется прямая связь неблагоприятного соматического, неврологического и функционального исхода у недоношенных детей с критическими состояниями раннего неонатального периода, специфической соматической патологией. Основными причинами инвалидности являются изолированные церебральные нарушения в сочетании с ретинопатией недоношенных и патологией дыхательной системы (63 %).

3. Установлена зависимость сроков возникновения анемии у недоношенных новорожденных от кон-

учн. -практ. конф. (Минск, 28 июня 2007 г.) / редколл.: В.И. Жарко [и др.]. Минск: БелМАПО, 2007. – С.258-261.

5. Устинович, Ю.А. Прогностические критерии тяжести полиорганной дисфункции и развития бронхолегочной дисплазии и церебральных кровоизлияний у недоношенных детей / Ю.А. Устинович, И.С. Прудывус // Репродуктивное здоровье. Восточная Европа. - 2014. - № 5 (35). - С. 126-138.
6. Пальчик, А.Б. Неврология недоношенных детей / А.Б. Пальчик, Л.А. Федорова, А.Е. Понятишин. // 2-е изд., доп. – М.: МЕДпресс-информ, 2011. – 352 с.
7. Кулаков, В.И. Проблемы и перспективы выхаживания детей с экстремально низкой массой тела на современном этапе / В.И. Кулаков, А.Г. Антонов, Е.Н. Байбарина // Российский вестник перинатологии и педиатрии. - 2006. - № 4. - С. 8-11.
8. Juul, S. E. Perinatal Iron Deficiency: Implications for Mothers and Infants. / S. E. Juul // Neonatology. 2019. 115(3). 269-274. doi: 10.1159/000495978/ Pubmed.com
9. Rao R., Georgieff M.K. Perinatal aspects of iron metabolism. Acta Paediatr Suppl. 2002. 91(438). 124-9 doi: 10.1111/j.1651-2227.2002/ Pubmed.com
10. Esen, U.I. Iron deficiency anaemia in pregnancy: The role of parenteral iron / U.I. Esen // J Obstet Gynaecol. 2017 Jan. 37(1). 15-18. doi: 10.1080/01443615.2016.1180505/ Pubmed.com

Поступила: 10. 12. 2025 г.

Принята в печать: 21. 05. 2025 г.

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

ВОЗРАСТ РОДОВ: СОВРЕМЕННЫЕ ТЕНДЕНЦИИ

М. Л. Тесакова¹, Л. М. Небышинец¹, А. Н. Кручинская¹, М.А. Терехович²¹ Институт повышения квалификации и переподготовки кадров здравоохранения

УО «Белорусский государственный медицинский университет»

² УЗ «Клинический родильный дом Минской области»**Реферат**

Демографическая безопасность – важнейшая составляющая национальной безопасности любого государства. Одной из основополагающих характеристик демографической ситуации является возрастная модель рождаемости, характеризующаяся возрастными коэффициентами рождаемости и средним возрастом матери при рождении детей [1].

На начало 2023 года в Беларуси насчитывалось 9 200 617 жителей. В городах и поселках городского типа проживало 7 212 405 человек или на 19 690 меньше, чем в 2022 году. А число сельских жителей на основании переписи населения впервые в истории республики стало меньше 2 млн человек – 1 988 212. При этом больше всего сельского населения проживает в Минской области – 661 517.

В Минской области соотношение женского населения к мужскому минимальное из всех регионов – 1 134 женщины на 1 тыс. мужчин [2].

Согласно ежегодным отчетам УЗ «Клинический родильный дом Минской области» (КРДМО) на 1 января 2013 года в Минской области проживало 326 184 женщины фертильного возраста, то есть, в возрасте от 15 до 49 лет. Из них 199 024 (61,01 %) проживали в городе, а 127 160 (38,9 %) в сельской местности. По состоянию на 1 января 2023 года в Минской области насчитывалось 326 656 женщин фертильного возраста. Из них 187 900 (57,6 %) были городскими жительницами, а 138 756 (42,4 %) – сельскими.

В 2010 году средний возраст вступления в первый брак среди женщин составлял 24,4 года, а в 2021 году он увеличился до 26,3 лет. Для мужчин эти цифры составили 26,5 и 28,6 лет соответственно [3, 4].

По данным Министерства труда и социальной защиты Республики Беларусь, сокращение рождаемости в стране наблюдается с 2016 года по причине малочисленности потенциальных родителей из поколения 1990-х годов, а также в связи со снижающейся интенсивностью рождения [5].

В период с 2010 по 2020 годы в Республике Беларусь наблюдалась тенденция смещения рождаемости в сторону более старших возрастных групп женщин. Рождаемость в возрастной категории до 30 лет сократилась, в то время как в группе старше 30 лет она значительно возросла. Особенно заметный рост рождаемости произошел в группе женщин позднего репродуктивного возраста – от 40 до 49 лет. Она увеличилась почти в два раза [5].

Наблюдаемая закономерность свидетельствует о трансформации возрастной структуры рождаемости в Республике Беларусь. В частности, отмечается сдвиг в сторону более позднего материнства, когда женщины все чаще становятся матерями в более зрелом возрасте, а также проявляется в увеличении среднего возраста, в котором женщины впервые рожают детей.

Возраст – это количественная характеристика времени, прошедшего с момента рождения человека. Он часто используется для описания жизненных этапов индивида и может влиять на его физическое, психологическое и социальное состояние [6]. Возраст матери напрямую влияет на уровень рождаемости. Пик рождаемости часто наблюдается в возрасте 20–29 лет, после чего уровень может снижаться из-за возрастных факторов и связанных с ними рисков [1].

Увеличение возраста матери при рождении первого ребенка имеет и важный медицинский аспект: с возрастом ухудшается состояние здоровья, в том числе и репродуктивного, поэтому планирование супружеской парой рождения детей на более старший возраст супругов может привести к невозможности их зачатия и рождения по состоянию здоровья, в первую очередь, женщины. Соответственно, становится актуальной задача сохранения и репродуктивного, и соматического здоровья будущей матери, внедрения здорового образа жизни, повышения культуры поведения населения. Об этой проблеме, связанной со старением возрастной модели рождаемости, пишут как отечественные [1, 4, 7, 8], так и зарубежные исследователи [9–13]. Более поздний возраст старта деторождения связан как с относительно меньшим итоговым числом детей, так и с более низким уровнем рождаемости [1, 5].

Ключевые слова: рождаемость, первородящие, возраст родов.

AGE OF CHILDBIRTH: CURRENT TRENDS

M. L. Tesakova¹, L. M. Nebyshinets¹, A. N. Kruchinskaya¹, M. A. Terekhovitch²

¹Institute of Advanced Training and Retraining of Healthcare Personnel
of the Educational Institution "Belarusian State Medical University"

²Healthcare Institution "Clinical maternity hospital of Minsk Region"

Abstract

Demographic security is an essential component of the national security of any state. One of the fundamental characteristics of the demographic situation is the age-related fertility model, characterized by age-related fertility rates and the average age of the mother at birth [1].

At the beginning of 2023, there were 9 200 617 residents in Belarus. 7 212 405 people lived in urban-type cities and towns, or 19 690 fewer than in 2022. And the number of rural residents based on the population census for the first time in the history of the republic became less than 2 million people – 1 988 212. At the same time, the majority of the rural population lives in the Minsk region – 661 517.

In the Minsk region, the ratio of the female population to the male is the lowest of all regions – 1 134 women per 1 000 men [2]. According to the annual reports of the Minsk Region Clinical Maternity Hospital, as of January 1, 2013 – 326 184 women of fertile age lived in the Minsk region, that is, between the ages of 15 and 49. Of these, 199 024 (61.01 %) lived in urban areas, while 127 160 (38.9 %) lived in rural areas. As of January 1, 2023, there were 326 656 women of fertile age in the Minsk region. Of these, 187 900 (57.6 %) were urban residents, while 138 756 (42.4 %) were rural residents.

In 2010, the average age of first marriage among women was 24.4 years, and in 2021 it increased to 26.3 years. For men, these figures were 26.5 and 28.6 years old, respectively [3, 4].

According to the Ministry of Labor and Social Protection of the Republic of Belarus, a decrease in the birth rate in the country has been observed since 2016 due to the small number of potential parents from the generation of the 1990s, as well as due to the decreasing birth rate [5].

In the period from 2010 to 2020, there was a tendency in the Republic of Belarus for the birth rate to shift towards older age groups of women. The birth rate in the under-30 age group has decreased, while it has increased significantly in the over-30 age group. A particularly noticeable increase in the birth rate occurred in the group of women of late reproductive age – from 40 to 49 years. It has almost doubled [5].

The observed pattern indicates the transformation of the age structure of the birth rate in the Republic of Belarus. In particular, there is a shift towards later motherhood, when women are increasingly becoming mothers at a more mature age, and it is also manifested in an increase in the average age at which women give birth to children for the first time.

Age is a quantitative characteristic of the time that has passed since a person was born. It is often used to describe the life stages of an individual and can affect his physical, psychological and social condition [6]. The age of the mother directly affects the birth rate. The peak of fertility is often observed at the age of 20–29 years, after which the level may decrease due to age factors and associated risks [1]. An increase in the age of the mother at the birth of the first child has an important medical aspect: with age the state of health deteriorates including reproductive health, therefore, planning for a married couple to have children at an older age of the spouses may lead to the impossibility of their conception and birth for health reasons of, primarily women. Accordingly, the task of preserving both the reproductive and somatic health of the expectant mother introducing a healthy lifestyle and improving the culture of behavior of the population becomes urgent. This problem, related to the aging of the age-related birth rate model, is described as domestic [1, 4, 7, 8], so do foreign researchers [9–13]. A later age of childbearing is associated with both a relatively lower total number of children and a lower birth rate [1, 5].

Key words: fertility, primiparous, age of childbirth, first birth.

Цель исследования: оценить возрастные тенденции деторождения у женщин, проживающих в Минской области Республики Беларусь.

Метод исследования: проведен ретроспективный анализ историй родов в акушерском физиологическом и родовом отделениях учреждения здравоохранения «Клинический родильный дом Минской области» за 2013-й и 2023-й годы.

Статистическая обработка полученных результатов проводилась с использованием возможностей программы обработки электронных таблиц Microsoft Excel и Statistica 12. Для анализа категориальных признаков применяли критерий хи-квадрат. Статистически значимыми считались значения $p < 0,05$.

Результаты

Был проведен сравнительный анализ историй родов женщин, родивших в КРДМО в 2013 и 2023 годах. В эти годы в учреждении родилось 2 920 и 2 777 детей соответственно. Из них 52,5 % (1 533/2 920) родов в 2013 году и 36,4 % (1 012/2 777) родов в 2023 году были первыми.

Одним из ключевых моментов, определяющих демографическую ситуацию, является изменение возрастной структуры рожаящих женщин вне зависимости от паритета родов (рис. 1). В 2023 году доля женщин в возрасте старше 30 лет была статистически значимо выше, чем в 2013 году: так, роженицы стар-

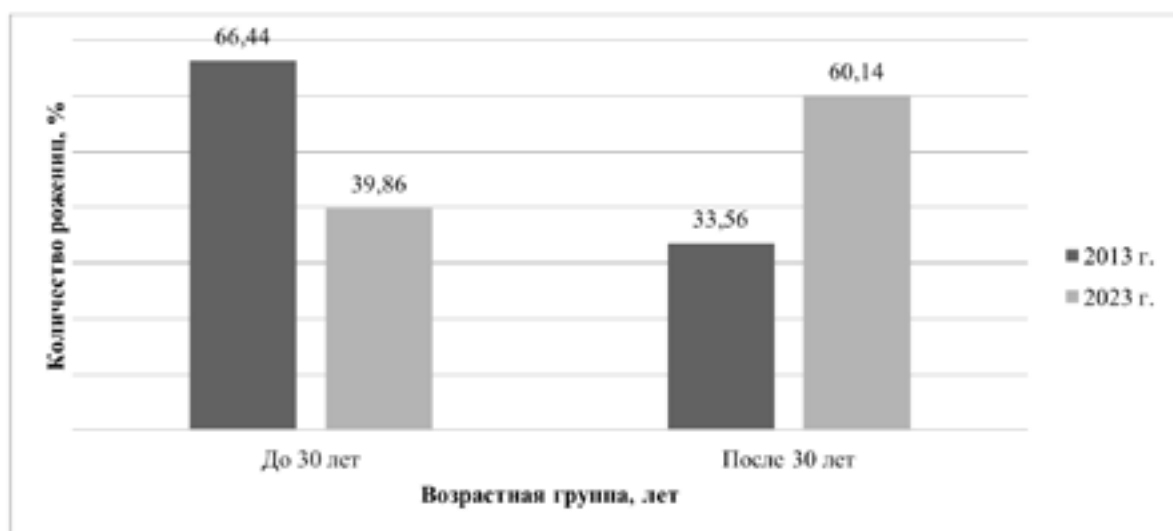


Рисунок 1. Возрастная структура рождений в 2013 и 2023 годах

ше 30 лет в 2013 году составляли 33,56 % (980/2920), а в 2023 году – 60,14 % (1670/2777), $p < 0,05$.

При более детальном анализе (рис. 2) было установлено, что за анализируемые 10 лет снижение рождаемости, в первую очередь, произошло в возрастной группе 25–29 лет, соответственно ее увеличение – у женщин старше 35 лет. Так, в частности, в 2013 году пик рождаемости приходился на возрастную группу 25–29 лет, составляя 42,5 % (1 240/2 920) от общего числа родов. Однако в 2023 году в этой возрастной группе частота рождаемости снизилась до 26,0 % (722/2777), что в 1,7 раза меньше по сравнению с 2013 годом, $p < 0,05$.

Также было установлено, что за 10 лет произошло снижение доли женщин младше 30 лет при первых ро-

дах: в 2013 году первые роды в возрасте от 15 до 30 лет имели место у 82,8 % (1 270/1 533) женщин, а в 2023 году этот показатель снизился до 65,6 % (664/1012), $p < 0,05$.

Одновременно с этим наблюдается увеличение числа первородящих женщин старше 30 лет. В 2013 году эта категория насчитывала 263 женщины, что составило 17,1 % (263/1533) среди первородящих. В 2023 году эта цифра возросла до 34,4 % (348/1012) в числе первородящих, $p < 0,05$.

Также стоит отметить, что в 2023 году 14,5 % (147/1012) женщин родили впервые в возрасте старше 35 лет, в то время как в 2013-м таких женщин было всего 3,1 % (48/1533).

Возрастная структура первородящих представлена на рисунке 3.

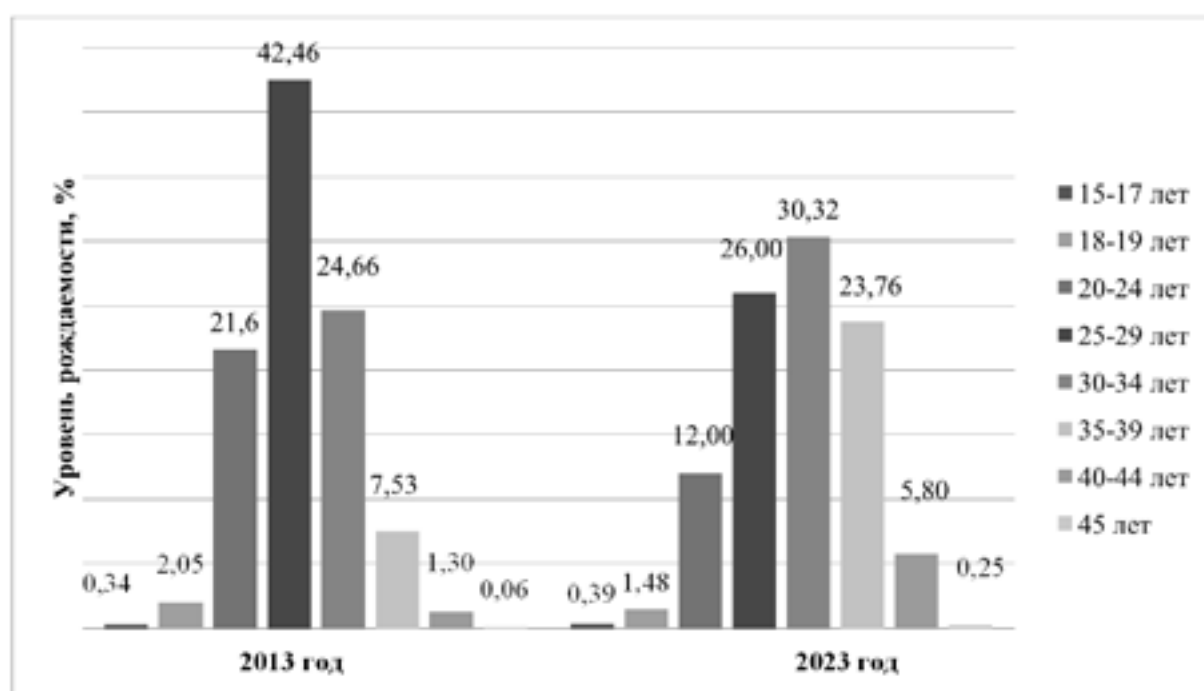


Рисунок 2. Уровень рождаемости в различных возрастных группах в 2013 и 2023 годах

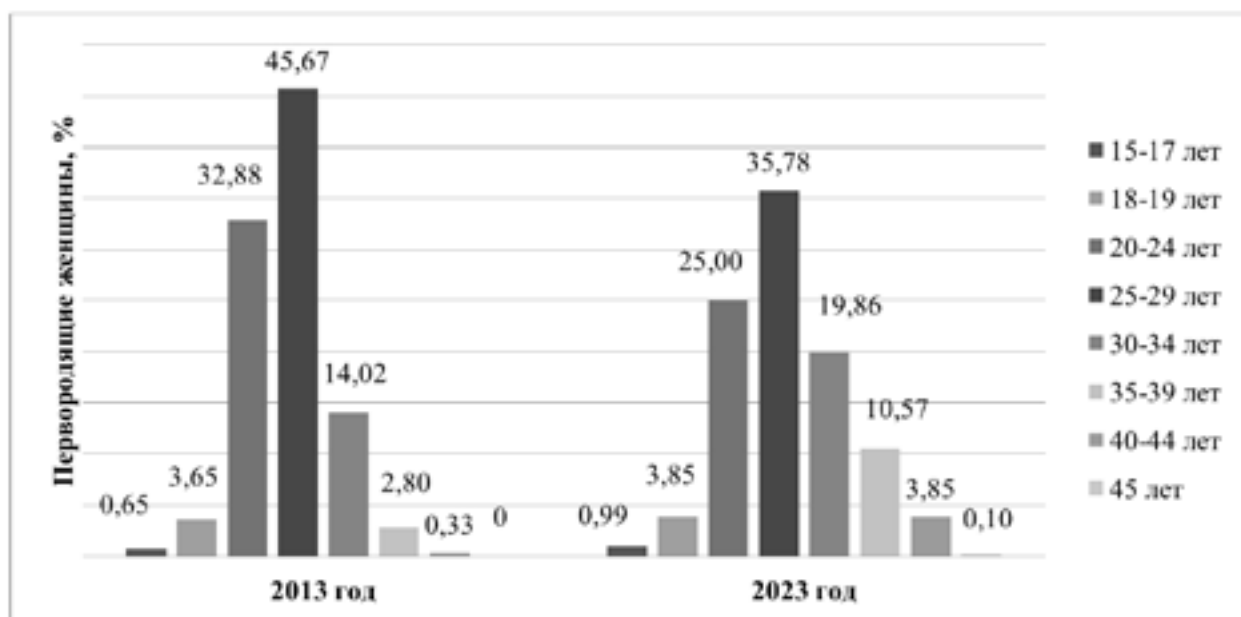


Рисунок 3. Возрастная структура первородящих женщин в 2013 и 2023 годах

В ходе исследования было выявлено, что число молодых женщин, родивших первенца в возрасте до 18 лет в исследуемые годы, не отличалось, составляя 0,34 % (10/2920) и 0,4 % (11/2777) в 2013 и 2023 годах соответственно ($p > 0,05$).

Структура и исходы родов представлен на рисунке 4.

В 2013 году 17 % (497/2920) родов были физиологическими, в 2023 – только 12 % (333/2777), что в 1,5 раза меньше, $p < 0,05$. Соответственно 65,65 % (1917/2920) в 2013 году и 58,09 % (1613/2777) в 2023 году родов с осложнениями родового акта со стороны матери и/или плода завершились через естественные родовые пути.

В 2013 году 34,35 % (1003/2920) женщин были родоразрешены путем операции кесарева сечения (планово и экстренно), в 2023 – 41,91 % (1164/2777), что в 1,2 раза больше, $p < 0,05$.

Заключение

1. В возрастной структуре женщин Минской области Республики Беларусь, осуществляющих детородную функцию, за анализируемые 10 лет произошли значимые изменения: в 2 раза увеличилась доля первородящих в возрасте старше 30 лет, что может являться фактором прогноза меньшего числа детей

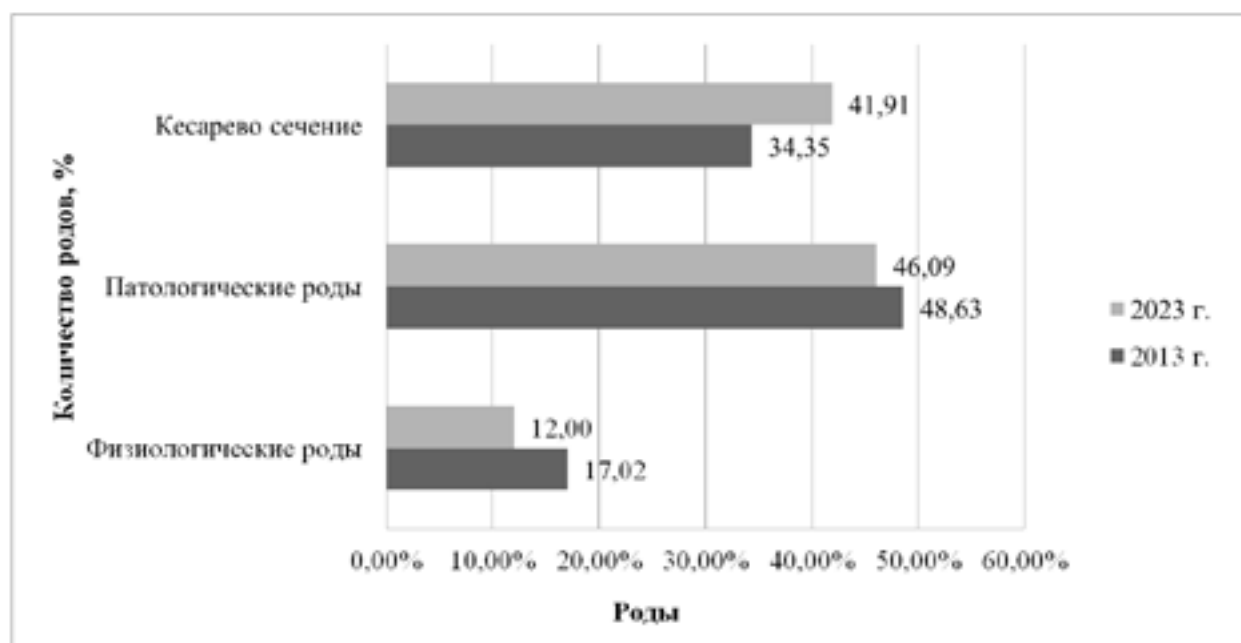


Рисунок 4. Исходы родов в 2013 и 2023 годах

в конкретной семье как за счет сокращения детородного периода женщины, так и за счет увеличения осложненных беременностей и родов, ассоциированных с возрастом.

2. Высокая доля первенцев (34.4%), рожденных женщинами старше 30-летнего возраста, свидетельствует об откладывании деторождения на более поздний возраст и увеличении среднего возраста первородящих, что соответствует мировым тенденциям высокой социализации женщин в современном обществе с акцентом на образование и карьеру.

3. Снижение количества физиологических родов за анализируемые 10 лет в 1,5 раза связано со смещением рождаемости в более поздние возрастные группы, которые характеризуются увеличением общей заболеваемости, наличием хронической патологии, снижающей репродуктивный потенциал отдельно взятой женщины.

Список литературы

- Архангельский, В.Н. Возрастная модель рождаемости в Москве и ее различия в муниципальных районах / Архангельский В. Н., Зайко Е. С. // Здоровье мегаполиса. – 3 (4). – 2022. – С. 6-13.
- В Беларуси вырос возраст вступления в брак, а количество разводов не изменилось // Федерация профсоюзов Беларуси URL: <https://1prof.by/news/v-strane/v-belarusi-vyros-vozrast-vstupleniya-v-brak-a-kolichestvo-razvodov-ne-izmenilos/> (дата обращения: 12.09.2024).
- Белстат назвал средний возраст вступления белорусов в брак // Белта URL: <https://belta.by/society/view/belstat-nazval-srednij-vozrast-vstuplenija-belorusov-v-brak-501872-2022/> (дата обращения: 12.09.2024).
- Закономерности трансформации политических институтов в современном мире и в Республике Беларусь [Электронный ресурс]: материалы круглого стола каф. политологии юрид. фак. Белорус. гос. ун-та, Минск, 30 марта 2023 г. / Белорус. гос. ун-т; редкол.: Н. А. Антанович (гл. ред.), С. В. Решетников, Л. В. Слуцкая. – Минск: БГУ, 2023. – 1 электрон. опт. диск (CD-ROM). – ISBN 978-985-881-463-2.
- Юодешко, В. И. Демографическое развитие Республики Беларусь 2010-2020 годы / Юодешко В. И. и др. [Электронный ресурс] // MinTrud.by: [сайт]. – URL: <https://mintrud.gov.by/uploads/files/Demograficheskoe-razvitie-2010-2020-1.pdf> (дата обращения: 13.09.2024).
- Панченко, А.С. Сравнительный анализ общественно-го здоровья населения Российской Федерации и Республики Беларусь / А.С. Панченко // Национальные интересы: приоритеты и безопасность. – 2018. – Т. 14. Вып. 10. – С. 1961–1974.
- Капитонов, В.Ф. Рождаемость и потенциальные меры повышения ее уровня / Капитонов В.Ф., Ли-Ги-Ру С.Ю // Социальные аспекты здоровья населения [сетевое издание] 2021; 67(2):10. URL: <http://vestnik.mednet.ru/content/view/1252/30/lang,ru/>. DOI: 10.21045/2071-5021-2021-67-2-10.
- Артюхов, И.П. Планирование деторождения, темпов создания семьи и репродуктивное здоровье беременных / И. П. Артюхов [и др.] // Электронный научный журнал "Социальные аспекты здоровья населения". – 2017. – №6(58). :10. URL: <http://vestnik.mednet.ru/content/view/935/30/lang,ru/>. DOI: 10.21045/2071-5021-2017-58-6-7.
- Землянова Е.В. Откладывание деторождения российскими женщинами в современных социально-экономических условиях / Землянова, Е.В., Чумарина В.Ж. // Социальные аспекты здоровья населения [сетевое издание] 2018; 64(6). URL: <http://vestnik.mednet.ru/content/view/1031/30/lang,ru/>. DOI: <https://dx.doi.org/10.21045/2071-5021-2018-64-6-9>.
- Архангельский, В.Н. Возраст матери при рождении первого ребенка: динамика, региональные различия, детерминация / Архангельский В.Н., Калачикова О.Н. // Экономические и социальные перемены: факты, тенденции, прогноз. – 2020. – Том 13, №5. – С. 200-217.
- ESHRE Capri Workshop Group, Fertility and ageing, Human Reproduction Update, Volume 11, Issue 3, May/June 2005, Pages 261–276, <https://doi.org/10.1093/humupd/dmi006>.
- Eriksson, C., Larsson, M., Skoog Svanberg, A., & Tydén, T. (2013). Reflections on fertility and postponed parenthood—interviews with highly educated women and men without children in Sweden. *Uppsala Journal of Medical Sciences*, 118(2), 122–129. <https://doi.org/10.3109/03009734.2012.762074>.
- Kim EH, Lee J, Lee SA, Jung YW. Impact of Maternal Age on Singleton Pregnancy Outcomes in Primiparous Women in South Korea. *J Clin Med*. 2022 Feb 12;11(4), Pages 1-11, doi: 10.3390/jcm11040969.
- Мардас, Д.М. Рождаемость как критерий и фактор преодоления демографических угроз / Мардас Д. М., М. В. Щавелева // Вопросы организации и информатизации здравоохранения. – 2020. – № 1. – С. 4-9.
- Прохоренко, Н.Ф. Демографический потенциал: дополнительные аспекты // ОРГЗДРАВ: новости, мнения, обучение. Вестник ВШОУЗ. – 2019. – Т.5, No2. С. 22–47. doi: 10.24411/2411-8621-2019-12002.

Поступила: 14.04.2025 г.

Принята в печать: 21.05.2025 г.

ОЖИРЕНИЕ И КИШЕЧНАЯ МИКРОБИОТА

Е.Г. Косенкова, Е.Г. Асирян

УО «Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет»

Реферат

Статья посвящена актуальной проблеме детского ожирения. Растущая распространенность детского ожирения стала критической проблемой мирового общественного здравоохранения. Последние исследования ставят под сомнение традиционное представление о том, что ожирение является исключительно результатом избыточного потребления калорий. В последние годы связь между микробиотой кишечника и детским ожирением стала важной областью научных исследований. Все больше исследований указывают на сильную корреляцию между состоянием кишечной микробиоты и детским ожирением. Изменения в микробиоте кишечника в раннем возрасте могут способствовать развитию детского ожирения, влияя на усвоение и метаболизм питательных веществ, инициирование воспалительных реакций и регулируя взаимодействие между кишечником и мозгом.

Ключевые слова: дети, ожирение, кишечная микробиота, дисбактериоз, метаболизм.

OBESITY AND INTESTINAL MICROBIOTA

E.G. Kosenkova, E.G. Asiryan

Educational Institution "Vitebsk State Order of People's Friendship Medical University"

Abstract

The article is devoted to the urgent problem of childhood obesity. The increasing prevalence of childhood obesity has become a critical global public health problem. Recent studies have challenged the traditional view that obesity is solely the result of excess caloric intake. In recent years, the link between gut microbiota and childhood obesity has become an important area of scientific research. A growing number of studies indicate a strong correlation between the state of the gut microbiota and childhood obesity. Changes in the gut microbiota at an early age may contribute to the development of childhood obesity by affecting nutrient absorption and metabolism, initiating inflammatory responses, and regulating gut-brain interactions.

Key words: children, obesity, gut microbiota, dysbiosis, metabolism.

Детское ожирение является глобальной проблемой современного здравоохранения и основным фактором риска долгосрочных последствий для здоровья. Распространенность ожирения в мире более чем удвоилась в период с 1990 по 2022 год. По оценкам, в 2024 году 35 миллионов детей в возрасте до 5 лет имели избыточный вес. В 2022 году избыточный вес имели более 390 миллионов детей и подростков в возрасте от 5 до 19 лет. Распространенность избыточного веса, включая ожирение, среди детей и подростков в возрасте от 5 до 19 лет резко возросла с 8% в 1990 году до 20% в 2022 году [1].

Известно, что избыточный вес и ожирение в детстве оказывают значительное влияние как на физическое, так и на психологическое здоровье. Детское ожирение связано с повышенным риском различных заболеваний, таких как диабет, сердечно-сосудистые заболевания, инсульт, некоторые виды рака в пожилом возрасте, социальные проблемы и депрессия.

Под термином «ожирение» подразумевается отложение избыточного жира в организме. Различные методы могут напрямую измерять жир тела, такие как толщина кожной складки, гидроденситометрия, биоэлектрическое сопротивление и плетизмография с вы-

теснением воздуха [2]. Эти методы не всегда доступны в клинических условиях и являются дорогостоящими. Простым методом выявления детей с данной патологией является оценка антропометрических показателей. Так, для детей до 5 лет избыточный вес – это отношение веса к росту, превышающее медиану, установленную ВОЗ для норм роста детей, более, чем на 2 стандартных отклонения; ожирение – это показатель веса по отношению к росту, превышающий медианное значение стандартов роста детей ВОЗ более, чем на 3 стандартных отклонения. Для детей старше 5 лет избыточная масса тела – это показатель индекса массы тела (далее – ИМТ) для соответствующего возраста превышает медианное значение, указанное в Стандартах показателей физического развития детей (ВОЗ), более, чем на одно стандартное отклонение. **Ожирение** – это превышение медианного значения, указанного в Стандартах показателей физического развития детей (ВОЗ), составляет более двух стандартных отклонений [1].

Механизм развития ожирения до конца не изучен, считается, что это расстройство имеет множество причин: генетические факторы, нарушения пищевого поведения, эндокринные нарушения, прием

лекарственных препаратов, вызывающих ожирение, социально-экономический статус, малоподвижный образ жизни, стресс, увеличение экранного времени [3]. Согласно последним достижениям в области технологий секвенирования генов, обширные результаты экспериментальных исследований на животных и людях продемонстрировали, что композиционные и функциональные изменения в микробиоте кишечника, называемые дисбактериозом, связаны с развитием ожирения. Изменения в разнообразии и структуре сообщества микробиоты могут влиять на метаболизм хозяина, приводя к ожирению [4].

Микробиота определяется как сообщество микроорганизмов в определенной среде обитания, а микробиом – его функция в этой среде. Это включает в себя совокупность триллионов микроорганизмов, взаимодействующих с человеческими хозяевами, с эффектами от полезных до патогенных.

Недавние исследования продемонстрировали критическое влияние микробиоты кишечника, важного компонента внутренней экосистемы, на детское ожирение, подчеркнув, что нарушения микробиоты кишечника характерны для детей с ожирением. Связь между микробиотой кишечника и детским ожирением стала научной областью, привлекая значительное внимание в последние годы. Все больше исследований указывают на сильную корреляцию между микробиотой кишечника и детским ожирением. Нарушения в микробиоте кишечника и их метаболитах, включая короткоцепочечные жирные кислоты, желчные кислоты, индолы и их производные, связаны с возникновением детского ожирения. И наоборот, качество питания, режим сна и физическое благополучие могут косвенно влиять на микробиоту кишечника, приводя к нарушениям метаболизма, которые способствуют прогрессированию ожирения у детей. Передовые исследования микробиома выявили связь между микробиомом кишечника и мозгом, что указывает на взаимный путь коммуникации по оси кишечник-микробиом-мозг в патофизиологии ожирения [5].

Состав микробиома кишечника и факторы, влияющие на его гомеостаз, различаются у младенцев и взрослых. У младенцев становление микробиоты кишечника является динамическим процессом [6]. Длительное время считалось, что заселение микроорганизмами происходит во время родов. Однако, недавние исследования обнаружили микробную ДНК в плаценте, амниотической жидкости и меконии новорожденных, рожденных с помощью кесарева сечения, тем самым изменив распространенное представление о стерильности внутриутробной среды. Кроме того, материнская кишечная микробиота может определять транскрипционный профиль кишечной микробиоты плода.

Одним из факторов становления микробиоты кишечника у детей является материнский гестационный набор веса (далее – GWG). Так, было установлено, что младенцы, матери которых имели более высокий GWG, были в большей степени восприимчивы к более

выраженному профилю *Bacteroidetes* и менее склонны к доминированию *Firmicutes*. Увеличение веса матери во время беременности влияет на микробиоту новорожденного в течение следующих 6 месяцев, вызывая более низкие уровни бактерий группы *Bacteroides-Prevotella* в возрасте 4 недель и более высокие уровни группы *Clostridium histolyticum* и *Staphylococcus aureus* в возрасте 69 месяцев [7].

Сразу после рождения формирование кишечной микробиоты младенца начинается под воздействием микробов из родовых путей матери, биоты кожи матери и окружающей среды, а впоследствии она развивается во взрослую кишечную микробиоту [8].

Способ родоразрешения широко признан решающим фактором раннего приобретения и развития кишечной микробиоты, особенно в течение первого года жизни. У новорожденных, рожденных через естественные родовые пути, ранняя кишечная микробиота в основном формируется из материнского кишечника, влагалища, кожи и других источников. Однако младенцы, рожденные с помощью кесарева сечения, не имеют прямого контакта с пищеварительным трактом и родовыми путями матери, что затрудняет их способность приобретать микробиоту, необходимую для ранней колонизации. Кесарево сечение, хотя и было разработано для снижения рисков для женщин и плода из группы высокого риска, все чаще используется без медицинской необходимости. В настоящее время примерно 21,1 % женщин во всем мире подвергаются кесареву сечению, а к 2030 году ожидается увеличение этого показателя до 28,5 %. Многочисленные эпидемиологические и когортные исследования показали, что новорожденные, рожденные с помощью кесарева сечения, более подвержены иммунным и метаболическим нарушениям по сравнению с теми, кто родился естественным путем [9].

Вскоре после рождения кишечник новорожденного быстро колонизируется факультативно анаэробными бактериями, обычно включающими штаммы родов *Enterobacter*, *Enterococcus*, *Staphylococcus* и *Streptococcus*. Колонизация продолжается с началом кормления молоком и развитием простого сообщества облигатных анаэробов. У младенцев, находящихся на грудном вскармливании, наблюдаются различные паттерны микробной колонизации по сравнению с детьми, находящимися на искусственном вскармливании, они дополнительно изменены с учетом исключительности грудного вскармливания и его продолжительности. Результаты канадского исследования «Здоровое продольное развитие младенцев» (CHLD) показали, что богатство и разнообразие кишечной микробиоты младенцев в возрасте 4 месяцев самые низкие у младенцев, находящихся исключительно на грудном вскармливании, выше у младенцев, находящихся на частичном грудном вскармливании, и самые высокие у младенцев, получающих молочную смесь. Считается, что низкое разнообразие кишечных бактерий у грудных детей является результатом олигосахаридов грудного молока, которые служат субстратом для огра-

ниченного числа кишечных микробов. Между тем, у младенцев, находящихся преимущественно на искусственном вскармливании, наблюдается более низкий уровень бифидобактерий и лактобацилл при более высоком разнообразии, среди которых преобладают бактероиды, стафилококки, энтерококки и клостридии. В возрасте 12 месяцев сохраняются отличительные особенности состава микробиома у младенцев, продолжающих получать грудное молоко, характеризующегося обогащением *Bifidobacteriaceae*, *Veillonellaceae* и *Proteobacteria* [10, 11]. Виды/штаммы бактерий, которые заселяют кишечник ребенка, зависят от вида вскармливания и, таким образом, могут способствовать развитию ожирения, поскольку некоторые кишечные бактерии, принадлежащие к *Lactobacillus*, *Firmicutes* и *Bacteroidetes*, положительно связаны с развитием ожирения, в то время как *Bifidobacterium*, большинство *Lactobacillus* и некоторые *Bacteroidetes* проявляют противоожирение [12].

Одна из первых гипотез о связи между микробиотой и ИМТ предполагала, что определенные группы бактерий эффективно поглощают питательные вещества и энергию, а затем, посредством быстрого метаболизма питательных веществ, увеличивают поглощение калорий, что приводит к увеличению ИМТ. Так, чрезмерный рост бактерий типа *Firmicutes*, сопровождающийся сокращением бактерий типа *Bacteroidetes*, был характерен для мышей с ожирением и кишечника человека. Однако последние данные не подтвердили различий в соотношении *Bacteroidetes/Firmicutes* между худыми и тучными людьми. Эта проблема предполагает вместо этого другой вовлеченный механизм, такой как большое количество бактерий, принадлежащих к типу *Bacteroidetes*, которое значительно влияет на непереносимость глюкозы, вызванную потреблением высокожирной пищи. Другие предполагаемые пути микробиоты, способствующие ожирению, – это анорексигенный кишечный GLP-1 и, в особенности, нарушение регуляции сигнализации желчных кислот, опосредованное кишечной микробиотой, что может быть многообещающей стратегией для терапии ожирения [13].

Установлено, что диета с высоким содержанием жиров нарушает целостность кишечного барьера и влечет за собой повышенную концентрацию антигенов, что впоследствии стимулирует иммунную систему и развивает резистентность к инсулину. Диета с высоким содержанием клетчатки, в основном из растительных источников, в свою очередь, тесно связана со стимуляцией разнообразия полезных бактерий и способствует снижению риска хронических заболеваний, в том числе и ожирения [14].

Подтверждением влияния нарушения микробиоты на развитие ожирения является снижение веса у пациентов, получающих пробиотики. Так, были протестированы некоторые штаммы *Lactobacillus*. Например, по сравнению с детьми, которым давали плацебо, пробиотик *L. rhamnosus* способствовал модулированию набора массы у детей раннего возраста, но у детей старше

го возраста этого не наблюдалось. Другой пробиотик, содержащий *Lactobacillus gasseri* SBT2055, назначался лицам с ожирением в течение 12 недель, и в результате его приема снижались объем талии и масса тела. Кроме того, среди детей с ожирением и инсулинорезистентностью потеря веса была значительной после приема *Aspergillus flavus* CECT7765. У взрослых *Lactobacillus* и *Bifidobacterium* способствовали значительному снижению массы тела, ИМТ, размера талии и жира [6, 15].

Передовые исследования микробиома выявили связь между микробиомом кишечника и мозгом, что указывает на взаимный путь коммуникации по оси кишечник-микробиом-мозг в патофизиологии ожирения. Гипотеза, объясняющая корреляцию между детским ожирением и неврологическими изменениями, предполагает, что эти изменения в мозге предшествуют чрезмерному набору веса, выступая в качестве предсказательного фактора для будущего увеличения веса и предлагая понимание основных движущих сил этого процесса. С другой стороны, эти нейронные расхождения могут возникать вследствие набора веса, отражая вторичные воздействия метаболических дисфункций или других физиологических последствий, усугубленных ожирением [5].

Заключение

На основании вышеизложенного можно сделать вывод, что ожирение у детей вызывается многими факторами, включая более высокое потребление высококалорийных продуктов питания, снижение физической активности и наследственную предрасположенность. За последнее десятилетие появилось много доказательств того, что микробиота кишечника может играть важную роль в регуляции энергетического баланса и веса.

Несмотря на то, что связи между составом микробиоты кишечника и ожирением остаются сложными и не до конца изученными, модуляция кишечной микробиоты посредством диеты и пищевых добавок для снижения симптомов, связанных с ожирением, является сложной задачей. Для более глубокого понимания механизмов, ответственных за наблюдаемую связь между микробиотой кишечника и ожирением, требуются дополнительные исследования, которые важны для уточнения стратегий вмешательства и внедрения новых методов лечения.

Список литературы

1. Глобальное бремя 88 факторов риска в 204 странах и территориях, 1990–2021 гг.: систематический анализ для исследования глобального бремени болезней 2021 г. / Участники исследования факторов риска ГББ 2021 // Lancet. – 2024. – N 403. – P. 2162–220.
2. Childhood obesity: causes and consequences / K. Sahoo [et al.] // J Family Med Prim Care. – 2015. – N 4(2). – P. 92–187. doi: 10.4103/2249-4863.154628. PMID: 25949965; PMCID: PMC4408699.

3. Early-life gut microbiota and its connection to metabolic health in children: Perspective on ecological drivers and need for quantitative approach/ Jian Chins [et al.]// eBioMedicine Part of the Lancet. -V. 69. – P. 103475.
4. Cho, K.Y. Association of gut microbiota with obesity in children and adolescents / K.Y. Cho // Clin Exp Pediatr. – 2023. – N 66 (4). –P. 148–154. doi: 10.3345/cep.2021.01837. Epub 2022 Nov 16. PMID: 36397257; PMCID: PMC10080385.
5. Influential articles in autism and gut microbiota: bibliometric profile and research trends/J. Ying [et al.]//Frontiers in Microbiology. – 2025. – N 15. – P. 1401597. doi: 10.3389/fmicb.2024.1401597.
6. The links between gut microbiota and obesity and obesity related diseases/G. Jiafeng [et al.]//Biomedicine & Pharmacotherapy. – 2022. –V. 147. –P. 112678.
7. Fecal microbiota relationships with childhood obesity: A scoping comprehensive review./B. de Cuevillas [et al.]// Obesity Reviews. – 2022. -N 23 (S1). –P. 13394. doi:10.1111/obr.13394
8. Development of the gut microbiota and dysbiosis in children /S. Akagawa [et al.]//Biosci Microbiota Food Health. – 2021. – N 40 (1). –P. 12–18.
9. Влияние различных способов родоразрешения на микробиоту кишечника и иммунную функцию новорожденных/С. Lai [et al.]//Sci Rep. – 2024. – N 14. –P. 17452. doi.org/10.1038/s41598-024-68599-x.
10. Материнские воздействия и кишечный микробиом младенца: систематический обзор с метаанализом/J.D. Forbes [et al.]//Микробы кишечника. –N 13(1). doi.org/10.1080/19490976.2021.1897210.
11. Association of exposure to formula in the hospital and subsequent infant feeding practices with gut microbiota and risk of overweight in the first year of life/J.D. Forbes [et al.]// JAMA Pediatr. – 2018. – N 172 (7). –P. 181161. doi:10.1001/jamapediatrics.2018.1161.
12. Davis, C.D. The Gut Microbiome and Its Role in Obesity/C. D. Davis//Nutr Today. – 2016. –N 51(4). –P. 167–174. doi: 10.1097/NT.0000000000000167. PMID: 27795585; PMCID: PMC5082693.
13. Gut microbiota and obesity: New insights/S.-A. Yoreddy [et al.]//Frontiers in Nutrition. – 2022. –V. 9. doi: 10.3389/frut.2022.1018212
14. Gut Microbiota and Obesity: The Chicken or the Egg?/D.S. Tassoni [et al.]//Obesities. – 2023. – N 3 (4). –P. 296–321. doi.org:10.3390/obesities3040024.
15. Dietary plants, gut microbiota, and obesity: Effects and mechanisms/Shi-Yu Cao [et al.]//Trends in Food Science & Technology. – 2019. –V. 92. –P. 194-204.

Поступила: 18.05.2025 г.

Принята в печать: 21.05.2025 г.

МЕТОДЫ ДИАГНОСТИКИ ГИПОКСИЧЕСКИ-ИШЕМИЧЕСКОГО ПОРАЖЕНИЯ ЦНС У НОВОРОЖДЕННЫХ

Е.А. Грищенко, Е.Г. Косенкова, Е.Г. Асирян

УО «Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет»

Реферат

В представленной обзорной статье авторами рассматриваются вопросы диагностики гипоксического поражения у новорожденных детей. Вопрос ранней диагностики данной патологии является предметом изучения современных методов исследования, так как ранняя диагностика позволит своевременно начать лечение и реабилитацию, что, в свою очередь, способствует снижению нейрофункциональных нарушений, улучшению исходов и снижению уровня инвалидности детей. Исследование энцефалопатии у новорожденных на протяжении многих лет сохраняет свою значимость и остается ключевым направлением в современной педиатрии.

Ключевые слова: новорожденный, гипоксическое поражение, патогенез, диагностика, маркеры гипоксии.

METHODS OF DIAGNOSTICS OF HYPOXIC-ISCHEMIC CNS LESIONS IN NEWBORNS

E.A. Grishchenko, E.G. Kosenkova, E.G. Asiryan

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

Abstract

In the presented review article the authors consider the issues of diagnostics of hypoxic lesions in newborn children. The issue of early diagnosis of this pathology is the subject of modern research, as early diagnosis will allow timely initiation of treatment and rehabilitation, which, in turn, contributes to the reduction of neurofunctional disorders, improving outcomes and reducing the level of disability of children. The study of encephalopathy in newborns for many years retains its importance and remains a key direction in modern pediatrics.

Key words: newborn, hypoxic lesion, pathogenesis, diagnosis, hypoxia markers.

Введение

Всемирная организация здравоохранения и ООН внесли интранатальную гипоксию в перечень патологий, наиболее существенно влияющих на младенческую смертность, наравне с такими патологиями, как недоношенность и внутриамниотические инфекции [1]. **Неонатальная гипоксически-ишемическая энцефалопатия (ГИЭ)** – это тяжелая форма неонатального повреждения мозга, вызванная снижением мозгового кровотока и гипоксией, связанными с асфиксией. По оценкам, 4 миллиона из примерно 130 миллионов новорожденных во всем мире ежегодно страдают от асфиксии, из которых 1 миллион умирает, а у 1 миллиона развиваются серьезные и долгосрочные последствия [2].

Частота долгосрочных неврологических осложнений зависит от тяжести ГИЭ. 80 % детей с тяжелой ГИЭ имеют серьезные неврологические последствия, 10–20 % – неврологические дисфункции средней тяжести, и только единицы не имеют осложнений. 30–50 % детей с ГИЭ средней степени тяжести будут иметь тяжелые неврологические дисфункции, у 10–20 % детей разовьются минимальные неврологические осложнения. Основная масса детей с ГИЭ легкой степени тяжести полностью восстанавливаются [3].

Даже при отсутствии неврологического дефицита в периоде новорожденности в дальнейшем в течение развития ребенка могут выявляться отдаленные неврологические расстройства. При исследовании школьников, перенесших ГИЭ средней степени тяжести, выявлено, что 15–20 % из них имели трудности в обучении [4]. Ранняя диагностика ГИЭ способствует своевременной коррекции нейрофункциональных нарушений, позволяющей снизить летальность и тяжесть неврологических острых и отдаленных осложнений церебральных повреждений [5]. Таким образом, ранняя диагностика гипоксического повреждения головного мозга является важной задачей неонатологов и педиатров.

Цель исследования

Целью данного обзора является изучение современных методов диагностики гипоксического поражения центральной нервной системы (ЦНС) у новорожденных.

Материалы и методы

Для составления обзора литературы по рассматриваемой проблеме был осуществлен поиск результатов

исследований в электронных базах данных, таких как PubMed, Medline, Cochrane Library и eLIBRARY.

Гипоксическая ишемическая энцефалопатия (ГИЭ) развивается в первые часы жизни и характеризуется комплексом неврологических нарушений различной степени тяжести, наступивших в результате асфиксии при рождении [6]. Чаще всего причиной патологии является глобальная гипоксия-ишемия из-за нарушения мозгового кровоснабжения плода, вызванного маточными, плацентарными или пуповинными нарушениями до или во время родов. Другие этиологии неонатальной энцефалопатии включают ишемический инсульт и внутричерепное кровоизлияние, инфекцию, аномалии развития и врожденные нарушения метаболизма [7].

Механизм повреждения

Главная причина перинатальных поражений головного мозга связана с нарушением мозгового кровотока вследствие антенатальной или интранатальной асфиксии. Нарушенный кровоток приводит к гипотензии, смешанному ацидозу и гипоксии головного мозга у плода [3].

Гипоксически-ишемическое повреждение головного мозга развивается в два этапа:

1 Фаза ишемии: в эту фазу преобладают некротические процессы в ишемизированных областях. Некроз клеток головного мозга возникает во время острого повреждения и характеризуется отеком клеток головного мозга, разрушением мембраны, выходом внутриклеточного вещества и активацией иммунной системы с развитием нейровоспаления.

2 Фаза реперфузии: начинается через 2–6 ч после гипоксически-ишемического поражения и обуславливает терапевтическое окно, в течение которого основная масса изменений носит обратимый характер. В эту фазу преобладают процессы, запускающие каскад патофизиологических процессов: приток кальция и образование свободных радикалов, накопление свободного железа и увеличение синтеза NO, – конечным исходом которых является апоптоз клеток [3, 8, 9].

При этом в наибольшей степени затрагиваются определенные зоны мозга: базальные ганглии, таламус и участки коры головного мозга, расположенные

рядом с центральной извилиной. Повреждение белого вещества мозга приводит к снижению способности к обучению и нарушению памяти у детей.

Классификация и клиника

В Международной классификации болезней 10-го пересмотра (МКБ 10) подробно классифицирована патология ЦНС врожденного и наследственного генеза, в то время как перинатальные церебральные повреждения различной этиологии и их последствия на 1-м году жизни не систематизированы. Это вызывает трудности с унификацией терминологии, подходами к ведению пациентов и оценке исходов [7]. Перинатальная энцефалопатия классифицируется по этиологии, периоду болезни, степени тяжести, уровню поражения, клиническим проявлениям неврологических расстройств, возможным исходам.

Этиологическими факторами являются:

- 1) гипоксия (асфиксия);
- 2) травма (кроме внутричерепной родовой);
- 5) нарушения метаболизма;
- 6) эндокринные и гормональные воздействия;
- 7) аутоиммунный конфликт;
- 8) стрессовые воздействия;
- 9) неуточненные и неклассифицированные факторы.

Существует три степени тяжести ГИЭ в зависимости от неврологических нарушений (табл. 1) [9].

Выделяют 3 периода ГИЭ:

- 1) острый – до 1 месяца;
- 2) подострый (ранний восстановительный) – до 3–4 месяцев;
- 3) поздний восстановительный – от 4 месяцев до 1–2 лет.

Выделяют различные уровни поражения:

- 1) оболочки мозга и ликворопроводящие пути;
- 2) кора головного мозга;
- 3) подкорковые структуры.

В остром периоде выявляется ряд клинических синдромов:

- 1) повышенной нейрорефлекторной возбудимости – проявляется стойким тремором, удлинением периодов бодрствования, немотивированным плачем, усилением спонтанной двигательной актив-

Таблица 1. Шкала тяжести неврологических нарушений в неонатальном периоде (шкала Sarnat)

Параметр	Легкие нарушения (1 степень)	Нарушения средней тяжести (2 степень)	Тяжелые нарушения (3 степень)
Уровень сознания	Гипервозбудимость	Летаргическое состояние	Ступор
Сосательный рефлекс	Слабый или отсутствует	Слабый или отсутствует	Отсутствует
Рефлекс Моро	Выраженный	Слабый	Отсутствует
Мышечный тонус	Нормальный	Гипотония	Атония
Вегетативная нервная система	Преобладание симпатических реакций	Преобладание парасимпатических реакций	Отсутствие реакций
Зрачки	Мидриаз	Миоз	Вариабельно
Судороги	Нет	Частые	Вариабельно

ности, беспокойным, поверхностным сном, оживлением врожденных и сухожильных рефлексов, клonusами стоп;

2) синдром угнетения – снижение спонтанной двигательной активности, ослабление крика, мышечная гипотония, гипорефлексия;

3) коматозное состояние – наблюдается лишь при наиболее тяжелых поражениях головного мозга и проявляется такими симптомами как апатия, адинамия, арефлексия, мышечная атония, «плавающие» движения глаз, аритмия дыхания и пульса, брадикардия, артериальная гипотония, вялая перистальтика, задержка мочеотделения, тяжелые нарушения метаболизма, возможны судороги;

4) синдром внутричерепной гипертензии и гидроцефальный синдром – характеризуется расширением объема ликворных пространств и клинически манифестирует беспокойством, тремором, постепенным нарастанием симптома Грефе, появляются нистагм и сходящееся косоглазие, спонтанные вздрагивания, спонтанный рефлекс Моро, возможны разнообразные соматовегетативные нарушения (срыгивания, рвота, «мраморность» и цианоз кожи, аритмия, тахипноэ);

5) судорожный синдром (неонатальные судороги) проявляется, как правило, атипичными, фрагментарными (стертыми), кратковременными приступами с внезапным началом, отсутствием закономерности повторения и зависимости от состояния сна или бодрствования, режима кормления и других факторов, проявляющимися в виде мелкоамплитудного тремора, кратковременной остановки дыхания, тонического спазма глазных яблок по типу пареза взора вверх, имитации симптома «заходящего солнца», нистагма, автоматических жевательных движений, пароксизмов клонуса стоп, вазомоторных реакций.

Восстановительный период гипоксической энцефалопатии включает следующие синдромы: повышение нервно-рефлекторной возбудимости, гипертензионно-гидроцефальный, вегето-висцеральных дисфункций, двигательных нарушений, задержки психомоторного развития, эпилептический [8, 10].

Диагностика

Диагностика перинатальных гипоксически-ишемических поражений мозга у новорожденных строится на основе изучения течения беременности и родов, данных неврологического обследования, изучения метаболических показателей новорожденных, а также ряда дополнительных методов исследования (ультразвуковых – нейросонография, доплерография; различных видов томографии – КТ, МРТ, ПЭТ; нейрофизиологических – ЭЭГ, полиграфия, различные формы электромиографии; данных диагностических пункций – люмбальной, субокципитальной и т.д.) [11].

Комплексная лабораторная оценка включает определение pH крови, уровни газов крови и лактата у новорожденных; общий анализ крови, С-реактивный бе-

лок, кальцитонин и посевы крови для поиска признаков инфекции; глюкозу; электролитную панель; тесты на печеночные ферменты; креатинин и азот мочевины крови; уровни билирубина; профиль коагуляции. Если подозревается инфекция центральной нервной системы, следует выполнить люмбальную пункцию для подсчета клеток, посевов и вирусных исследований (например, вирус простого герпеса, ротавирус и другие). Для проверки врожденных нарушений метаболизма определяют уровень сывроточного аммиака, сывроточные аминокислоты и органические кислоты мочи. Генетическая оценка, включая массив однонуклеотидного полиморфизма, важна для оценки причины врожденных аномалий (включая изолированные пороки развития мозга) и предполагаемых синдромных диагнозов [12].

За последние 20 лет для диагностики гипоксического перинатального поражения ЦНС разными исследователями предложено множество новых лабораторных маркеров: содержание гипоксантина в околоплодных водах, эритропоэтина, гидроперекисей липидов и лактата в пуповинной крови и др. [13].

Нейроспецифическая енолаза (NSE) – внутрицитоплазматического гликолитического фермента енолазы синтезируется в цитоплазме нейронов и нейроэндокринных клеток. Она обнаруживается в спинномозговой жидкости и крови после травмы нервной ткани или при нарушении проницаемости гематоэнцефалического барьера (ГЭБ), при инсульте, черепно-мозговой травме и ГИЭ [14].

Нейротрофический фактор мозга (BDNF) является одним из нейротрофических факторов, которые поддерживают дифференциацию, созревание и выживание нейронов в нервной системе и проявляет нейротропный эффект в неблагоприятных условиях, таких как глутаматергическая стимуляция, церебральная ишемия, гипогликемия и нейротоксичность [15].

Активин А – биомаркер, который относится к семейству трансформирующих факторов роста β и регулирует дифференцировку и пролиферацию нейронов. Измерение концентрации активина А дает необходимую информацию о повреждении головного мозга при различных клинических ситуациях (ПА, ГИЭ, ВЖК); эффективности и побочном влиянии медикаментозной терапии у беременных. В экспериментальных исследованиях на животных было также доказано, что активин А принимает участие в нейропротекции и регенеративных процессах непосредственно после травмы вследствие гипоксии [13, 14].

Маркеры воспаления тоже могут иметь диагностическое значение, так как различные виды иммунных клеток и воспалительных факторов участвуют в повреждении и последующей регенерации после повреждения головного мозга. Было отмечено, что как у доношенных, так и недоношенных детей с неонатальной асфиксией уровни провоспалительных цитокинов в сыворотке крови, таких как TNF α , интерлейкины IL1 β , IL6, IL8, IL10 и ряд других, значительно возрастают [16].

Среди методов ранней диагностики церебральных повреждений у новорожденных электроэнцефалограмма (ЭЭГ) занимает одно из ведущих мест. Доказано соответствие между структурными нарушениями и нейрофизиологическими изменениями головного мозга в разные возрастные периоды. Такие характеристики метода электроэнцефалографии как неинвазивность, высокая чувствительность в оценке нейробиологической активности, безопасность, деликатность в сохранении стабильности пациента, находящегося в критическом состоянии, позволяют применять ЭЭГ у новорожденных детей с первых часов жизни. В диагностике ГИЭ используют как многоканальную ЭЭГ с неонатальной модификацией размещения электродов, так и амплитудно-интегрированную ЭЭГ, использующую малое количество поверхностных электродов. Продолженная многоканальная ЭЭГ считается золотым стандартом оценки нарушения церебральных функций, диагностики судорог у новорожденных детей. Церебральная гипоксемия сопровождается изменением электрофизиологической активности – регистрируется супрессия активности основного ритма [8, 5].

На нейросонографии (НСГ) характерны следующие изменения: расширение желудочковой системы головного мозга либо расширение ликворных пространств на поверхности головного мозга, в том числе расширение межполушарной щели. Могут также отмечаться единичные кисты и кальцинаты в сосудистых сплетениях боковых желудочков, единичные мелкие кисты в перивентрикулярной области, которые имеют тенденцию к рассасыванию в течение нескольких месяцев [8].

Основным методом диагностики гипоксического повреждения головного мозга у новорожденных является МРТ. Безопасность, неинвазивность и большие, по сравнению с ультразвуковым исследованием, диагностические возможности МРТ позволяют считать этот метод «золотым стандартом» нейровизуализации в неонатологии. МР-исследование детям периода новорожденности обязательно выполняется с реанимационным сопровождением, применяется седация, предпочтительно проведение исследования во время физиологического сна. С целью своевременного проведения терапии ГИЭ у доношенных новорожденных рекомендуется выполнять МРТ головного мозга в первые 3–5 суток жизни [17]. Паттерн острого повреждения головного мозга зависит от степени церебральной зрелости, тяжести и длительности гипоксической ишемии. К наиболее уязвимым к повреждающему фактору относятся структуры головного мозга, имеющие высокий уровень метаболизма. К таким структурам у доношенных новорожденных относятся кортикальные нейроны и нейроны базальных ядер, субкортикальное белое вещество. Также «уязвимыми» к гипоксии могут быть области головного мозга, расположенные в пограничных зонах бассейна внутренней сонной артерии. У доношенных новорожденных при гипоперфузии в

зонах, граничащих с бассейном внутренней сонной артерии, отмечается повреждение субкортикального белого вещества и парасагитального кортикального вещества. Гипоксическая ишемия, сопровождающаяся значительной церебральной гипоперфузией и нарушением сосудистой ауторегуляции, вызывает развитие селективного нейронального некроза. В этих случаях наблюдается сочетанное повреждение ядер зрительного бугра, базальных ганглиев (прежде всего, скорлупы), гиппокампа, червя мозжечка, ядер ствола, кортикоспинального тракта, перироландической области коры больших полушарий. Тяжелое повреждение серого вещества больших полушарий может привести к развитию мультикистозной энцефаломалии [8, 18].

Заключение

Диагностика ГИЭ должна иметь комплексный подход, включающий анализ анамнеза, клинические проявления, данные нейровизуализации или электроэнцефалографии. Учитывая тот факт, что не все повреждения головного мозга визуализируются современными методами диагностики, в настоящее время перспективным представляется изучение маркеров гипоксии.

Список литературы

1. Гипоксически-ишемическая энцефалопатия у новорожденных, рожденных в тяжелой асфиксии / А.А. Зарубин [и др.] // Acta Biomedica Scientifica (East Siberian Biomedical Journal). – 2017. – № 2 (2). – С. 95–101.
2. Identification of novel biomarkers for neonatal hypoxic-ischemic encephalopathy using iTRAQ/Y. Zhu [et al.] // Ital J Pediatr. – 2020. – № 46. – 67 с.
3. Zanelli, S.A. Hypoxic-ischemic encephalopathy / S.A. Zanelli, D.P. Stanley, D. Kaufman [Электронный ресурс]. – Available at: <http://emedicine.medscape.com/article/973501>. – Date of access: 25.09.2012.
4. Pin, T.A review of developmental outcomes of term infants with post-asphyxia neonatal encephalopathy / T.W. Pin, B. Eldridge, M.P. Galea Eur. J. Pediatr. Neurol. – 2009. – № 13 (3). – С. 224–234.
5. Мелашенко, Т.В. Изменения электрофизиологической активности головного мозга у доношенных новорожденных с гипоксически-ишемической энцефалопатией / Т.В. Мелашенко, М. Ю. Фомина // Педиатр. – 2020. – Т. 11, № 2. – С. 73–84.
6. Амплитудно-интегрированная электроэнцефалография и селективная гипотермия в неонатологической практике / Д.Н. Дегтярев [и др.]. – М.: ЛокусСтанди, 2013. – 60 с.
7. Glass, H. C. Hypoxic-Ischemic Encephalopathy and Other Neonatal Encephalopathies. Continuum / H. C. Glass // Child Neurology. – 2018. – № 24 (1). – С. 57–71.
8. Гипоксически-ишемическая энцефалопатия новорожденных / А. Б. Пальчик. – М.: МЕДпресс-информ, 2021. – 304 с.
9. Sarnat, H. B. Neonatal encephalopathy following fetal distress. A clinical and electroencephalographic study / H. B. Sarnat,

-
- М. С. Sarnat. // Arch Neurol. – 197. – № 33 (10). – С. 696–705.
10. Бондаренко, Е. С. Перинатальная гипоксическая энцефалопатия / Е. С. Бондаренко, В. П. Зыков. – Российский медицинский журнал. – 1999. – № 4. – 2 с.
11. Ранняя диагностика и лечение гипоксически-ишемических состояний детей с перинатальным поражением ЦНС / З. Кодиров [и др.] // Экономика и социум. – 2020. – № 11 (78). – С. 794–800.
12. Glass, H.C. Hypoxic-Ischemic Encephalopathy and Other Neonatal Encephalopathies / H. C. Glass / Child Neurology. – 2018. – Т. 24, №1. – С. 57–71.
13. Кореновский, Ю.В. Биохимические маркеры гипоксических перинатальных поражений центральной нервной системы у новорожденных (обзор литературы) / Ю. В. Кореновский, С. А. Ельчанинова // Клиническая лабораторная диагностика. – 2012. – № 2. – С. 3–7.
14. Neuron-specific enolase as a marker of the severity and outcome of hypoxic encephalopathy / C. Celtik [et al.] // Brain Dev. – 2004. – № 26. – С. 398–402.
15. Bathina, S., Brain-derived neurotrophic factor and its clinical implications / S. Bathina, U. N. Das // Arch Med Sci. – 2015. – № 11(6). – С. 78–1164.
16. Новейшие достижения в диагностике гипоксической ишемической энцефалопатии новорожденных / Н. Л. Стародубцева [и др.]. – Вестник РГМУ. – 2022. – № 4. – С. 5–17.
17. Patterns of brain injury in term neonatal encephalopathy / S. P. Miller [et al.] // J Pediatr. 2005. – № 146(4). – С. 453–460.
18. МРТ-паттерны гипоксически-ишемического поражения головного мозга у доношенных новорожденных / Т. В. Мелашенко [и др.] // Педиатр. – 2017. – Т. 8, № 6. – С. 86–93.

Поступила: 24.02.2025 г.

Принята в печать: 21.05.2025 г.

ТРАНСКРИПТОМНАЯ АКТИВНОСТЬ ПОЛИМОРФИЗМОВ ГЕНОВ ПРО- И ПРОТИВОВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ ЦИТОКИНОВ У БЕРЕМЕННЫХ**М.П. Грищук¹, О.В. Лысенко⁴, С.В. Никитин^{1,2,3}**¹ГБУЗ ПО «Псковский клинический перинатальный центр»²ФГБОУ ВО «Псковский государственный университет»³Клиника «Источник», Санкт-Петербург⁴УО «Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет»**Реферат**

В литературном обзоре проведен анализ актуальной информации о влиянии полиморфизма генов воспалительных и противовоспалительных цитокинов на транскриптомную активность и их роль в патогенезе различных состояний у беременных. Полиморфизмы генов провоспалительных и противовоспалительных цитокинов имеют важное значение для транскриптомной активности, которая в свою очередь, влияет на иммунный ответ беременной женщины. Генетические вариации могут играть ключевую роль в развитии осложнений беременности, таких как преэклампсия, преждевременные роды, выкидыши и др. Понимание механизмов, через которые эти полиморфизмы влияют на транскриптом, откроет новые возможности для диагностики и прогнозирования исхода беременности, а также для разработки персонализированных методов лечения.

Ключевые слова: полиморфизм генов, цитокины, транскриптомная активность, прогнозирование, микробиом.

TRANSCRIPTOME ACTIVITY OF POLYMORPHISMS OF GENES OF PRO- AND ANTI-INFLAMMATORY CYTOKINES IN PREGNANT WOMEN**M.P. Grischuk¹, O.V. Lysenko⁴, S.V. Nikitin^{1,2,3}**¹Pskov Clinical Perinatal Center²Pskov State University³Clinic "Istochnik", Saint Petersburg⁴Educational Institution "Vitebsk State Order of Peoples' Friendship Medical University"**Abstract**

The literature review analyzes current information on the impact of inflammatory and anti-inflammatory cytokines genes polymorphism on transcriptome activity and their role in the pathogenesis of various conditions in pregnant women. Polymorphisms of proinflammatory and anti-inflammatory cytokines genes are important for transcriptome activity, which in turn affects the immune response of a pregnant woman. Genetic variations can play a key role in the development of pregnancy complications such as preeclampsia, premature birth, miscarriage, etc. Understanding the mechanisms through which these polymorphisms affect the transcriptome will open up new opportunities for diagnosing and predicting pregnancy outcomes, as well as for developing personalized treatment methods.

Key words: gene polymorphism, cytokines, transcriptome activity, prognosis, microbiome.

Беременность является сложным физиологическим процессом, требующим оптимальной регуляции иммунной системы для обеспечения нормального развития плода и защиты от инфекций. Одним из ключевых механизмов иммунного ответа являются цитокины – низкомолекулярные белки, регулирующие воспалительные и противовоспалительные процессы в организме. В настоящее время известно, что возникающий в организме человека в ответ на повреждаю-

щий фактор воспалительный ответ генетически детерминирован. Транскриптомная активность кодирующих цитокины генов может изменяться под воздействием генетических полиморфизмов. Что, в свою очередь, может влиять на исход беременности, ее осложнения и здоровье как матери, так и плода. От пути реализации генетически детерминированного воспалительного ответа в женском организме зависит течение беременности. В данной статье рассматривается влияние

Адреса для корреспонденции: М.П. Грищук, e-mail: dr.dmitrieva@inbox.ru, SPIN: 2854-6366; ORCID 0000-0003-2155-6668,

Е.А. Леонова, e-mail: elizavetleonovala@gmail.com, И.В. Орлов, e-mail: pskovgu.orlovilya@yandex.ru

С.В. Никитин, SPIN: 3188-9462

полиморфизмов генов воспалительных и противовоспалительных цитокинов на транскриптомную активность и их роль в патогенезе различных состояний у беременных.

Согласно теории генетически детерминированного воспалительного ответа существует несколько вариантов его реализации под воздействием альтерирующих факторов: достаточный воспалительный ответ с последующей элиминацией микроорганизмов и выздоровлением; гиперэргический, приводящий к стремительному инфицированию как матери, так и плода воспалительный ответ; гиперэргический воспалительный ответ, приводящий к повреждению тканей и, как следствие, запуску приводящих к осложнениям беременности процессов, таких как преждевременный разрыв плодных оболочек и преждевременные роды [1-11]. При наличии у беременных идентичного микробиома во влагалище активация воспалительного каскада происходит не всегда. Это связано с тем, что данный патофизиологический процесс зависит от сложного биомолекулярного взаимодействия на всех уровнях регуляции. При этом генетический уровень является наиболее важным. Известно, что для ряда генов про- и противовоспалительных цитокинов имеются одичные нуклеотидные замены, которые располагаются в регуляторных участках генов и оказывают влияние на транскриптомную активность, увеличивая или уменьшая уровень цитокина в плазме крови и тем самым программируя путь реализации воспалительного ответа [1,5-6,12-14,15-17].

Существует теория о «высоко продуцирующих» и «низко продуцирующих» полиморфных вариантах генов цитокинов, которые потенцируют воспалительный ответ в организме. В зависимости от комбинации «высоко продуцирующих» и «низко продуцирующих» полиморфных вариантов генов цитокинов характер воспалительного ответа может быть провоспалительным (у носителей «высоко продуцирующих» полиморфизмов генов провоспалительных цитокинов и «низко продуцирующих» полиморфизмов генов противовоспалительных цитокинов) или противовоспалительным (у носителей «низко продуцирующих» полиморфизмов генов провоспалительных цитокинов и «высоко продуцирующих» полиморфизмов генов противовоспалительных цитокинов) [18-21]. Таким образом, полиморфизм генов медиаторов может оказывать существенное влияние на предрасположенность к возникновению ассоциированных с воспалением заболеваний и обуславливать тяжесть их протекания, особенно оказывать влияние на течение беременности [19, 21]. У лиц, гомо- или гетерозиготных по «высоко продуцирующему» (ассоциированному с увеличением образования белкового продукта) аллелю С полиморфизма С3953Т гена IL-1B, секретируется соответственно в 2 и 4 раза больше этого цитокина, чем у лиц, гомозиготных по аллелю Т [22]. Другими словами, при наличии генотипа СС и СТ полиморфизма гена IL-1B: 3953С>Т, у человека в организме в 4 и 2 раза соответственно увеличивается продукция IL1B, а при

генотипе ТТ – происходит сниженная выработка данного цитокина [22]. Повышенная и сниженная выработка цитокина, как нам кажется, связана не только с тем или иным полиморфизмом гена, регулирующим выработку, но ассоциировано с гистохимическими характеристиками клеток, ответственных за их продукцию.

Показано, что наибольшее содержание противовоспалительного цитокина IL-10 в сыворотке крови ассоциируется с носительством генотипов G/G и T/T полиморфных локусов -1082 и -819 гена IL-10. Установлено, что генотип GG полиморфизма гена IL10: -1082G>A и генотип TT полиморфизма гена IL-10: -819C>T модулируют в организме человека повышение продукции IL-10 [23, 24].

Полиморфизмы G1082A, C592A, C819T гена IL-10 ассоциированы с низким уровнем синтеза этого интерлейкина, что может приводить к «избыточному» (по сравнению со сниженной продукцией IL-10) образованию провоспалительных цитокинов IL-1B, IL-6, TNF-α, реактивных интермедиатов кислорода и азота клетками ретикулоэндотелиальной системы и к повышенной смертности от ряда заболеваний, связанных с развитием асептического воспаления [25].

Отмечено, что повышенная секреция IL-10 на микробный раздражитель в сочетании с носительством гомозиготного генотипа G/G (G1082A) гена IL10 может приводить к подавлению воспаления на начальных этапах, способствует отягощению течения заболевания за счет отрицательного влияния цитокина на процессы репаративной регенерации тканей [23]. В ходе ранее проведенных исследований авторами показано, что носительство генотипов A/A и C/C гена IL10 в полиморфных локусах -1082 и -819 соответственно сочетается со сниженной концентрацией IL-10 в сыворотке крови [26].

Определение полиморфизма промоторной части гена IL-10 показало, что гомозиготные носители аллелей СС имеют повышенный риск к инфекциям, а также высокий уровень синтезируемого IL-10. Гомозиготные носители аллельного варианта СС полиморфного локусов -592 и -819 исходно продуцируют большее количество цитокина IL-10 по сравнению с генотипами AA и TT [27].

Полиморфизм промоторных участков гена IL-10 обуславливает межиндивидуальную вариабельность по степени продукции IL-10 при антигенной стимуляции и формировании воспалительных клеточных реакций [31]. Продемонстрировано, что генотип -627C/C гена IL-10 ассоциирован с повышенным, а генотип -627C/A с пониженным содержанием IL-10 в крови, с более низким уровнем экспрессии гена IL-10 [25, 28].

Наряду с полиморфизмами генов, определяющими вариабельность продукции IL-1B и IL-10, полиморфизмы генов TNF-α также могут оказывать влияние на характер воспалительного ответа в организме человека, в том числе при беременности [20, 23]. Наиболее значимыми в данном аспекте считаются два полиморфных участка с единичными нуклеотидными заменами: -308 (G → A) и -238 (G → A), которые влияют на коли-

чество синтезируемого продукта. В связи с наличием аллеля A (генотип AA) полиморфизма G308A экспрессия гена TNF-α и синтез TNF-α возрастают в десятки раз, что в определенных условиях может отражаться на иммунных реакциях организма с формированием системных проявлений воспалительного процесса, вплоть до септического шока и высоким риском развития гнойно-септических осложнений при беременности и родах [20, 23, 29].

Промоторная область гена TNF-α включает 8 полиморфных участков с единичными нуклеотидными заменами: –1031T > C, –863C > A, –857C > T, –575G > A, –376G > A, –308G > A, –244G > A, –238G > A. Однако, наиболее значимыми считаются однонуклеотидные замены гуанина на аденин в позициях –308 и –238, которые вызывают изменения уровня продукции TNF-α. Показано, что клетки доноров, гомозиготных по генотипу A/A, синтезируют в 3 раза больше цитокина TNF-α, чем клетки лиц с генотипом G/G [30]. Еще одним полиморфным участком гена TNF-α, влияющим на продукцию цитокина, является –238G > A. Однако в данном случае замена гуанина на аденин ведет не к повышению, а к понижению продукции белка. Стимуляция клеток цельной крови липополисахаридом показала, что клетки с генотипом G/A синтезируют в 1,5 раза меньше TNF-α, чем клетки с генотипом G/G. Таким образом, однонуклеотидные замены в положениях –308G > A и 238G > A гена TNF-α ассоциированы с повышением и снижением уровня экспрессии соответственно [31].

Выявленная ассоциация продукции IL-18 с аллельными вариантами промоторного региона гена IL-18 в позициях –656 и –137 свидетельствует о генетической детерминированности уровня синтеза этого интерлейкина. В свою очередь установленное возрастание частоты встречаемости генотипов, ассоциированных с высоким уровнем продукции IL-18, указывает на патогенетическую активность при внутриутробной инфекции, гнойно-септических осложнениях беременности и родов [27, 36, 37].

IL-1 – провоспалительный цитокин, избыточное повышение активности которого в крови наблюдается при ожирении, хронических воспалительных заболеваниях кишечника (включая целиакию, синдром раздраженного кишечника, хронический колит), аутоиммунных заболеваниях, тромбофилических состояниях при беременности. IL-1Ra – рецепторный антагонист IL-1, блокирующий действие IL-1 и защищающий от провоспалительного эффекта IL-1. Необходимо найти баланс между IL-1 и IL-1Ra. Чем меньше уровень IL-1Ra, тем выше уровень провоспалительного цитокина IL-1. Ген IL-1RN кодирует IL-1Ra. Во втором интроне гена есть участок с варьирующим числом tandemных повторов VNTR, длина одного повтора – 86 п. н. Частыми вариантами этого полиморфизма являются:

4R = IL1RN*1 = I = IL1RN*1/IL1RN*1;

2R = IL1RN*2 = II = IL1RN*2/IL1RN*2;

4R/2R = I/II = IL1RN*1/IL1RN*2.

Наличие аллеля 2R (= IL-1RN*2 = II) ассоциировано со сниженной активностью IL-1Ra, т.е. с более высо-

ким уровнем IL-1 в крови при состояниях, ассоциированных с повышением активности IL-1. Поэтому носительство аллеля 2R является дополнительным фактором риска: бесплодия, невынашивания беременности, преэклампсии, преждевременных родов, неудачных попыток ЭКО [14, 16, 22, 32].

При невынашивании беременности носительство IL-1RN*2 плодом, унаследованное от отца, может быть фактором риска кровоизлияний в желудочки мозга. Однако носительство данного одного аллеля не может быть причиной осложнений. Как правило, он может действовать в составе нескольких неблагоприятных факторов. Поэтому необходимо оценивать всю картину в целом, учитывая результаты других полиморфизмов и иных анализов [14, 16, 22, 32].

IL-1RN -1129T>C (rs4251961) наиболее ассоциирован со сниженной продукцией IL-1Ra, а именно аллель C, при носительстве которого уменьшается продукция IL-1Ra, тем самым повышая провоспалительную активность IL-1, что может привести к неблагоприятным осложнениям беременности. Обнаружение 2R (= IL-1RN*2) IL-1RN VNTR не всегда говорит о попадании пациентки в группу риска, но при наличии аллеля C (rs4251961) – почти всегда. Риски при обнаружении аллеля C: все те же самые, какие ассоциированы с IL-1RN*2 (= 2R) – риск невынашивания беременности, бесплодия, неудачных попыток ЭКО и др., а также риск ожирения, высокая вероятность инсулинорезистентности при синдроме поликистозных яичников, риск T2D (сахарный диабет 2 типа) [14, 16, 22, 32].

IL-1β +3953C>T (rs1143634). Иногда может обозначаться как G>A (по комплементарной плюсовой цепи). IL-1β относится к семейству IL-1 и также оказывает провоспалительное действие. Наличие аллеля T (аллеля A) ассоциировано с высокими уровнями IL-1β, что является синергизмом провоспалительных полиморфизмов гена IL-1RN, обнаружение неблагоприятных вариантов которых относит пациентку в группу риска невынашивания беременности и других характерных для полиморфизмов IL-1RN осложнений. В одном исследовании было показано, что аллель T (аллель A) ассоциирован с идиопатическим бесплодием у мужчин [14, 16, 22, 32].

IL-1β -511G>A (rs16944). Аллель G ассоциирован с повышенными концентрациями IL-1β (риски невынашивания, бесплодия и др.). Кроме того, есть данные о связи G с риском шизофрении. Генотип AA повышает риск остеоартроза. Связка полиморфизмов IL-1β rs1143634 (T) – rs16944 (G) резко повышает вероятность провоспалительного фона в организме, повышая риски развития инсулинорезистентности, ожирения и сахарного диабета 2 типа, и также повышая риски репродуктивных нарушений [14, 16, 22, 32].

IL-4 направляет иммунный ответ не по цитотоксическому пути (как IL-1), а по гуморальному пути. В отличие от полиморфизмов IL-1, при которых часто наблюдаются высокие уровни цитотоксических лимфоцитов и низкий (иногда меньше единицы) иммунорегуляторного индекса в иммунограмме, для неблагоприятных полиморфизмов IL-4 будут характерны высокие циф-

ры В-лимфоцитов (CD19), высокие цифры хелперов (CD4), невысокие или даже низкие цифры киллеров (CD8) и порой очень высокий иммунорегуляторный индекс. Полиморфизмы IL-4 ассоциированы с риском развития аутоиммунных состояний: антифосфолипидного синдрома, системной красной волчанки, аутоиммунного тиреоидита [14, 33, 34, 35].

В гене IL4 в интроне 3 есть участок с варьирующим числом tandemных повторов (VNTR) длиной в 70 п.н. Частые варианты полиморфизма: 3R = 3 повтора = RP1; 2R = 2 повтора = RP2; Наличие аллеля 2R (= RP2), особенно в гомозиготной форме (2R/2R=RP2/RP2) повышает риск аутоиммунных состояний, а также риск преэклампсии [14, 34].

Кроме того, полиморфизм IL-4 -589C>T (rs2243250) находится в промоторной зоне, влияет на продукцию IL-4. Наличие аллеля T ассоциировано с повышенным риском аутоиммунных состояний, в частности, с риском витилиго [14, 34].

IL18 является одним из основных иммунорегулирующих цитокинов, участвующих в противовоспалительной защите организма. IL18 стимулирует продукцию IFN γ , TNF α , IL1, IL2, молекул адгезии и факторов апоптоза, увеличивает пролиферативную активность Т-лимфоцитов, повышает литическую активность НК-клеток. Таким образом, IL18 участвует в формировании клеточного и гуморального, врожденного и приобретенного иммунных ответов. У человека ген IL18 расположен в хромосоме 11q22.2-g22.3. Наличие аллеля C в полиморфизме IL-18: -137G>C (rs187238) является дополнительным фактором риска репродуктивных проблем и перинатальных осложнений. В ходе проведенных исследований был обнаружен генетический фактор риска преждевременного разрыва плодных оболочек, который объясняет гиперергическую природу воспалительного ответа у данной группы беременных. При наличии мутантного гена полиморфизма IL18: -137G>C, являющегося генетическим фактором риска преждевременного разрыва плодных оболочек, нарушается синтез цитокинов, участвующих в каскаде воспалительной реакции, что приводит к чрезмерной воспалительной реакции и, как следствие, к разрыву плодных оболочек в сверхранние сроки [36, 37].

TNF (ФНО, фактор некроза опухоли-альфа) является одним из мощных цитокинов, вырабатывающихся активированными цитотоксическими клетками при Th1-иммунном ответе. Резко повышается при целом ряде состояний воспалительного характера. Ген находится на 6-м хромосоме в положении бр21.3 в составе главного комплекса гистосовместимости МНС (HLA). Полиморфизм представляет замену G на A в промоторной области гена, которая приводит к резкому повышению продукции цитокина TNF в организме. Носительство аллеля А сопряжено с повышением риска ряда заболеваний и состояний: отторжение трансплантата, астма и хронические обструктивные заболевания легких, болезнь Крона, ИБС, заболевания печени, включая цирроз и рак, аутоиммунный тиреоидит, псориаз, рассеянный склероз и др. аутоиммунные за-

болевания. А при беременности повышает риск: невынашивания беременности, преждевременных родов, задержки внутриутробного роста плода, преэклампсии. Носительство аллеля А при полиморфизме TNF -308G>A (rs1800629) ухудшает условия инвазии трофобласта во время плацентации. А также на фоне носительства аллеля А повышается не только уровень TNF, но и других сосудистых и воспалительных факторов, что сопровождается тяжелым течением преэклампсии [14, 32, 33].

Полиморфизмы генов провоспалительных и противовоспалительных цитокинов имеют важное значение для транскриптомной активности, которая в свою очередь влияет на иммунный ответ беременной женщины. Генетические вариации могут играть ключевую роль в развитии осложнений беременности, таких как преэклампсия, преждевременные роды, выкидыши и др. Понимание механизмов, через которые эти полиморфизмы влияют на транскриптом, откроет новые возможности для диагностики и прогнозирования исхода беременности, а также для разработки персонализированных методов лечения.

Список литературы

1. Генный полиморфизм иммуногенетической сигнальной системы / В.Н. Цыган [и др.] // Журнал инфектологии. – 2011. – Т.3, №2. – С. 21–27.
2. Закономерности изменений цитокинового профиля крови при преждевременном разрыве околоплодных мембран, их патогенетическая значимость / А.В. Михайлов [и др.] // Саратовский научно-медицинский журнал. – 2013. – №2. – С. 224–229.
3. Зенкина, З.В. Клинико-биохимические особенности продукции внутриклеточных биорегуляторов при преждевременных родах: автореф. дис. канд. мед. наук: 14.01.01 / Зенкина Зоя Вячеславовна. – Ростов н/Д, 2016. – 22 с.
4. Иммунологические аспекты преждевременных родов инфекционного генеза / О.В. Макаров [и др.] // Вестник РУДН. Сер. Медицина. Акушерство и гинекология. – 2011. – №6. – С. 373–379.
5. Ризванова, Ф.Ф. Генетическая диагностика: полиморфизм генов цитокинов / Ф.Ф. Ризванова, О.И. Пикуза // Практическая медицина. – 2010. – №45. – С. 41–42.
6. Polymorphisms in immunoregulatory genes and the risk of histologic chorioamnionitis in Caucasian women: a case control study / M.F. Annells [et al.] // BMC Pregnancy Childbirth. – 2005. – Vol. 5. – P. 4.
7. The role of innate immunity in spontaneous preterm labor: A systematic review / A.L. Areia [et al.] // J. Reprod. Immunol. – 2019. – Vol. 136. – P. 102616.
8. Cellular immune responses in amniotic fluid of women with preterm prelabor rupture of membranes / J. Galaz [et al.] // J. Perinat. Med. – 2020. – Vol. 48, №3. – P. 222–233.
9. Erythropoietin ameliorates early brain injury after subarachnoid haemorrhage by modulating microglia polarization via the EPOR/JAK2-STAT3 pathway / S. Wei [et al.] // Exp Cell Res. – 2017. – Vol. 361, №2. – P. 342–352.
10. HIV-1 Tat disrupts blood-brain barrier integrity and increases

- phagocytic perivascular macrophages and microglia in the dorsal striatum of transgenic mice / C.R. Leibbrand [et al.] // *Neurosci. Lett.* – 2017. – Vol. 640. – P. 136–143.
11. Maternal lead exposure and premature rupture of membranes: a birth cohort study in China / Sha Huang [et al.] // *BMJ Open.* – 2018. – Vol. 8, № 7. – P. e021565.
12. Полиморфизм генов второй фазы детоксикации в генезе преждевременного разрыва плодных оболочек / А.С. Загородняя [и др.] // *Здоровье женщины.* – 2015. – Т. 101, № 5. – С. 99–101.
13. Полиморфизм генов глутатион-S-трансферазы – независимый фактор риска преждевременного разрыва плодных оболочек / Б.М. Венцовский [и др.] // *Репродуктивное здоровье. Восточная Европа.* – 2015. – Т. 42, № 6. – С. 8–14.
14. Полиморфизм генов цитокинов IL1B, TNF, IL1RA И IL4 повышает риск развития преждевременных родов / В.С. Белоусова [и др.] // *Биохимия.* – 2019. – Т. 84, № 9. – С. 1281–1288.
15. Аллельный полиморфизм и альтернативный сплайсинг в системе цитокинов / А.Н. Силков [и др.] // *Иммунопатогенез и иммунотерапия основных заболеваний человека: от эксперимента к клинике / под ред. В.А. Козлова, С.В. Сеникова.* – Новосибирск: НГМУ, 2011. – С. 46–48.
16. Сташкевич, Д.С. Актуальные вопросы иммунологии: система цитокинов, биологическое значение, генетический полиморфизм, методы определения / Д.С. Сташкевич, Ю.Ю. Филиппова, А.Л. Бурмистрова. – Челябинск: Цицеро, 2016. – 82 с.
17. Interplay of cytokine polymorphisms and bacterial vaginosis in the etiology of preterm delivery / N.M. Jones [et al.] // *J. Reprod. Immunol.* – 2010. – Vol. 87, № 1–2. – P. 82–89.
18. Роль полиморфизма генов цитокинов в регуляции воспаления и иммунитета / Симбирцев А.С. [и др.] // *Медицинский академический журнал.* – 2006. – Т. 6, № 1. – С. 144–149.
19. Полиморфизм генов семейства интерлейкина-1 при псориазе / Громова А.Ю. [и др.] // *Журнал кожных и венерических болезней.* – 2007. – Т. 3. – С. 4–8.
20. Генетическая диагностика: полиморфизм генов цитокинов / Ризванова Ф.Ф. [и др.] // *Практическая медицина.* – 2010. – Т. 45. – С. 42–43.
21. Влияние полиморфизма генов интерлейкинов и фактора некроза опухолей на уровень цитокинов в сыворотке крови у больных хроническим гнойным средним отитом / Байке Е.В. [и др.] // *Вестник оториноларингологии.* – 2017. – Т. 3. – С. 14–18.
22. Pociot F., Molvig J., Wogensens L. A TaqI polymorphism in the human interleukin-1 beta (IL-1 beta) gene correlates with IL-1 beta secretion in vitro / Pociot F. [et al.] // *Eur. J. Clin. Invest.* – 1992. – Vol. 22. – P. 396–402.
23. Роль полиморфизма генов фактора некроза опухолей α G-308A, интерлейкина-1β C511T и интерлейкина-10 G-1082A в развитии затяжного течения внебольничной пневмонии / Совалкин В.И. [и др.] // *Бюллетень сибирской медицины.* – 2013. – Т. 6. – С. 54–61.
24. Емельянова, А.Н., Полиморфизм генов цитокинов ИЛ2 (T330G), ИЛ10 (C819T) и ИЛ10 (G1082A) при хроническом вирусном гепатите С / А.Н. Емельянова, Ю.А. Витковский // *Молекулярная медицина.* – 2013. – Т. 3. – С. 41–44.
25. Комплекс генотипов цитокинов как генетический фактор риска развития инфаркта миокарда у мужчин европеоидного населения России / Коненков В.И. [и др.] // *Кардиология.* – 2012. – Т. 52, № 7. – С. 22–29.
26. Байке, Е.В. Влияние комбинаций полиморфизмов генов провоспалительных и противовоспалительных цитокинов на течение хронического гнойного среднего отита / Е.В. Байке, Ю.А. Витковский // *Сибирский научный медицинский журнал.* – 2017. – Т. 37, № 1. – С. 32–40.
27. Гулиев, Н.Д. Полиморфизм генов цитокинов у новорожденных с внутриутробными инфекциями / Н.Д. Гулиев, Н.Д. Рагимова // *Российский вестник перинатологии и педиатрии.* – 2015. – Т. 60, № 6. – С. 42–47.
28. Tumor necrosis factor- and tumor necrosis factor receptors in the failing human heart / Torre-Amione G. [et al.] // *Circulation.* – 1996. – Vol. 93. – P. 704–711.
29. Полиморфизм гена TNF-α у пациентов с тяжелым абдоминальным сепсисом в зависимости от исхода заболевания / Степанюк В.Н. [и др.] // *Вестник Уральской медицинской академической науки.* – 2012. – Т. 41, № 4. – С. 246–247.
30. Influence of human genome polymorphism on gene expression / Pastinen T. [et al.] // *Hum. Mol. Genetics.* – 2006. – Vol. 15, № 1. – P. 9–16.
31. The role of chromatin during transcription / Li B. [et al.] // *Cell.* – 2007. – Vol. 128. – P. 707–719.
32. Полиморфизмы генов IL-1β (C511T), IL-17A (G197A), IL-12B (A1188C), TNFα (G308A) И IL-4 (C589T) при угрозе ранних репродуктивных потерь / Татаркова Е.А. [и др.] // *Медицинская иммунология.* – 2019. – Т. 21, № 6. – С. 1179–1186.
33. TNF-α, IL-4Ra AND IL-4 polymorphisms in mild to severe asthma from italian Caucasians / Ricciardolo F.L.M. [et al.] // *International Journal of Immunopathology and Pharmacology.* – 2013. – Vol. 26, № 1. – P. 75–84.
34. Modulation of IL-4/IL-13 cytokine signaling in the context of allergic disease / Shankar A. [et al.] // *Journal of Allergy and Clinical Immunology.* – 2022. – Vol. 150, № 2. – P. 266–276.
35. Structural and functional properties of IL-4α2, an alternative splice variant of human IL-4 // Vasiliev A.M. [et al.] // *Journal of Proteome Research.* – 2003. – Vol. 2, № 3. – P. 273–281.
36. Полиморфизм гена интерлейкина-18 у беременных с преждевременным разрывом плодных оболочек: исследование «случай-контроль» / Буштырева И.О. [и др.] // *Кубанский научный медицинский вестник.* – 2021. – Т. 28, № 2. – С. 144–156.
37. Рагимова, Н.Д. Роль полиморфизма генов цитокинов в реализации неонатальных инфекций / Н.Д. Рагимова // *Российский педиатрический журнал.* – 2022. – Т. 3, № 1. – С. 251.

Поступила: 19.03.2025 г.

Принята в печать: 21.05.2025 г.

ИСПОЛЬЗОВАНИЕ МЕЖДУНАРОДНОЙ КЛАССИФИКАЦИИ ФУНКЦИОНИРОВАНИЯ (МКФ-ДП) ДЛЯ ОЦЕНКИ НЕЙРОРАЗВИТИЯ У НЕДОНОШЕННЫХ ДЕТЕЙ

А.В. Симченко

ГУ Республиканский научно-практический центр «Мать и дитя»

Реферат

Статья посвящена использованию детской и подростковой версии Международной классификации функционирования, ограничений жизнедеятельности и здоровья (МКФ-ДП) для оценки состояния здоровья и разработки реабилитационных программ у недоношенных детей. Детально обсуждаются преимущества биопсихосоциального подхода МКФ-ДП, в сравнении с традиционными клиническими методами оценки: стандартизированная оценка, индивидуализация абилитационных программ, междисциплинарное взаимодействие, активное вовлечение семей в процесс абилитации и возможность системного мониторинга прогресса в развитии детей. Отмечается, что внедрение МКФ-ДП способно существенно повысить эффективность профилактических и реабилитационных мероприятий, улучшить взаимодействие специалистов разных направлений и увеличить вовлеченность семей в реабилитационный процесс. Представлен опыт использования МКФ при оказании ранней помощи недоношенным детям службой раннего вмешательства в РБ.

Ключевые слова: недоношенные дети, Международная классификация функционирования, нервно-психическое развитие, набор кодов МКФ.

USING THE INTERNATIONAL CLASSIFICATION OF FUNCTIONING (ICF-CY) TO ASSESS NEURODEVELOPMENT IN PREMATURE INFANTS

A.V. Simchenko

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

Abstract

The article is devoted to the use of the children's and adolescent version of the International Classification of Functioning, Disabilities, and Health (ICF-CY) to assess the health status and develop rehabilitation programs in premature infants. The advantages of the biopsychosocial approach of the ICF-CY are discussed in detail, in comparison with traditional clinical assessment methods: standardized assessment, individualization of habilitation programs, interdisciplinary interaction, active involvement of families in the habilitation process and the possibility of systemic monitoring of progress in children's development. It is noted that the introduction of ICF-DP can significantly increase the effectiveness of preventive and rehabilitation measures, improve the interaction of specialists in different areas and increase the involvement of families in the rehabilitation process. The experience of using ICF in providing early assistance to premature babies by the early intervention service in the Republic of Belarus is presented.

Key words: premature babies, International Classification of Functioning, neuropsychic development, set of ICF codes.

В Республике Беларусь профилактика детской инвалидности и поддержка семей с детьми-инвалидами признаны государственным приоритетом, в связи с чем разработка и внедрение инструментов ранней диагностики и выявления маркеров нарушений развития у детей является перспективным научно-практическим направлением. Международная классификация функционирования, ограничений жизнедеятельности и здоровья (МКФ) представляет собой классификацию, разработанную Всемирной организацией здравоохранения (ВОЗ), предназначенную для описания состояния здоровья человека через объективную оценку функционирования его организма, активности и участия в социальной жизни. Особенностью МКФ является учет не только биологических аспек-

тов здоровья, но и влияния окружающей среды и личностных факторов на жизнедеятельность индивида в определенный временной промежуток. В отличие от Международной классификации болезней (МКБ), которая ориентирована преимущественно на клинические аспекты заболевания, МКФ выходит за пределы медицинского диагноза и фиксирует детализированное, структурированное, комплексное представление о состоянии индивида, позволяющее объективно оценивать изменения в его здоровье и жизнедеятельности.

В состав компонентов здоровья, согласно МКФ, входят следующие: *деятельность (d)* – включает активность (выполнение действия пациентом, связанного с решением какой-либо задачи (принятие пищи, ходьба, одевание) и участие (вовлечение пациента

в жизнь, связанную с другими людьми, сообществом; *факторы окружающей среды (e)* – предметные (физические), социальные факторы окружающего мира пациента, среда отношений и установок социальной группы, в которой живет пациент (дом, квартира, родственники, транспорт, медицинские работники, лекарственные средства, технические средства реабилитации); *персональные (личностные) факторы пациента (привычки, характер, убеждения, опыт)*; *функции организма (b)* – физиологические функции систем организма (включая психические); *структуры организма (s)* – анатомическое расположение органов и систем. «Деятельность» или «Функционирование» пациента является центральной концепцией МКФ [1-3].

Использование детской и подростковой версии Международной классификации функционирования, ограничений жизнедеятельности и здоровья (МКФ-ДП), стало важным шагом в развитии подходов к профилактике детской инвалидности. Основная цель внедрения МКФ-ДП состоит в формировании единого языка и стандартизированной системы оценки, позволяющей точно описывать состояние здоровья и уровень функционирования детей на разных возрастных этапах. Интеграция МКФ-ДП в практическую педиатрию способна существенно повысить эффективность профилактических мер и реабилитации, позволяя своевременно выявлять проблемы и определять потребности в поддержке [1].

МКФ-ДП предлагает уникальную биопсихосоциальную модель, рассматривая ребенка не просто как носителя конкретного диагноза или дефекта, но как активного субъекта со своими способностями и потребностями. Классификация охватывает функции и структуры организма, активность, участие, а также внешние факторы, влияющие на состояние и жизнедеятельность ребенка. Этот подход позволяет обеспечить более комплексное понимание потребностей детей, а также улучшает взаимодействие специалистов различных профилей [3].

Цель

Обосновать необходимость и практическую значимость внедрения Международной классификации функционирования (МКФ-ДП) в процесс оценки и реабилитации недоношенных детей, показать возможности стандартизации оценки их здоровья и жизнедеятельности.

Материалы и методы

Изучение вопроса проводилось с использованием анализа научных публикаций, представленных в международных и российских базах данных (*PubMed, Scopus, Web of Science, eLibrary*), за последние 10 лет (с 2014 по 2024 год включительно). В обзор включались публикации, посвященные применению МКФ-ДП для оценки состояния здоровья недоношенных детей. При отборе литературы использовались ключевые слова: «Международная классификация функциони-

рования», «ICF», «ICF-CY», «МКФ-ДП», «недоношенные дети», «неврологическое развитие», «реабилитация», «раннее вмешательство». Проанализировано 35 источников, из которых 18 международных и 17 российских публикаций, что позволило охватить и обобщить наиболее актуальные подходы и тенденции в изучаемой области. Также представлен опыт использования МКФ-ДП в работе службы раннего вмешательства при оказании помощи недоношенным детям.

Результаты и обсуждение

Несмотря на очевидные преимущества МКФ-ДП, ее внедрение в практику в странах СНГ происходит медленно и неравномерно. Одной из причин является недостаточная осведомленность специалистов, ограниченные ресурсы и нехватка подготовленных кадров, способных применять МКФ-ДП на практике [4].

Статья В. В. Язева и соавторов (2023) посвящена анализу международного и российского опыта применения Международной классификации функционирования, ограничений жизнедеятельности и здоровья (МКФ), включая детскую и подростковую версию (МКФ-ДП). Авторы подчеркивают, что внедрение МКФ в медицинскую и социальную реабилитацию способствует повышению качества и доступности помощи, позволяя интегрировать пациент-центрированный, мультидисциплинарный подход на основе биопсихосоциальной модели. Особое внимание в статье уделено опыту разработки и внедрения специализированных инструментов оценки функционирования и реабилитации детей и подростков, включая использование МКФ-профиля пациента, форм решения реабилитационных задач и наборов доменов (ICF Core Sets). Отмечено, что в России применение МКФ, особенно в педиатрии, все еще ограничено, и отсутствует единый стандарт практического использования классификации. Авторы делают вывод, что требуется дальнейшее развитие методов использования МКФ и создание программного обеспечения для системного сбора и анализа данных о детях с нарушениями развития. Данная работа важна в контексте оценки развития детей раннего возраста, поскольку позволяет глубже понимать необходимость использования стандартизированных и валидированных инструментов для оценки широкого спектра ограничений жизнедеятельности, влияющих на дальнейшее развитие ребенка [5].

МКФ применяется для оценки состояния здоровья недоношенных детей и определения их потребностей в реабилитации. В публикациях Нефедьевой Д. Л. рассматривается использование МКФ для формулирования реабилитационного диагноза у недоношенных детей с перинатальными поражениями нервной системы. Автор подчеркивает, что применение МКФ позволяет более точно оценить функциональное состояние ребенка, определить реабилитационный потенциал и сформировать индивидуальные цели и план реабилитации. В отдельных работах обсуждаются методологические аспекты формирования реабилитационных программ с использованием МКФ для детей.

Акцентируется внимание на необходимости интеграции биопсихосоциальной модели в реабилитационный процесс, что способствует более комплексному подходу к лечению и восстановлению функций у детей с различными нарушениями развития. Описан подход к организации мультидисциплинарной реабилитации недоношенных детей с учетом их реабилитационного потенциала, оцененного с использованием МКФ. Подчеркивается важность оценки функционального состояния ребенка и взаимодействия специалистов различных профилей для достижения оптимальных результатов в реабилитации. В части работ рассматривается роль ранней помощи в системе реабилитации детей, подчеркивая значимость раннего вмешательства и использования МКФ для оценки и планирования реабилитационных мероприятий: иллюстрируется практическое применение МКФ в амбулаторной и стационарной педиатрической практике [6-10].

В англоязычной статье авторов *L. Lugli, M. Pugliese, C. Plessi* (Италия, 2020) представлено когортное исследование, направленное на изучение неврологического развития недоношенных детей с очень низкой массой тела при рождении.

Целью исследования являлась оценка уровня функциональных нарушений у детей к двум годам жизни. Установлено, что из 211 выживших детей 8,5 % развили тяжелые функциональные нарушения. Наиболее высокий риск развития неврологических нарушений, включая церебральный паралич, был отмечен в группе детей со сроком гестации менее 28 недель тем не менее, выраженные функциональные нарушения регистрировались и в группе детей 29-31 неделя гестации. Авторы отмечают, что использование таких инструментов, как МКФ (ICF-CY), показало свою эффективность для раннего выявления нарушений у детей в динамике первых двух лет [11].

Исследование авторов *R. Malak, B. Fechner, M. Stankowska* (2022) посвящено сравнительному анализу методов оценки нейроразвития недоношенных детей. Публикация акцентирует внимание на важности ранней диагностики и мониторинга нейроразвития недоношенных детей с использованием разнообразных методов, включая МКФ [12].

В Республике Беларусь деятельность службы раннего вмешательства нацелена на раннее выявление и коррекцию нарушений развития у недоношенных детей, обеспечение их полноценного развития и социальной интеграции. Разработаны положения-критерии использования МКФ в группе недоношенных детей, они продемонстрированы в **таблице 1**.

Разработан структурированный подход к комплексной оценке здоровья и развития недоношенных детей на основе биопсихосоциальной модели (набор доменов), используемый в службе ранней помощи (**табл. 2**).

Заключение

Эффективная реабилитация должна рассматриваться не как дополнительная опция, а как неотъем-

лемая часть непрерывного лечебного процесса для детей, имеющих перинатальную патологию и высокий риск нарушений развития, включая младенцев, родившихся недоношенными и маловесными. Необходимо создание интегрированной программы ранней абилитации, структурированной согласно этапам медицинской помощи, с разработанными клиническими протоколами профилактики и лечения последствий перинатального поражения нервной системы. Ключевым условием является внедрение функционально ориентированной системы оценки на основе положений МКФ для детей и подростков (МКФ-ДП).

Без координированного взаимодействия между членами мультидисциплинарной команды и активного участия семьи пациента изолированные реабилитационные мероприятия оказываются недостаточно результативными. Следует отметить, что отказ от комплексной реабилитации, продиктованный экономическими соображениями, в долгосрочной перспективе может привести к более значительным затратам. Эффективное восстановление в педиатрической практике, напротив, способствует снижению общего экономического бремени на систему здравоохранения. Поэтому поэтапная и полноценно реализованная реабилитация недоношенных детей представляет собой стратегически важное направление, требующее объединения усилий специалистов и социальных институтов.

Список литературы

1. Шмонин, А.А. Базовые принципы медицинской реабилитации, реабилитационный диагноз в категориях МКФ и реабилитационный план / Шмонин А.А., Мальцева М.Н., Мельникова Е.В., Иванова Г.Е. // Вестник восстановительной медицины. – 2017. – № 2 (78). – С. 16-22.
2. Цыкунов, М.Б. Шкалы оценки нарушений при патологии опорно-двигательной системы с использованием категорий международной классификации функционирования (дискуссия) // Вестник восстановительной медицины. – 2019. – № 2. – С. 2-12.
3. Иванова, Г.Е. Применение Международной классификации функционирования в процессе медицинской реабилитации / Иванова Г.Е. [и др.] // Вестник восстановительной медицины. – 2018. – № 6 (88). – стр. 2–77.)
4. Баранов, А.А., О перспективах научных исследований в области профилактики детской инвалидности: обзор литературы. / Баранов А.А., Терлецкая Р.Н. // Вопросы современной педиатрии. – 2018; – № 17 (6). – С. 426-433. doi: 10.15690/vsp.v17i6.1972)
5. Язев, В.В. Обзор литературы по применению Международной классификации функционирования, ограниченной жизнедеятельности и здоровья, в том числе детей и подростков, в мире и в Российской Федерации. / Язев В.В., Русинова Д.С., Безымянный А.С. // Педиатрическая фармакология. – 2023. – № 20 (4). – С. 355-363. doi: <https://doi.org/10.15690/pf.v20i4.2586>.
6. Нефедьева, Д.Л., Реабилитационный диагноз у недоношенных детей с перинатальной патологией нервной си-

Таблица 1. Критерии использования МКФ в группе недоношенных детей

Оценка функциональных возможностей	Применение МКФ позволяет объективно и стандартизированно оценить уровень развития различных навыков у недоношенных детей, включая моторные, когнитивные, сенсорные и коммуникативные способности. Благодаря универсальному кодифицированному языку МКФ ключевым преимуществом является выявление даже минимальных отклонений в функционировании, что особенно важно в условиях скорректированного возраста и при отсутствии выраженной клинической симптоматики и явных неврологических маркеров неблагоприятного прогноза.
Планирование индивидуализированной программы реабилитации	На основании данных, полученных при оценке по МКФ с использованием подобранных кодов, разрабатываются индивидуальные программы раннего вмешательства, в которых учитываются не только медицинские составляющие (диагнозы), но и уровень социализации, коммуникации, психологические и поведенческие потребности ребёнка, что позволяет повысить адресность реабилитационного воздействия и усилить его эффективность.
Мониторинг динамики развития и эффективности вмешательств	Возможность системного наблюдения за изменениями развития навыков у недоношенного ребёнка. МКФ обеспечивает структурированный мониторинг прогресса в каждом домене навыков в развитии и функциональных возможностях, что дает основание для своевременной коррекции тактики и оценки достигнутых результатов.
Междисциплинарный подход	Общая терминология и единые ориентиры позволяют формировать согласованные цели раннего вмешательства и улучшать координацию внутри команды, работающей с ребенком и его семьей.
Вовлечение семьи и формирование партнерства (комплаенса) с родителями	Использование МКФ в практике ранней помощи способствует более активному включению родителей (коучинг) в процесс реабилитации, формируя у них понимание ключевых целей вмешательства и критериев оценки прогресса. Это повышает приверженность семьи реабилитационным мероприятиям и улучшает качество жизни ребенка с закреплением у ребенка паттернов адаптивного поведения.
Социальная поддержка	Результаты, оформленные в терминах МКФ, могут использоваться в системе медико-социальной экспертизы, при оформлении инвалидности, разработке индивидуальных программ реабилитации и реабилитации, а также для планирования государственной поддержки семей.
Сравнительный анализ и популяционные исследования	Стандартизированная структура МКФ позволяет использовать ее как основу для сбора данных, проведения сравнительных исследований и анализа состояния здоровья детей, включая недоношенных. Данный критерий дает возможность оценивать эффективность реабилитационных программ и выявлять региональные различия в оказании помощи.
Принятие решений на республиканском уровне и разработка нормативно-правовой базы	Систематизированные данные, полученные при применении МКФ, могут быть использованы для обоснования организационных решений в сфере профилактики инвалидности и развития программ ранней помощи.

стемы на основе Международной классификации функционирования./Нефедьева Д.Л., Бодрова Р.А.//Доктор. Ру. – 2024. – № 23 (3). – С. 86-92. DOI: 10.31550/1727-2378-2024-23-3-86-92.

7. Нефедьева, Д.Л. Ранняя помощь в структуре реабилитации детей (на примере Республики Татарстан)/Нефедьева Д.Л., Бодрова Р.А., Игнашина Е.Г. [и др.]//Вестник восстановительной медицины Т.20, №4 2021.С. 99-105. <https://doi.org/10.38025/2078-1962-2021-20-4-99-105>.
8. Нефедьева, Д.Л. Возможности реабилитации недоношен-

ного ребенка с перинатальной патологией нервной системы на основе концепции Н.А. Берштейна/Нефедьева Д.Л., Бодрова Р.А.//Вестник новых медицинских технологий. Электронное издание – 2021 – N5. – С. 111-116. DOI: 10.24412/2075-4094-2021-5-3-11.

9. Нефедьева, Д.Л. Организация мультидисциплинарной реабилитации и абилитации недоношенных детей на основе определения реабилитационного потенциала/Нефедьева Д.Л., Горюнова И.Г.//Актуальные проблемы педиатрии. – 2016 – N 7 (99). – С. 81-85.

Таблица 2. Перечень категорий и компонентов МКФ, используемых в комплексной оценке здоровья и развития недоношенных детей в динамике раннего детства на основе биопсихосоциальной модели [13].

Структуры	
s110 Структуры головного мозга	НСГ, доплерометрия, МРТ, КТ
s220 Структура глазного яблока	Офтальмологический скрининг
s260 Структура внутреннего уха	МРТ, клин. обследование, аудиологическое обследование, ОАЭ, КСВП потенциалы (оценка функции)
s410 Структура сердечно-сосудистой системы	ЭХО-КГ, ЭКГ
s420 Структура иммунной системы	Иммунологический профиль
s430 Структура дыхательной системы	УЗИ легких, Rg ОГК
s598 Структуры, относящиеся к пищеварительной системе, метаболизму и эндокринной системе, другие уточненные	Диагностика БЭН, нарушений пищеварения (лабораторные и инструментальные исследования), УЗИ
s610 Структура мочевыделительной системы	Rg, УЗИ, КТ, МРТ
s7 Структуры, связанные с движением (кости, суставы, мышцы)	Rg, КТ, денситометрия, УЗИ
s810 Структура кожного покрова	Клинический осмотр
Функции	
b117 Интеллектуальные функции	Оценка нервно-психического развития
b134 Функции сна	функции количества сна, засыпания, поддержания и качества сна; функции, вовлеченные в цикл сна
Специфические умственные функции	
b 110 Функции сознания	b 1100 Ясность сознания
b 114 Функции ориентированности	b 1103 Регулирование состояния бодрствования
b140 Функции внимания	b 1140 Ориентированность во времени
b147 Психомоторные функции (Специфические умственные функции одновременного управления моторикой и психической деятельностью)	b 1141 Ориентированность в месте
b152 Функции эмоций	b 1142 Ориентированность по отношению к личности
b156 Функции восприятия (Специфические умственные функции распознавания и интерпретации сенсорных стимулов)	b 11421 Ориентированность по отношению к другим
b167 Умственные функции речи	b 1400 Устойчивость внимания
b163 Основные познавательные функции (Умственные функции, вовлеченные в приобретение знаний о предметах, событиях и опыте; организация и применение этих знаний в задачах, требующих умственной активности)	b 1472 Организация психомоторных функций (Умственные функции, определяющие сложные задачи и последовательность движений)
	b 1520 Адекватность эмоций (Умственные функции, обеспечивающие соответствие чувств или аффекта ситуации);
	b 1521 Регуляция эмоций (Умственные функции, контролирующее переживание и проявление эмоций)
	b 1560 Слуховое восприятие
	b 1561 Зрительное восприятие
	b 1562 Обоняние
	b 1563 Вкусовое восприятие
	b 1564 Тактильное восприятие
	b 1565 Визуально-пространственное восприятие
	b 16700 Восприятие устной речи
	b 16710 Выражение посредством устной речи
b210 Функции зрения	b 2100 Функции остроты зрения
b230 Функции слуха	b 2300 Восприятие звука
b235 Вестибулярные функции	b 2304 Распознавание речи
	b 2350 Вестибулярная функция пространственного положения

b250 Функция вкусовой чувствительности	Дополнительные сенсорные функции b255 Функция обоняния b260 Проприоцептивная функция (Сенсорные функции ощущения положения частей тела относительно друг друга) b265 Функция осязания b270 Сенсорные функции, связанные с температурой и другими раздражителями
b280 Ощущение боли	b 299 Сенсорные функции и боль, не уточненные
b410 Функции сердца	b 4102 Сократительная сила миокарда желудочков
b435 Функции иммунной системы b430 Функции системы крови	b 4350 Иммунный ответ b 4351 Реакции гиперчувствительности b 4300 Кроветворение (анемии)
b440 Функции дыхания	b 4408 Функции дыхания, другие уточненные (БЛД)
b510 Функции приема нутриентов (функции сосания, жевания и кусания, манипулирования пищей во рту, слюноотделения, глотания, регургитации) b530 Функции сохранения массы тела (Функции сохранения соответствующей массы тела, включая прибавку веса в период развития функции сохранения нормального роста-весового индекса)	b 5100 Сосание b 5102 Жевание b 5105 Глотание b 51060 Срыгивание
b515 Функции пищеварения b525 Функции дефекации (функции удаления, консистенция кала, частота дефекации; регуляция дефекации, метеоризм) b 535 Ощущения, связанные с пищеварительной системой	b 5152 Всасывание нутриентов b 5153 Переносимость пищи b 5150 Транспорт пищи через желудок и кишечник (перистальтика) b 5351 Ощущение вздутия b 5352 Ощущение кишечной колики
Функции мышц b730 Функции мышечной силы b735 Функции мышечного тонуса	b 7302 Сила мышц одной стороны тела b 7301 Сила мышц одной конечности b 7303 Сила мышц нижней половины тела b 7306 Сила всех мышц тела b 7354 Тонус мышц всех конечностей b 7355 Тонус мышц туловища
Двигательные функции b750 Моторно-рефлекторные функции b755 Функции произвольной двигательной реакции (позотонические рефлексы, реакции на выпрямление, реакции на изменение положения тела, реакции на равновесие, реакции на поддержку, защитные реакции) b760 Управление функциями произвольного движения b810 Защитные функции кожи	b 7602 Координация произвольных движений
Активность и участие	
Базисные навыки при обучении d130 Копирование d131 Познавание (изучение) через действия с предметами, d132 Получение информации (Получение сведений о людях, вещах и событиях, спрашивая «почему, что, где и как», спрашивая названия предметов и действий) d133 Овладение языком d137 Овладение понятиями (Развитие способности понимать и использовать элементарные и сложные понятия, характеризующие вещи, лица или события)	d 1313 Познавание (изучение) посредством символической игры d 1330 Обучение единичным словам или значимым символам d 1331 Сочетание слов, образующих фразы d 1332 Овладение синтаксисом d 1370 Овладение основными понятиями

Применение знаний d160 Концентрация внимания d161 Устойчивость внимания (Намеренное поддержание внимания на отдельных действиях или задачах в течение необходимой продолжительности времени)	d 1600 Концентрация внимания на человеческом прикосновении, лице или голосе
Общие задачи и требования d210 Выполнение отдельных задач d230 Выполнение повседневного распорядка d240 Преодоление стресса и других психологических нагрузок d250 Организация собственного поведения (Выполнение простых или сложных продуктивных и целенаправленных действий последовательно в ответ на внезапно возникающие ситуации)	d 2102 Выполнение отдельных задач самостоятельно d 2300 Соблюдение установившегося распорядка d 2401 Преодоление стресса (выполнение простых или сложных целенаправленных действий, чтобы справляться с напряжением) d 2509 Контроль за своим собственным поведением, не уточненный
d310 Восприятие устных сообщений при общении	d 3101 Понимание простых устных сообщений d 3102 Понимание сложных устных сообщений
d330 Речь (произнесение слов, фраз и более длинных выражений устной речи, создание простых и сложных сообщений с прямым и подразумеваемым значением) d350 Разговор (начало, поддержание и окончание взаимного обмена мыслями и идеями, посредством устной, знаковой или других форм речи)	
Мобильность - изменение и поддержание положения тела d410 Изменение основного положения тела (изменение позы тела при положениях лежа, на корточках или на коленях, сидя или стоя, наклон и перемещение центра тяжести) d415 Поддержание положения тела (пребывание в вынужденном положении в течение необходимого времени) d420 Перемещение тела (перемещение с одной поверхности на другую без изменения позы тела)	
Перенос, перемещение и манипулирование объектами d430 Поднятие и перенос объектов (подъем объекта и перекладывание чего-либо с одного места на другое) d435 Перемещение объектов ногами (выполнение координированных действий с целью перемещения объектов ногами и стопами) d440 Использование точных движений кисти (выполнение координированных действий кистями рук с объектами, способность хватать, манипулировать и отпускать их с помощью кисти руки, пальцев)	
Ходьба и передвижение d450 Ходьба d455 Передвижение способами, отличающимися от ходьбы, ползание, преодоление препятствий, бег, прыжки Самообслуживание d510 Мытье d520 Уход за частями тела d540 Одевание d550 Прием пищи d560 Питье Осуществление целенаправленных действий	
Факторы окружающей среды e115 Изделия и технологии для личного повседневного использования	
e310 Семья и ближайшие родственники	Поддержка, комплаенс

БЛД – бронхолегочная дисплазия, Rg-рентген, УЗИ – ультразвуковое исследование, КТ – компьютерная томография, МРТ – магнитно-резонансная томография, НСГ – нейросонография, БЭН – белково-энергетическая недостаточность, ОАЭ – отоакустическая эмиссия, КСВП – коротколатентные слуховые вызванные потенциалы

- Нефедьева ДЛ. Ранняя абилитация и особенности онтогенеза сенсорных систем, когнитивных функций и речи у детей, рожденных недоношенными / ДЛ. Нефедьева, М.В. Белоусова // Вестник современной клинической медицины. – 2019. – Т. 12, вып. 6. – С.41–48. DOI: 10.20969/VSKM.2019.12(6).41-48.
- Lugli, L. Neuroprem: the Neuro-developmental outcome of very low birth weight infants in an Italian region / Lugli [et al.] // Italian Journal of Pediatrics – 2020. – №46. – P.26 <https://doi.org/10.1186/s13052-020-0787-7>.
- Malak, R. The Importance of Monitoring Neurodevelopmental Outcomes for Preterm Infants: A Comparison of the AIMS, GMA, Pull to Sit Maneuver and ASQ-3 / R. Malak, B. Fechner, M. Stankowska // J. Clin. Med. – 2022. – V.11. – P.6295. <https://doi.org/10.3390/jcm11216295>.
- Международная классификация функционирования, ограничений жизнедеятельности и здоровья детей и подростков (МКФ-ДП). Электронный ресурс. https://iris.who.int/bitstream/handle/10665/43737/9789244547328_rus.pdf

Поступила: 18.05.2025 г.

Принята в печать: 21.05.2025 г.

АКТУАЛЬНЫЕ ВОПРОСЫ

ПОСТАНОВЛЕНИЕ МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ
26 августа 2024 г. № 131

**Об изменении постановления Министерства
здравоохранения Республики Беларусь
от 19 февраля 2018 г. № 17**

На основании абзаца девятого части первой статьи 1 Закона Республики Беларусь от 18 июня 1993 г. № 2435-ХІІ «О здравоохранении», подпункта 8.3 пункта 8 и подпункта 9.1 пункта 9 Положения о Министерстве здравоохранения Республики Беларусь, утвержденного постановлением Совета Министров Республики Беларусь от 28 октября 2011 г. № 1446, Министерство здравоохранения Республики Беларусь ПОСТАНОВЛЯЕТ:

1. Внести в клинический протокол «Медицинское наблюдение и оказание медицинской помощи женщинам в акушерстве и гинекологии», утвержденный постановлением Министерства здравоохранения Республики Беларусь от 19 февраля 2018 г. № 17, следующие изменения:

в приложении 2 к этому клиническому протоколу:

в таблице 1 «Клинико-фармакологические группы лекарственных средств (далее – ЛС)» позицию «Группа № 3.1. Аналоги эндогенного прогестерона» изложить в следующей редакции:

«Группа № 3.1. Аналоги эндогенного прогестерона.			
1	Микронизированный прогестерон	Капсулы 100 мг, 200 мг внутри или интравагинально.	Пероральный прием: недостаточность лютеиновой фазы (предменструальный синдром, нарушения МЦ, пременопауза, мастопатия): лечение проводится в течение 10 дней МЦ с 17-го по 26-й день включительно, курс лечения до 3-6 и более месяцев; при угрозе преждевременных родов: в дозе 400 мг каждые 6–8 часов до купирования клинических симптомов с последующим переходом на поддерживающие дозы (например, 200 мг 3 раза в день) в срок беременности с 22-й по 28-ю недели включительно. Вагинальное применение: недостаточность лютеиновой фазы: лечение проводится в течение 10 дней МЦ с 17-го по 26-й день включительно, курс лечения до 3–6 и более месяцев, дозировка составляет 200 мг в сутки. Предупреждение (медицинская профилактика) преждевременных родов у женщин из группы риска: с укорочением шейки матки, с наличием анамнестических данных преждевременных родов и (или) преждевременного разрыва плодных оболочек, при сочетании указанных факторов риска – в дозе 200 мг перед сном с 20-й по 34-ю недели беременности; угрожающий аборт или в целях медицинской профилактики привычного выкидыша вследствие недостаточности лютеиновой фазы: средняя доза прогестерона составляет 200–400 мг в сутки, разделенная на два приема, вплоть до 12-й недели беременности. Поддержка лютеиновой фазы во время проведения цикла экстракорпорального оплодотворения: 200–600 мг в сутки, начиная со дня инъекции хорионического гонадотропина в течение I и II триместра беременности.

2	Дидрогестерон	Таблетки 10 мг внутрь.	От 1 до 4 таблеток в сутки во вторую фазу МЦ для поддержки функции желтого тела в зависимости от патологии у гинекологических пациенток. Курс лечения до 3–6 и более месяцев. Угрожающий аборт вследствие дефицита прогестерона: начальная доза – 40 мг однократно, затем – по 10 мг каждые 8 часов до исчезновения симптомов. Дозы, кратные 10 мг/сут, следует распределить равномерно в течение дня. При возобновлении признаков угрожающего аборта, возможно снова увеличивать дозу на 10 мг каждые 8 часов. После исчезновения симптомов, эффективную дозу сохранить в течение 1 недели, затем постепенно снизить. Если симптомы возобновились, лечение должно быть немедленно восстановлено с дозировкой, которая оказалась эффективной. Привычный выкидыш вследствие дефицита прогестерона: 10 мг в сутки до 20-й недели беременности с последующим постепенным снижением дозы. В случае терапии дидрогестероном до беременности – продолжать прием при ее наступлении.»;
---	---------------	------------------------	--

в приложении 3 к этому клиническому протоколу:

таблицу 1 «Прегравидарная подготовка» дополнить позицией в следующей редакции:

«Дополнительная прегравидарная подготовка у женщин с генитальной патологией.		
Недостаточность шейки матки (шифр по МКБ-10 N88.3).		
Блок Б. Блок В. Блок Г. Трансвагинальная ультразвуковая цервикометрия	Укорочение шейки матки (врожденное или после хирургического лечения) или ее отсутствие; предшествующая неуспешная попытка вагинального серкляжа – решение вопроса о профилактическом лапароскопическом серкляже.	Консультация в РНПЦ МД.»;

в таблице 6 «Группы материнского риска» позицию «по невынашиванию» изложить в следующей редакции:

«по невынашиванию»	отягощенный акушерско-гинекологический анамнез (искусственные аборты и самопроизвольные выкидыши, два и более прерывания беременности на фоне истмико-цервикальной недостаточности, неэффективность вагинального серкляжа, привычный выкидыш, преждевременные роды); бесплодие в анамнезе, гормональная дисфункция, нарушения менструальной функции в анамнезе; хронические воспалительные процессы гениталий; вагиниты и вагиноз; истмико-цервикальная недостаточность, миома матки; оперативные вмешательства на матке и придатках; три и более гинекологических вмешательства с инструментальным расширением	Бактериологическое исследование вагинального отделяемого на флору и чувствительность к антибиотикам в 14–15 недель беременности. Бактериологическое исследование мочи на флору и чувствительность к антибиотикам в 14–15 недель беременности. Динамическая трансвагинальная ультразвуковая цервикометрия с 14 до 28 недель беременности	При наличии у пациента в анамнезе 2 и более прерываний беременности на фоне истмико-цервикальной недостаточности и неэффективности вагинального серкляжа – профилактический вагинальный серкляж в сроке 16–17 недель беременности; микронизированный прогестерон (Группа № 3.1) вагинально 200 мг в сутки с момента установления беременности до 34 недель беременности. Коррекция осложнений беременности. Отказ беременной женщины от употребления наркотиков, алкоголя, курения.
--------------------	--	--	--

	цервикального канала, конизация и ампутация шейки матки, трахелэктомия; беременные с угрозой прерывания настоящей беременности; тромбофилии, антифосфолипидный синдром; ранний гестоз; многоводие; многоплодие; TORCH и другие инфекции; употребление наркотиков, алкоголя, курение.	(14–16 6/7 недель беременности, далее в 19–23 6/7, 26–26 6/7 недель).	Медицинское наблюдение согласно индивидуальному плану. Госпитализация в сроки прерывания предыдущих беременностей.»;
--	--	---	---

в таблице 7 «Наблюдение, диагностика и лечение беременных в амбулаторных условиях» позицию «О34.3 Истмико-цервикальная недостаточность (далее – ИЦН), требующая предоставления медицинской помощи матери» изложить в следующей редакции:

«О34.3 Истмико-цервикальная недостаточность, требующая предоставления медицинской помощи матери.			
Динамическая трансвагинальная ультразвуковая цервикометрия согласно группе риска с 14 по 28 неделю беременности. Бактериологическое исследование влагалищного отделяемого на флору и чувствительность к антибиотикам в 14–15 недель беременности. Бактериологическое исследование мочи на флору и чувствительность к антибиотикам в 14–15 недель беременности. ОАК, БАК (С-реактивный белок), микроскопическое исследование влагалищного отделяемого на флору с момента установления диагноза истмико-цервикальной недостаточности и далее 1 раз в месяц.	Согласно группе материнского риска по невынашиванию, инфицированию.	Ограничение физической нагрузки. Лечение истмико-цервикальной недостаточности с помощью акушерского pessaria с 16 до 34 недель беременности при отсутствии медицинских показаний для хирургической коррекции истмико-цервикальной недостаточности. Антибактериальные ЛС для системного применения (Группа № 11.1, 11.3, 11.4) по медицинским показаниям. Микронизированный прогестерон вагинально 200 мг в сутки (Группа № 3.1) с момента установления диагноза до 34 недель беременности. Антисептические и противомикробные ЛС для применения в гинекологии (Группа № 15) по медицинским показаниям. Противогрибковые ЛС (Группа № 13) по медицинским показаниям.	Наличие медицинских показаний для хирургической коррекции истмико-цервикальной недостаточности.
Примечание. С 14 до 28 недель беременности при длине шейки матки 25 мм и отсутствии у пациента отягощенного анамнеза по невынашиванию беременности назначается микронизированный вагинальный прогестерон (Группа № 3.1) 200 мг в сутки с момента установления диагноза и до 34 недель беременности, проводится трансвагинальная ультразвуковая цервикометрия 1 раз в неделю и при укорочении шейки матки до 20 мм выполняется лечебный вагинальный серкляж или используется акушерский разгружающий pessary. Беременным, получавшим дидрогестерон по медицинским показаниям, при развитии истмико-цервикальной недостаточности продолжить его прием до 20 недель беременности с последующим переходом на микронизированный прогестерон после 20 недель.»;			

в таблице 8 «Медицинское наблюдение, диагностика и лечение беременных в стационарных условиях» позицию «О34.3 Истмико-цервикальная недостаточность, требующая предоставления медицинской помощи матери.» изложить в следующей редакции:

«О34.3 Истмико-цервикальная недостаточность, требующая предоставления медицинской помощи матери.		
Блок А ежедневно. Блок В при поступлении, 1/7–10 и по медицинским показаниям. Блок Г при поступлении и по медицинским показаниям. Блок Д при поступлении и по медицинским показаниям. При поступлении: УЗИ матки и плода, трансвагинальная ультразвуковая цервикометрия, бактериологическое исследование вагинального отделяемого на флору и чувствительность к антибиотикам, бактериологическое исследование мочи на флору и чувствительность к антибиотикам. Консультация врачом-терапевтом по медицинским показаниям.	Ограничение физической активности. НПВС (Группа № 29.1) – индометацин с 16 до 27 6/7 недель беременности однократным курсом до 7 дней по медицинским показаниям. Антибактериальные ЛС для системного применения (Группа № 11.1, 11.3, 11.4) по медицинским показаниям: для антибиотикопрофилактики при выполнении лечебного планового серкляжа, для антибиотикотерапии при выполнении лечебного экстренного серкляжа, при наличии амниотического сладжа (ультразвуковой признак внутриутробной инфекции в виде осадка в околоплодных водах). Микронизированный прогестерон (Группа № 3.1) вагинально 200 мг в сутки с момента установления диагноза до 34 недель беременности, при прогрессировании истмико-цервикальной недостаточности – до 600 мг в сутки. ЛС для токолиза (Группа № 25) по медицинским показаниям. Антисептические и противомикробные ЛС для применения в гинекологии (Группа № 15) по медицинским показаниям. Противогрибковые ЛС (Группа № 13) по медицинским показаниям. Кортикостероиды для медицинской профилактики РДС у плода (Группа № 8.1) при высоком риске преждевременных родов. Иммуноглобулины для медицинской профилактики резус-сенсibilизации (Группа № 33) при выполнении вагинального серкляжа.	5–7 дней. Хирургическое лечение истмико-цервикальной недостаточности с 16 до 24 недели беременности при наличии критериев включения в группу риска по невынашиванию выполняется с помощью серкляжа: лечебного планового серкляжа (прогрессирующее укорочение шейки матки до 25 мм и менее и без пролабирования плодного пузыря по данным минимум двух последовательно выполненных трансвагинальных ультразвуковых цервикометрий) или лечебного экстренного серкляжа (при сохраненной длине шейки матки не менее 10 мм, без маточной активности, при пролабировании плодного пузыря в цервикальный канал до уровня наружного зева). Лечебный экстренный серкляж проводится на III или IV технологических уровнях. В отсутствие медицинских показаний для хирургической коррекции истмико-цервикальной недостаточности с 16 до 24 недель беременности лечение истмико-цервикальной недостаточности выполняется с помощью pessaria. С 25 до 34 недель беременности коррекция истмико-цервикальной недостаточности осуществляется только pessarium. Шов снимается: при прорезывании шейки матки шовным материалом, при пролабировании плодного пузыря, с началом регулярных схваток, при излитии околоплодных вод, по достижении срока 37 недель беременности, а также при необходимости досрочного родоразрешения. Акушерский pessarium извлекается: при преждевременном разрыве плодных оболочек, с началом регулярных схваток, в 37 недель беременности, а также при необходимости досрочного родоразрешения».

2. Настоящее постановление вступает в силу после его официального опубликования.

Министр

А.В.Ходжаев

Поступила: 18.05.2025 г.

Принята в печать: 21.05.2025 г.

АКТУАЛЬНЫЕ ВОПРОСЫ

НОВЫЙ ВЗГЛЯД НА ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИЕ МЕХАНИЗМЫ ФОРМИРОВАНИЯ ПИЩЕВОЙ АЛЛЕРГИИ У ДЕТЕЙ ГРУДНОГО ВОЗРАСТА С ПОЗИЦИИ СОСТОЯНИЯ КИШЕЧНОГО БАРЬЕРА И МИКРОБИОТЫ КИШЕЧНИКА**О.С. Зуева¹, И.О. Стома², Н.Н. Зуев¹**¹УО «Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет»²УО «Гомельский государственный медицинский университет»**Реферат**

Пищевая аллергия на протяжении длительного времени остается актуальной проблемой всего врачебного мирового сообщества, заставляя медицинских специалистов, в том числе и педиатров, искать новые пути не только диагностики, лечения, но и профилактики данной формы аллергопатологии. Несмотря на многочисленные исследования, проводимые по всему миру, с целью более точного понимания патогенеза и риска реализации пищевой аллергии как у детей, так и у взрослых, единой точки зрения по данному вопросу до сих пор не существует. В данной обзорной статье представлен современный взгляд на патогенетические механизмы формирования пищевой сенсибилизации с позиции роли кишечного барьера и состояния микробиома кишечника, как значимой части последнего, в реализации пищевой аллергии у детей грудного и раннего возраста. Также авторы обосновывают, ссылаясь на результаты ранее проведенных исследований, возможность использования пробиотических лекарственных препаратов для профилактики аллергии на продукты питания в детском возрасте.

Ключевые слова: дети грудного возраста, пищевая аллергия, кишечный барьер, микробиота кишечника, пробиотики.

A NEW LOOK AT PATHOGENETIC MECHANISMS OF FOOD ALLERGY FORMATION IN INFANTS FROM THE POSITION OF THE INTESTINAL BARRIER AND INTESTINAL MICROBIOTA STATE**O.S. Zuyeva¹, I.O. Stoma², N.N. Zuyev¹**¹Educational Institution "Vitebsk State Order of Peoples' Friendship Medical University"²Educational Institution "Gomel State Medical University"**Abstract**

Food allergy is an important long-term problem for medicine and for doctors of different specialties, including pediatricians. The increase in the number of patients with this type of allergy makes them seek new directions not only for diagnostics and treatment, but also for prevention of this form of allergopathology. Despite numerous studies being conducted in many countries around the world, the pathogenesis and risk of developing food allergies remain not fully known both in children and in adults. In this review article, the authors presented a modern view on the pathogenesis mechanisms of development of food sensitization. An important role in the occurrence of this pathology in infants and young children is given to the intestinal barrier and the state of the intestinal microbiome. Based on previous studies, the authors of the review also discuss the possibility of using probiotics to prevent food allergies in childhood.

Key words: infants, food allergies, intestinal barrier, intestinal microbiota, probiotics.

Совершенно очевидным для врача любой специальности, в том числе и педиатра, является тот факт, что по всему миру число аллергических заболеваний среди как взрослого, так и детского населения стремительно возросло и по-прежнему неуклонно увеличивается. Примерно 2,5 % населения планеты страдает различными формами пищевой аллергии, среди детей эта цифра достигает 6 %, а в раннем возрасте этот показатель и вовсе приближается к 10–12 %. Чаще всего данная аллергопатология регистрируется у жителей раз-

витых стран, при чем среди городского детского населения частота встречаемости аллергии на продукты питания значимо выше, чем среди сельского [5, 7, 9].

Конечно, зачастую проявления пищевой аллергии не представляют угрозы для жизни маленького пациента, однако все же могут быть стать причиной тяжелых проявлений аллергических реакций, включая анафилаксии. Аллергия на продукты питания является значимой социальной проблемой, существенно влияя на качество жизни пациентов и их семей, как из-за яр-

кости клинических симптомов, так и благодаря строгим и порой чрезмерным диетическим ограничениям, которые помимо значительных экономических затрат на лечение данной группы пациентов в стационарных и амбулаторных условиях, могут способствовать нарушению физического и психического развития ребенка из-за необходимости соблюдения диетических ограничений, обусловленных элиминационной диетой.

Пищевая аллергия может развиваться в ответ на сенсибилизацию к любому пищевому белку, но наиболее часто значимая роль в реализации пищевой сенсибилизации отводится хорошо всем известной «восьмерке» аллергенов: белкам коровьего молока (БКМ), яйцам, злакам (пшеница, рис, овес), орехам, рыбе и курице. Аллергия на пищевые продукты может клинически проявляться поражением кожи, желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), респираторными симптомами, а в некоторых случаях и анафилактоидными реакциями.

На современном этапе исследования, проведенные в области изучения механизмов развития пищевой аллергии, все чаще характеризуют данную аллергопатологию с позиции многофакторного заболевания. В этом контексте патогенез аллергии на продукты питания рассматривается как с точки зрения иммунопатологических реакций на различные аллергены, которые могут быть связаны с гиперпродукцией специфических IgE или же могут быть вызваны клеточными механизмами (не IgE-ассоциированные формы аллергопатологии), так и со стороны пищевой гиперчувствительности, которая развивается без участия иммунной системы (материалы Конгресса Европейской академии аллергологии и клинической иммунологии (EAACI), 2021 год) [5, 7, 9].

Изменения в человеческом геноме не могут полностью объяснить ни увеличения случаев пищевой аллергии, ни все механизмы, приводящие к этой аллергической реакции, так как чтобы это сделать, необходимо было бы наблюдать широкое распространение одинаковых генетических изменений среди различных групп населения и в разных поколениях.

В то же время образ жизни людей в XXI веке, а именно нерациональное применение антибактериальных препаратов, изменения в рационе питания населения разных стран мира, когда все чаще стали встречаться продукты, вовсе нехарактерные для типичного рациона региона проживания, увеличение частоты оперативного родоразрешения, снижение количества детей, вскармливаемых грудным молоком, и повышение популярности адаптированных молочных смесей для питания детей первого года жизни, по всей вероятности, оказали существенное влияние на возникновение и распространение пищевой аллергии в детской популяции.

В 2023 году журнал *Allergy* представил статью, которая пересматривает понимание механизмов, лежащих в основе аллергических реакций и реакций гиперчувствительности. До этого момента широко использовалась предложенная в 1963 году Филипом Джорджем Хаутом Геллом и Робинотом Кумбсом систематическая

классификация различных типов гиперчувствительности, которая была длительно основой для мировой аллергологии. Данная классификация аллергических реакций включала в себя 4 основных типа: анафилактический (I тип), цитотоксический (II тип), иммунокомплексный (III тип) и клеточно-опосредованный (IV тип), и считалась исчерпывающей для объяснения большинства аллергических процессов [19]. Но с развитием диагностических инструментов, таких как генетические исследования и молекулярная диагностика, понимание этиопатогенеза аллергических реакций существенно изменилось.

Позиционный документ EAACI представил расширенную классификацию реакций гиперчувствительности до 9 типов: антитело- (I-III) и клеточно-опосредованные (IVa-c) процессы, тканевые механизмы (V-VI), прямой ответ на воздействие химических веществ (VII) [19] (табл. 1-3).

Как видно, согласно данной номенклатуре, новым взглядом на патогенетические механизмы формирования пищевой сенсибилизации у детей в грудном и раннем возрасте стал факт роли незрелости кишечника и нарушения защитного механизма пищеварительного тракта (V тип реакции гиперчувствительности), обеспечивающие в норме многоуровневый барьер от антигенов (в том числе и аллергенов).

Кишечный барьер в здоровом состоянии поддерживается как иммунными, так и неиммунными механизмами. Иммунный компонент включает выработку IgA и прочих иммуноглобулинов, а также активность локального клеточного иммунитета. Неиммунные механизмы обеспечиваются посредством следующих факторов:

- участие лизоцима, пропердина, муцина, пепсина;
- степень активности функционирования панкреатических ферментов и желчи;
- нормальная перистальтика кишечника и активность печеночного барьера;
- состояние мембраны эпителиоцитов;
- состояние микробиома кишечника.

Все перечисленные механизмы в совокупности снижают вероятность контакта аллергенов со слизистой оболочкой ЖКТ, а достаточная желудочная кислотность и эффективная активность протеолитических ферментов минимизируют антигенные свойства белков путем их расщепления [1, 7, 8, 11, 13, 15].

Практически все белки, содержащиеся в пище, полностью расщепляются в организме во время пищеварения до пептидов, дипептидов, трипептидов и аминокислот. Однако некоторые белки устойчивы к низкому pH желудочного сока и действию протеолитических ферментов ЖКТ, в то время как другие не обладают такой устойчивостью. Пептиды с высокой молекулярной массой и/или нативные белки, например, сывороточный белок коровьего молока, могут достигать просвета тонкого кишечника и вызывать иммунный ответ, который связывают с выработкой провоспалительных цитокинов, таких как фактор некроза опу-

Таблица 1. Реакции гиперчувствительности, обусловленные антитело-опосредованными процессами [19]

Реакции гиперчувствительности I типа	Реакции гиперчувствительности II типа	Реакции гиперчувствительности III типа
Патологии: аллергический риноконъюнктивит, бронхиальная астма, атопический дерматит, острая крапивница и/или ангиоотек, пищевая и инсектная аллергия.	Типичны для лекарственно-опосредованных реакций, аллергической цитопении, аутоиммунных заболеваний (например, иммунной тромбоцитопении, аутоиммунной гемолитической анемии, миастении гравис, синдрома Гудпасчера).	Патологии: гиперчувствительный пневмонит, сывороточная болезнь, феномен Артюса, ревматоидный артрит, постстрептококковый гломерулонефрит.
В процессе фазы сенсибилизации, которую обуславливает первый контакт с аллергеном, происходит выброс цитокинов, в т ч ИЛ-4, 5, 9, 13; дифференциация наивных Т-лимфоцитов в Th2 и Tc2 и повышение продукции IgE В-лимфоцитами. Эффективная фаза возникает после повторной экспозиции аллергена и включает дегрануляцию тучных клеток вследствие связывания IgE и его высокоаффинного рецептора FcεRI, экспрессируемого на поверхности базофилов и тучных клеток.	В основе лежит повреждение клеток вырабатываемыми IgG и IgM посредством реализации различных механизмов: активации комплемента по классическому пути с формированием цитолитического мембран-атакующего комплекса C5b-9 • антитело-опосредованной клеточной цитотоксичности • ADCC посредством NK и CD8+ • опсонизация таргетных для лекарственных средств клеток компонентом C3b или фагоцитоз макрофагами и нейтрофилами • активация эозинофилов через FcγR рецептор.	В основе лежат реакции формирования комплексов антиген-антитело, образуемых IgM, IgG и антигенами (ЛС или ядами). Эти иммунные комплексы размещаются в стенках сосудов, синовиальной оболочке суставов, гломерулах почек и альвеолах легких, активируя макрофагальную систему, хемотаксис и систему комплемента. Каскад этих событий приводит к фибриноидному некрозу, тромбозу и васкулиту.

Таблица 2. Реакции гиперчувствительности, обусловленные клеточно-опосредованными процессами и тканевыми механизмами [19].

Реакции гиперчувствительности IVa - IVc типов	Реакции гиперчувствительности V типа
Лежат в основе аллергического контактного дерматита, целиакии, хронической фазы гиперчувствительного пневмонита; также могут обуславливать не T2-эндотипы бронхиальной астмы и атопического дерматита. После презентирования комплекса антиген-гаптен Т-лимфоцитам запускается каскад активации, пролиферации и продукции IFN-γ и TNF-α, опосредуя активацию макрофагов, цитотоксических Т-лимфоцитов и NK-клеток и повреждение тканей.	Патологии: бронхиальная астма, хронический риносинусит, атопический дерматит, целиакия, энтероколитический синдром, индуцированный пищевыми белками. В основе лежит дисрегуляция иммунного ответа вследствие дефекта эпителиального барьера и дисбиоза микробиома, включающих активацию Th1, Th2, Th17-ответа.

холи (ФНО) и интерлейкинов – ИЛ-4, ИЛ-5, ИЛ-1, ИЛ-6 и других, а также увеличением экспрессии костимулирующих молекул (B7–1, B7–2, CD40) на антигенпрезентирующих клетках (АПК), которые содержат высокоаффинные рецепторы для IgE, связывающие мономерный IgE. Эти клетки функционируют как в обычных условиях, так и при различных патологических состояниях [1, 7, 8, 11, 13, 15].

Стенка кишечника взрослого человека не пропускает нерасщепленные соединения, что в норме предотвращает сенсибилизацию к пищевым аллергенам, так как они становятся недоступными для элементов

иммунной системы. В условиях, способствующих увеличению проницаемости слизистой оболочки кишечника, происходит чрезмерное всасывание нерасщепленных белков, что может вызвать сенсибилизацию организма и, как следствие, повысить риск развития аллергии на продукты питания в детском возрасте.

У грудных детей из-за особенностей работы ЖКТ наблюдается снижение выработки соляной кислоты и уменьшение количества слизи, химический состав и физические свойства гликопротеинов которой значительно отличаются от таковых у взрослых. Перечисленные особенности могут влиять на функ-

Таблица 3. Реакции гиперчувствительности, обусловленные тканевыми механизмами и прямым ответом на воздействие химических веществ [19].

Реакции гиперчувствительности VI-VII типов	
VI Метаболически индуцированная иммунная дисрегуляция.	VII Прямой клеточный ответ на воздействие химических агентов.
Характерна для фенотипа бронхиальной астмы в сочетании с ожирением.	Происходят у пациентов с аллергическим риноконъюнктивитом, бронхиальной астмой, атопическим дерматитом, острой крапивницей и/или ангиоотеком, лекарственной аллергией.
Повышенный ИМТ ассоциирован с повышением уровня острофазовых белков, нейтрофилов, эозинофилов, а также врожденных провоспалительных цитокинов, происходящих из адипоцитов (например, лептина). Астма и ожирение имеют аддитивный эффект. Метаболическая дисрегуляция обусловлена неполноценностью эпителиального барьера, активированные иммунные клетки могут мигрировать в другие органы, вызывая в них воспалительный процесс.	Реакции идиосинкразии включают гиперчувствительность к нестероидным противовоспалительным препаратам и подразумевают три различных фенотипа: НПВС-ассоциированное обострение респираторного заболевания (у пациентов с ринитом и/или астмой с или без полипов носа), НПВС-ассоциированное ухудшение кожного процесса (при хронической спонтанной крапивнице), НПВС-спровоцированная острая крапивница/ангиоотек у здоровых лиц.

циональную активность пищеварительной системы, и, вероятно, любые нарушения в работе последней способны повысить риск возникновения различных патологий, включая пищевую аллергию [1, 7, 8, 11, 13, 15].

Учитывая, что пищевая аллергия в данной возрастной группе проявляется не только в виде кожных симптомов, но и в виде ранних желудочно-кишечных расстройств, диагностика гастроинтестинальных форм данного аллергического заболевания ввиду схожести симптоматики с функциональными заболеваниями ЖКТ, присущими для детей именно грудного возраста, становится крайне затруднительной задачей. Например, диспепсические расстройства, такие как метеоризм, отрыжка, рвота, диарейный синдром или запор могут иметь место как при гастроинтестинальных формах пищевой аллергии, так и при функциональных заболеваниях ЖКТ. Этот факт делает верификацию пищевой сенсibilизации весьма проблематичной и требует поиска новых методик диагностики данной аллергопатологии.

Таким образом, на современном этапе важным аспектом для понимания механизмов возникновения пищевой аллергии стало более детальное изучение роли состояния микробиоты кишечника, как значимой части слизисто-эпителиального кишечного барьера.

Здоровая кишечная микробиота играет важную роль в поддержании эффективного врожденного иммунитета и способствует развитию адаптивного, увеличивая выработку IgA и поддерживая целостность кишечного барьера. Это происходит благодаря активации генов, отвечающих за синтез белков плотных соединений, таких как золин-1 и окклюдин, а также за счет стимуляции пролиферации клеток кишечного эпителия. Исследования на животных-гнотобионтах показали, что в отсутствие кишечной микробиоты все элементы местной иммунной системы остаются незрелыми из-за изменения экспрессии генов, отвеча-

ющих за выработку белков, регулирующих иммунный ответ. У животных-гнотобионтов отсутствие нормальной микробиоты приводит к усилению иммунного ответа и развитию хронического воспаления в кишечнике [1, 2, 4, 8, 11, 13, 15, 16, 17, 18].

После инокуляции безмикробным животным обычной кишечной микробиоты происходит процесс как морфологического, так и иммунологического формирования ЖКТ и переключение преимущественной дифференцировки Th-лимфоцитов с Th2-типа, свойственного новорожденным, на образование T-регуляторных клеток (Tr-клеток) с соответствующим усилением образования ФОН-β и ИЛ-10. То есть под влиянием нормальной микробиоты кишечника формируется иммунологическая толерантность. Аналогичный процесс происходит и у человека (в первые месяцы жизни ребенка) и оказывает долгосрочное воздействие, закладывая особенности иммунного ответа организма на внешние инфекционные и пищевые антигены, тем самым определяя предрасположенность к развитию пищевой аллергии в будущем [1, 2, 4, 8, 11, 13, 15, 16, 17, 18].

Согласно ранее преобладавшей «гигиенической гипотезе», недостаточное взаимодействие с внешними антигенами в раннем детстве увеличивает вероятность развития аллергических заболеваний из-за смещения адаптивного иммунного ответа в сторону Th2-типа. Однако современные исследования показывают, что именно нарушения в формировании кишечного микробиома способствуют поддержанию этого иммунного уклона. В последние годы обрела популярность «гипотеза старых друзей», согласно которой наличие нормальных комменсальных бактерий в кишечнике играет ключевую роль в созревании дендритных клеток, которые регулируют иммунный ответ и способствуют образованию Tr-клеток с выработкой соответствующих цитокинов. Этот механизм помогает подавлять воспалительный ответ на собственные

микробные антигены кишечника, что в дальнейшем способствует формированию иммунологической толерантности к пищевым антигенам и аутоантигенам. С возрастом терапевтическая значимость комменсальных бактерий снижается из-за завершения колонизации кишечника и установления определенного энтеротипа. Этот аспект следует учитывать при разработке лечебных и профилактических мероприятий по предотвращению пищевой аллергии у детей старшего возраста [1, 2, 4, 8, 11, 13, 15, 16, 17, 18].

Среди факторов, которые на данном этапе рассматриваются как существенные в отношении влияния на процесс становления нормального микробиома кишечника, относятся: состояние микробиоты кишечника и родовых путей матери, способ родоразрешения, характер вскармливания ребенка на первом году жизни.

Состояние здоровья матери, наличие или отсутствие приема антибиотиков женщиной во время беременности и в послеродовом периоде, играют важную роль в формировании кишечной микробиоты новорожденного. Связано это с тем, что первичная колонизация кишечника младенца происходит под воздействием микробиоты матери, включая кишечную, вагинальную, кожную, а также благодаря ее грудному молоку, которое содержит штаммы бактерий, транслицированные из ее кишечника. Антибиотикотерапия, проведенная матери либо ребенку, и в периоде новорожденности и далее на первом году жизни, приводит к изменению состава кишечной микробиоты грудничка. В работах, посвященных изучению влияния антибиотикотерапии на состав и структуру последней, было доказано, что антибиотики с сильным противоанаэробным действием уже через 7 дней приема вызывают снижение разнообразия бактериоидов, и эти нарушения сохраняются в организме более 2 лет [1, 2, 4, 8, 11, 13, 15, 16, 17, 18].

Исследования D.A. Relman et al. показали, что после применения цефалоспоринов наблюдается резкое снижение разнообразия кишечной микробиоты, а общее количество бактерий уменьшается на 30–50 % по сравнению с исходным уровнем. В работе S. Nutten et al., проведенной в 2007 году, было установлено, что применение амоксициллина в течение недели у новорожденных приводило к значительному уменьшению числа бифидобактерий и лактобацилл, вплоть до их полного исчезновения, а также к замещению здоровой микробиоты антибиотико-резистентными штаммами, причем гены резистентности могут сохраняться в кишечной микробиоте на протяжении четырех лет после завершения лечения [2, 4, 8, 10, 17, 18].

Разные антибиотики воздействуют на различные классы и виды бактерий: например, цефалоспорины подавляют рост всех лактобацилл и способствуют увеличению количества клостридий (*Clostridium difficile*); стрептомицин значительно снижает численность всех бактерий (до 95%), а канамицин влияет на количество анаэробов, особенно на лактобациллы [2, 4, 8, 10, 17, 18].

Вторым значимым фактором, который по данным литературы может существенно повлиять на процесс становления микробиоты кишечника ребенка, является способ родоразрешения. Микробиота кишечника новорожденных, родившихся естественным путем, наиболее схожа с вагинальной микробиотой их матерей, где преобладают *Lactobacillus*, *Prevotella* и *Atopobium*. В отличие от этого, у детей, рожденных путем кесарева сечения, микробиота кишечника ближе к кожной микробиоте, с преобладанием стафилококков. При этом в 64–82 % случаев у таких младенцев обнаруживаются метициллинрезистентные штаммы *Staphylococcus aureus* [1, 2, 4, 8, 11, 13, 15, 16, 17, 18].

По данным исследования G. Biasucci et al., проведенного среди новорожденных в 3-дневном возрасте, рожденных оперативным путем, было обнаружено снижение видового разнообразия и отсутствие бифидобактерий в образцах стула, в то время как у родившихся естественным путем детей доминировали *Bifidobacterium longum* и *Bifidobacterium catenulatum* [2, 4, 8, 10, 17, 18].

Нарушения в составе кишечной микробиоты у детей, рожденных путем кесарева сечения, сохраняются до достижения ими годовалого возраста. У таких детей фиксируется низкое соотношение анаэробных бактерий к факультативным, что свидетельствует о недостаточном развитии нормальной анаэробной микробиоты, способной подавлять рост факультативных бактерий. Кроме того, у этих детей отмечается увеличение количества энтеробактерий (*Klebsiella*, *Enterobacter*) и более частое присутствие клостридий (*Clostridium perfringens* и *Clostridium difficile*) [2, 4, 8, 10, 17, 18].

Характер вскармливания ребенка на первом году жизни, еще один значимый и немаловажный фактор, влияющий на процесс становления микробиома кишечника. На сегодняшний день установлено, что грудное молоко не стерильно и содержит бактерии, которые находятся в кишечнике матери (более 700 видов), что привело к появлению даже термина «микробиом грудного молока». У здоровых детей, находящихся на грудном вскармливании, бифидобактерии являются преобладающим классом кишечных микроорганизмов. Исследования показали, что у детей месячного возраста существует прямая связь между уровнем бифидобактерий в кишечнике, продукцией секреторного IgA и снижением провоспалительного цитокина – ИЛ-6 в сыворотке крови. Вскармливание ребенка адаптированными молочными смесями, напротив, влечет за собой уменьшение количества бифидобактерий в кишечнике [1, 2, 4, 8, 11, 13, 15, 16, 17, 18].

Таким образом, можно предположить, что нарушение процесса становления микробиоты кишечника на первом году жизни может значимо повысить риск реализации пищевой сенсибилизации и формирования аллергии на продукты питания. По данным E. Forno et al., снижение числа и разнообразия микробиоты кишечника у младенцев в возрасте 1 месяца повышало вероятность развития атопии на протяжении первого

года жизни по сравнению с детьми, имевшими более высокий индекс разнообразия [1, 2, 7, 15, 18].

Существуют также и определенные различия в составе кишечной микробиоты между здоровыми детьми и детьми, страдающими пищевой аллергией. В. Bjorksten et al. обнаружили, что у детей-аллергиков в возрасте двух лет уровень *Staphylococcus aureus* был выше, а уровень *Bacteroides* и *Bifidobacteria* – ниже. В другом исследовании у детей возраста 18 месяцев с атопическим дерматитом было зафиксировано увеличение количества кластридий IV и IVa кластеров, в то время как у здоровых детей того же возраста имело место трехкратное повышение количества *Bacteroidetes*, что вовсе не отмечалось у детей с атопией [1, 2, 7, 15, 18].

Предполагается, что изменение состава и уменьшение видового разнообразия микробиоты кишечника нарушает проницаемость кишечной стенки и увеличивает проникновение микробных и пищевых антигенов в организм ребенка, приводя к избыточной антигенной нагрузке, а тем самым усиливая процессы воспаления в слизистой оболочке кишечника, изменяя иммунный ответ на антигены, и тем самым повышая еще больше риск реализации пищевой аллергии. При этом, вероятно, изменения микробиоты кишечника формируются у детей гораздо раньше, чем появляются первые клинические симптомы пищевой сенсибилизации.

Осознание иммуномодулирующего воздействия кишечной микробиоты на макроорганизм стало основой для изучения потенциального влияния пробиотических препаратов на снижение риска пищевой аллергии и обсуждения возможности их применения для профилактики аллергических заболеваний. Это связано с несколькими механизмами:

- улучшением барьерных функций кишечного эпителия и снижением его проницаемости при использовании пробиотиков;
- изменением структуры аллергена в результате его ферментации пробиотическими штаммами и бактериями-комменсалами нормальной микробиоты;
- регуляцией локального иммунного ответа, возникающего при применении пробиотических штаммов в клинической практике [6, 7, 10, 12, 14].

Прикрепление пробиотических штаммов к кишечному эпителию и их присутствие в биопленке, находящейся в слизистом слое, который покрывает эпителий, способствует их взаимодействию с иммунной системой кишечника. Это взаимодействие влияет как на врожденный, так и на адаптивный иммунный ответ на уровне эпителия, дендритных клеток, моноцитов/макрофагов, Т- и В-лимфоцитов, а также натуральных киллеров (NK-клеток). Некоторые микробные паттерны, такие как липополисахариды, гликопротеиды и формилпептиды, которые находятся на мембране, а также ДНК и РНК, могут распознаваться Toll-рецепторами (TLR) на поверхности эпителия. Однако микробная ДНК патогенов и комменсалов воспринимается рецепторами по-разному. Олигонуклеотиды, содержащие метилированные динуклеотиды, характерные для

патогенной и условно-патогенной микробиоты, при распознавании TLR приводят к активации воспалительного ответа. В то же время эукариотическая ДНК, присутствующая облигатным микробам, распознается TLR-9 и не вызывает воспалительной реакции, включая секрецию ИЛ-8. Пробиотики способны предотвращать апоптоз, активируя антиапоптотическую Akt-протеинкиназу, что способствует улучшению состояния кишечного эпителия, как было продемонстрировано, например, в исследованиях с *L. rhamnosus* GG (LGG) при апоптозе, индуцированном цитокинами [6, 7, 10, 12, 14].

Толерантное действие пробиотических штаммов было подтверждено как *in vitro* на культуре кишечного эпителия, так и в клинических исследованиях. Результаты этих исследований показали, что пробиотические микроорганизмы распознаются дендритными клетками, что способствует превращению Th0-лимфоцитов в Т-регуляторные клетки (Тг-клетки) и приводит к выработке ИЛ-10 и ФНО-β, обеспечивая тем самым толерантность к пищевым антигенам и собственной микробиоте кишечника. Кроме того, метаболиты и комменсальных бактерий, и пробиотических штаммов, такие как короткоцепочечные жирные кислоты (КЦЖК) – ацетат и бутират, способствуют как увеличению образования, так и привлечению Тг-клеток в толстую кишку, что также усиливает толерантное действие [6, 7, 10, 12, 14].

Кроме того, предполагается, что изменение баланса адаптивного иммунитета, регулируемого дендритными клетками под воздействием пробиотиков, сопровождается снижением провоспалительного ответа и уменьшением образования Th2-лейкоцитов, что, в свою очередь, приводит к снижению синтеза IgE и препятствует развитию пищевой сенсибилизации.

Обобщенные данные текущих исследований указывают на то, что различные штаммы пробиотиков могут по-разному восприниматься иммунной системой, и реакция на них может быть индивидуальной, поскольку она зависит как от состояния иммунной системы человека, так и от его микробиоты. Большинство клинических и экспериментальных данных говорят о том, что пробиотические штаммы лактобацилл (такие как *L. rhamnosus* GG, *L. reuteri*, *L. casei*, но не *L. plantarum*, *L. gasseri*, *L. johnsonii*) и некоторые штаммы бифидобактерий для младенцев (например, *B. animalis lactis*, *B. longum*, но не *B. adolescentis*) могут быть наиболее эффективными в снижении риска развития и проявлений пищевой аллергии [6, 7, 10, 12, 14, 15, 16].

Например, в исследовании M. Kalliomaki u E. Isolauri было достоверно показано значительное уменьшение симптомов атопического дерматита у детей, получавших *L. rhamnosus* GG u *B. animalis lactis* Bb12 в течение длительного времени. V. Rosenfeldt et al. продемонстрировали эффективность сочетания *L. rhamnosus* 190702 u *L. reuteri* DSM 122460 при лечении атопического дерматита [6, 7, 10, 12, 14]. Тем не менее, не все опубликованные исследования подтвердили значимую эффективность пробиотиков в терапии пищевой аллергии, и работа в этом направлении продол-

жаются. Важно отметить, что с увеличением возраста пациента пробиотики оказывают меньший лечебно-профилактический эффект, вероятно, из-за того, что примерно к годовалому возрасту формирование кишечного микробиома у детей заканчивается, и последний характеризуется в дальнейшем относительной стабильностью.

В связи с этим представляется перспективным использование пробиотиков для профилактики аллергии на пищевые продукты у детей, особенно в раннем возрасте, а также их перинатальное назначение с целью первичной профилактики аллергии. Исследование, проведенное M. Kalliomaki et al., показало, что прием LGG беременными женщинами с атопией в анамнезе за 2-4 недели до родов и в течение 6 месяцев грудного вскармливания позволило снизить риск развития пищевой аллергии у детей в два раза по сравнению с контрольной группой. И все-таки, несмотря на то, что проведено множество исследований по изучению эффективности перинатальной профилактики пищевой аллергии с использованием пробиотиков, уровень доказательности по этому вопросу все еще недостаточен, и требуется дальнейшее изучение.

Заключение

Таким образом, пищевая аллергия по-прежнему остается значимой проблемой педиатрии как ввиду высокой частоты встречаемости пищевой сенсibilизации среди детей разных возрастных групп, так и в связи с ростом тяжелых клинических форм данной аллергопатологии. И невзирая на достигнутые успехи в подходах к верификации и терапии пищевой аллергии, указанная форма аллергопатологии по-прежнему диктует необходимость создания новых методик диагностики, лечения и профилактики.

Список литературы

1. Абдуллаева, Г.Д. и соавт. О роли микробиоты кишечника в развитии пищевой аллергии с позиций современной интестинальной микробиологии/Г.Д. Абдуллаева и соавт. // Вопросы детской диетологии. – 2019. – Том 17(5) – С. 62–69.
2. Стома И.О. Микробиом в медицине: руководство для врачей: практическое руководство / И. О. Стома; Стома И.О. - Москва: ГЭОТАР-Медиа, 2020. - 320 с.
3. Жестков, А.В., Побежимова О.О. Влияние состава микробиоты кишечника на иммунопатогенез атопического дерматита у детей/ А.В. Жестков, О.О. Побежимова // Аллергология и иммунология в педиатрии. – 2021. – № 4. – С. 4–11.
4. Стома, И. О. Микробиом человека на стыке инфектологии и других разделов медицины: современное состояние проблемы и переоценка взглядов на патогенез заболеваний/И.О. Стома, N.D. Ющук // Инфекционные болезни: новости, мнения, обучение. – 2019. – Т.8, № 3 (30). – С. 78–84.
5. Намазова Л.С. и соавт. Введение прикорма и пищевая аллергия: новые исследования и современные клинические рекомендации/Л.С. Намазова-Баранова и соавт. // Вопросы современной педиатрии. – 2017. – Том 16(1). – № 3. – С.196-201
6. Плотнокова Е.Ю., Захарова Ю.В. Иммуномодулирующие эффекты пробиотиков/Е.Ю. Плотнокова, Ю.В. Захарова// Медицинский совет. – 2020. – Том 15. – С.135–144. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2020-15-135-144>.
7. Корниенко Е.А. Пищевая аллергия, кишечная микробиота и пробиотики/Е.А. Корниенко// Медицинский совет. – 2022. – Том 16(1). – С. 178–183. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-1-178-183>
8. https://propionix.ru/novosti/news_post/kishechnaya-mikrobiota-i-detskaya-pishchevaya-allergiya
9. Ревякина В.А. и соавт. Пищевая аллергия. Инновационные методы диагностики и терапии/В.А. Ревякина и соавт. // Вопросы детской диетологии. – 2024. – Том 22 (3). – С. 67-72.
10. <https://www.science.org/content/article/gut-microbestops-food-allergies>.
11. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6056614>.
12. <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1438422117305040#bib0650>
13. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3874145/>
14. <https://www.nature.com/articles/d41586-020-02781-9>
15. <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fcimb.2021.650893/full>
16. <https://aacijournal.biomedcentral.com/articles/10.1186/s13223-015-0102-0>
17. <https://www.jimmunol.org/content/198/2/581>
18. <https://www.gutmicrobiotaforhealth.com/gut-microbiota-and-allergies/>
19. <https://allergology-by-maltseva.ru/nomenclature>

Поступила: 22.04.2025 г.

Принята в печать: 21.05.2025 г.

СЛУЧАЙ ИЗ ПРАКТИКИ

ТЕРАТОГЕННОЕ ВОЗДЕЙСТВИЕ ВАЛЬПРОЕВОЙ КИСЛОТЫ: КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ МАНИФЕСТИРОВАНИЯ *SPINA BIFIDA* У ПЛОДА БЕРЕМЕННОЙ С ЭПИЛЕПСИЕЙ

С.А. Васильев¹, Т.Ю. Юркевич¹, И.И. Зайцев², С.А. Виктор¹, Р.Н. Демидова¹, Т.Ч. Капора¹, Н.А. Дармоян¹

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

²ГУ «Республиканский научно-практический центр неврологии и нейрохирургии»

Реферат

В статье описан клинический случай наблюдения беременной с криптогенной эпилепсией, принимающей вальпроевую кислоту (вальпроаты), у плода которой в III триместре была диагностирована *spina bifida apperta* (миелоцеле пояснично-крестцового отдела) без выраженных признаков аномалии Киари II по результатам УЗИ. Постнатальный осмотр подтвердил *spina bifida apperta*, аномалию Киари II типа и нижний парапарез. Проведен анализ мероприятий по оказанию медицинской помощи во время беременности, обсуждены возможности ультразвуковой диагностики и предложены меры по оптимизации ведения таких беременных. Случай подчеркивает важность тщательного мониторинга беременных, получающих лекарственные препараты, содержащие вальпроевую кислоту. Рекомендован мультидисциплинарный подход к ведению таких беременных. Учитывая общемировой тренд применения для лечения эпилепсии у женщин фертильного возраста и беременных противоэпилептических лекарственных препаратов леветирацетам и ламотрижина, в статье дополнительно приводится обзор применения двух противоэпилептических лекарственных препаратов.

Ключевые слова: *spina bifida*, вальпроевая кислота, пренатальная диагностика, беременность, эпилепсия, леветирацетам, ламотриджин.

TERATOGENIC EFFECTS OF VALPROIC ACID: A CLINICAL CASE OF SPINA BIFIDA MANIFESTATION IN THE FETUS OF A PREGNANT WOMAN WITH EPILEPSY

S.A. Vasiliev¹, T. Y. Yurkevich¹, I.I. Zaicev², Victor S.¹, R.N. Dziamidava¹, T.Ch. Kapora¹, N.A. Darmoyan¹

¹Republican Scientific and Practical Center "Mother and Child"

²Republican Scientific and Practical Center of Neurology and Neurosurgery

Abstract

This article describes a clinical case of a pregnant woman with cryptogenic epilepsy taking valproic acid (valproate) whose fetus was diagnosed in the third trimester with *spina bifida apperta* (lumbosacral myelocoele) without significant evidence of a Chiari II anomaly on ultrasound. Postnatal examination confirmed *spina bifida apperta*, Chiari anomaly type II and lower paraparesis. We analyzed the medical care during pregnancy, discussed the possibilities of ultrasound diagnosis, and suggested measures to optimize the management of these pregnant women. The case highlights the importance of careful monitoring of pregnant women receiving valproic acid-containing medications. A multidisciplinary approach to the management of these pregnant women is recommended. In view of the worldwide trend towards the use of the antiepileptic drugs levetiracetam and lamotrigine for the treatment of epilepsy in women of childbearing age and pregnant women, the article also reviews the use of these two antiepileptic drugs.

Key words: *spina bifida*, valproic acid, prenatal diagnosis, pregnancy, epilepsy, levetiracetam, lamotrigine.

Введение

Врожденные пороки развития (ВПР) центральной нервной системы (ЦНС) остаются одной из ключевых причин перинатальной заболеваемости и инвалидизации. Среди них *spina bifida* – дефект закрытия нервной трубки (ДНТ) – занимает особое место в связи с вариативностью клинических проявлений и связанной

с этим в некоторых случаях сложностью пренатальной диагностики. По данным Всемирной организации здравоохранения, распространенность *spina bifida* составляет 1–2 случая на 1 000 новорожденных, и до 70 % из них ассоциированы с приемом тератогенных препаратов, включая вальпроевую кислоту [1].

Вальпроевая кислота является безусловным тератогеном для плода. Ее воздействие во время бере-

Адреса для корреспонденции: С.А. Васильев, e-mail: sevenhos@mail.belpak.by

Т.Ю. Юркевич, e-mail: tan1210@yandex.ru, тел.: +375 (29) 752-74-79, И.И. Зайцев, e-mail: garikzaitcev@yandex.ru

менности связано с увеличением частоты основных ВПР, чаще всего ДНТ в виде расщепления позвоночника и реже анэнцефалии, возможны сердечные, черепно-лицевые, скелетные дефекты и дефекты конечностей, а также набор дисморфических особенностей, «синдром вальпроата» с задержкой внутриутробного роста. Еще в 2006 году Koren G. с соавт. сообщил о 3-кратном увеличении основных ВПР по отношению к общей популяции, связанных с приемом вальпроевой кислоты на ранних сроках беременности [2]. Абсолютный риск ДНТ после использования вальпроевой кислоты оценивается как 1–2 %, что соответствует 10–20 кратному увеличению риска для населения в целом, и тесно связан с расщелиной позвоночника [3]. Следовательно, практикующим врачам-неврологам следует информировать женщин о повышенном риске ВПР и потенциально более высоком риске когнитивных расстройств, когда вальпроевая кислота используется на ранних сроках беременности, особенно в высоких дозах. Ее доза от 650 мг/сут и даже менее согласно публикациям ассоциирована с ВПР по сравнению ламотриджином [4]. Риск ДНТ достигает 4–9 % при дозах вальпроевой кислоты > 1000 мг/сут, что в 40 раз выше популяционного [5]. Также установлено, что использование вальпроатов во время беременности связано с повышенным риском расстройства аутистического спектра в 4 раза и детского аутизма в 2,5 раза [6]. Механизмы тератогенности вальпроатов заключаются в их способности ингибировать гистондеацетилазу, что приводит к нарушению эпигенетической регуляции, вызывает дефицит уровня фолиевой кислоты за счет снижения ее абсорбции и окислительный стресс в тканях эмбриона [7].

Spina bifida формируется на 3–4 неделе эмбриогенеза при нарушении закрытия каудального нейротопа, что приводит к неполному сращению задних дужек позвонков. Чаще всего локализуется в крестцово-поясничном отделе.

Выделяют:

- *Spina bifida occulta* (закрытая форма) – дефект позвонков без выпячивания оболочек, часто асимптоматичен, имеет гораздо более благоприятный прогноз, чем открытые формы.

- *Spina bifida aperta* (открытая форма) – с грыжей, содержащей мозговые оболочки (менингоцеле) или спинной мозг (миелоцеле). При этом нервная ткань и/или мозг подвержены воздействию окружающей среды. На открытую форму *spina bifida* указывает обнаружение во время УЗИ аномалии (синдром) Киари II (вентрикуломегалия и смещение мозжечка в спинномозговой канал – «признак банана»). И, наоборот, при визуализации *spina bifida aperta* необходимо исследовать головной мозг плода на данную аномалию. В 15–17 недель беременности для лучшей визуализации можно воспользоваться трансвагинальным датчиком.

Пrenатальный скрининг *spina bifida* должен выполняться во время проведения обычного скринингового УЗИ I триместра и далее повторяться во время скринингового УЗИ II триместра.

Терминальное менингоцеле часто локализуется в каудальном отделе позвоночника, где визуализация может быть затруднена из-за особенностей анатомического расположения и небольших размеров дефекта. Факторами, затрудняющими диагностику, также могут явиться маловодие и позиция плода по отношению к датчику, расположение плаценты, а также индекс массы тела пациента (ИМТ) > 25 кг/м² [8].

ДНТ возможно выявить с помощью УЗИ уже в I–II триместре беременности. Например, по данным исследования, проведенного в Дании, за период 2008–2015 годы частота *spina bifida* составила 4,9 [4,3–5,6] на 10 000 беременностей. Авторы исследования указывают, что до 22 недель было выявлено 88,5 % из них по результатам ультразвукового пренатального скрининга, а пренатальное обнаружение в любом гестационном возрасте было достигнуто в 93,6 [89,6–96,4] %. В III триместре ВПР выявляются с частотой 3,7 на 1 000 женщин с аномалиями у плода, наиболее распространенными из которых являются урогенитальные, ЦНС и сердечные аномалии (55, 18 и 14 % соответственно, от тех, которые диагностированы в III триместре) [9].

В свою очередь позднее манифестирование ВПР или его поздняя диагностика для семьи нередко связана с психологической травмой из-за неожиданного диагноза, также возможны риски осложнений при экстренном кесаревом сечении. Для плода поздняя пренатальная манифестация или диагностика ВПР означает позднее начало нейрохирургической коррекции и как результат высокий риск инфекций (менингит), а синдром Киари II и гидроцефалия повышают риск когнитивного дефицита, детской инвалидности. Перспективно изучение эффективности фетальной хирургии миеломенингоцеле [10], в том числе данное направление развивается и в нашей стране. Ранняя диагностика позволяет провести вторичную профилактику рождения детей с некурабельными ВПР.

Несмотря на рекомендации по переходу до беременности на менее тератогенные антиконвульсанты, клинические случаи диагностики *spina bifida* на фоне терапии вальпроатами продолжают регистрироваться, что требует анализа причин и совершенствования протоколов наблюдения [4].

Описание клинического случая

Пациент Д., 39 лет, повторнобеременная, ИМТ 22 кг/м², менструальный цикл регулярный. Из акушерского анамнеза: первая беременность в 2017 году завершилась срочными родами здоровым ребенком массой 2 400 г. У ребенка впоследствии был диагностирован эпителиально-копчиковый ход, заканчивающийся слепо. Сопутствующая патология: криптогенная эпилепсия с редкими генерализованными тонико-клоническими судорогами, дебютировавшая в 16-летнем возрасте. Длительно принимала «Депакин хроно» (вальпроевую кислоту) в суточной дозе 950 мг.

Беременная трижды была консультирована врачом-неврологом учреждения здравоохранения «Минский клинический диагностический центр» в 9, 17 и 27 недель. В 9 недель беременности во время консультации была предупреждена о возможном тератогенном эффекте на плод вальпроевой кислоты. Был рекомендован прием фолиевой кислоты в дозе 1 мг 2 раза в течение 2 месяцев. В 17 недель беременности продолжили назначение фолиевой кислоты в дозе 1 мг 1 раз в день. Суточная доза вальпроевой кислоты до 27 недели составляла 900 мг, а с 27 недели 950 мг.

Первое УЗИ плода выполнено в 11 недель 6 дней беременности. Пороки развития у плода не выявлены. Результаты комбинированного скрининга I триместра – в пределах нормы. Беременная проконсультирована в медико-генетическом центре, где оценен риск синдрома Дауна (1:166) и риск ВПР (2,5%) на фоне приема вальпроевой кислоты. От инвазивной пренатальной диагностики (амниоцентез) семья отказалась.

Второе УЗИ выполнено в 20 недель беременности и также не выявило пороков развития. Плацента расположена преимущественно по задней стенке. На повторное медико-генетическое консультирование пациент не являлась.

Третье УЗИ выполнено в сроке 33 недели 5 дней беременности (по менструации). Выявлены признаки вентрикуломегалии, задержка роста плода и аномалии развития позвоночника. При детальном исследовании в РНПЦ «Мать и дитя» в 34 недели 3 дня у плода диагностированы: *spina bifida* (терминальное менингоцеле), гидроцефалия и риск гипоплазии мозжечка. Проведено повторное медико-генетическое консультирование.

Заключение: Беременность 2-я, 34–35 недель по 1-му УЗИ, 33 недели 1 день по фетометрии. ВПР ЦНС у плода: *spina bifida occulta*. Гидроцефалия. Риск по гипоплазии мозжечка. Эпилепсия у женщины, принимает противосудорожные лекарственные препараты (увеличивает риск по ВПР). Возрастной риск по хромосомной патологии по трисомии 21 хромосомы составил 1:4645 – низкий (по результатам биохимического скрининга I триместра).

В 38–39 недель беременности проведено экстренное родоразрешение путем кесарева сечения. Показаниями к нему явились сопутствующая соматическая патология у матери (эпилепсия) и ВПР ЦНС у плода. Родилась девочка массой 2450 г, ростом 49 см, с оценкой по шкале Апгар 8/8 баллов. Состояние новорожденной оценено как среднетяжелое, обусловленное ВПР ЦНС. При постнатальном осмотре в пояснично-крестцовой области выявлена мацерированная плакуда размером 3,5х3 см без явных признаков ликвореи. Клинический диагноз: *spina bifida aperta*, миелоцеле пояснично-крестцового отдела, аномалия Киари 2 типа, нижний парапарез. В тот же день ребенок переведен в Республиканский научно-практический центр неврологии и нейрохирургии, где выполнена хирургическая коррекция порока (иссечение грыжевого мешка и пластика грыжевых ворот).

Обсуждение

Данный клинический случай еще раз напоминает специалистам, которые непосредственно курируют женщин репродуктивного возраста и беременных, о роли вальпроевой кислоты в тератогенезе.

Вальпроевая кислота является хорошо изученным противосудорожным препаратом широкого спектра действия, опыт применения которого насчитывает не одно десятилетие. В двадцатом веке вальпроевая кислота нашла широкое применение как в детской так и взрослой эпилептологии, и зарекомендовала себя как антиконвульсант, проявляющий особую эффективность при лечении идиопатических генерализованных эпилепсий, таких как детская и юношеская абсанс эпилепсия, ювенильная миоклоническая эпилепсия, идиопатическая эпилепсия с изолированными тонико-клоническими судорогами и т.д. Однако выявление в дальнейшем тератогенных свойств вальпроевой кислоты и ряда других противосудорожных лекарственных препаратов послужило причиной разработки новых противоэпилептических лекарственных препаратов, совместимых с беременностью.

На современном этапе препаратами выбора для лечения эпилепсии женщин фертильного возраста являются леветирацетам и ламотриджин [10]. Общемировым трендом в неврологии при лечении эпилепсии у женщин фертильного возраста является стартовое назначение противоэпилептических лекарственных препаратов, совместимых с беременностью. Часто эпилепсия требует длительного, а порой и пожизненного приема противоэпилептических лекарственных препаратов, и за годы приема препарат становится частью привычного обмена веществ в нервной системе женщины. Резкая отмена вальпроевой кислоты на фоне беременности, которая сама по себе является фактором,отягощающим течение эпилепсии, может привести к резкому ухудшению эпилепсии и даже к развитию эпилептического статуса, ставящего под угрозу здоровье женщины и плода. Именно поэтому так важно сразу начинать терапию эпилепсии у женщин фертильного возраста, а также и у девочек дофертильного возраста, но потенциально продолжающих прием антиконвульсантов в последующие годы, с леветирацетама и ламотриджина. У любого лекарственного препарата есть свои достоинства и недостатки, поэтому стоит подробно рассмотреть данные противоэпилептические лекарственные препараты.

Леветирацетам является производным пирацетама, обладающим уникальным механизмом действия. Терапевтический эффект леветирацетама основан на взаимодействии с синаптическими везикулами белка SV2A, необходимыми для кальций-зависимой секреции глутамата. Снижение секреции возбуждающих молекул глутамата нормализует дисбаланс между процессами возбуждения и торможения в головном мозге и оказывает сильный противосудорожный эффект. Леветирацетам является противосудорожным лекарственным препаратом широкого спектра действия, по-

зволяющим купировать как фокальные, так и генерализованные формы эпилепсии. Как химическое вещество леветирацетам обладает крайне низким уровнем межлекарственного взаимодействия, а также не метаболизируется в организме. Препарат не метаболизируется, но выводится почками, поэтому должен назначаться с осторожностью пациентам с почечной недостаточностью. Ограничением к применению данного препарата является наличие у пациентки психиатрических заболеваний, которые могут ухудшиться на фоне приема леветирацетама. Достоинством леветирацетама является тот факт, что беременность не влияет на клиренс леветирацетама и не требует коррекции дозы данного препарата. Стоит отметить, что имеется пролонгированная форма леветирацетама, достоинством которой является однократный прием, что значительно повышает приверженность в лечении по сравнению с препаратами, которые нужно принимать два, три, а то и четыре раза в сутки. Для применения в условиях стационара существует инъекционная форма леветирацетама, позволяющая за короткий срок насытить организм пациентки препаратом и получить быстрый терапевтический эффект, что особенно важно при агрессивном течении эпилепсии и частых приступах.

Ламотриджин оказывает влияние на потенциал-зависимые натриевые ионные каналы, что оказывает как противосудорожный, так и нормотимический эффект, по причине чего данный препарат применяется не только для лечения эпилепсии, но и для лечения психиатрических заболеваний, в частности, биполярного расстройства. Большинство пациентов, получающих ламотриджин для лечения эпилепсии, отмечают снижение тревожности и улучшение сна, что благоприятно сказывается на течении эпилепсии в целом, являющейся «образ жизни/ход мысли зависимым заболеванием». Как и леветирацетам, ламотриджин является антиконвульсантом широкого спектра действия, применяемым в детской и взрослой практике, в том числе и для лечения тяжелых форм эпилепсии. Несмотря на высокую эффективность при лечении генерализованной эпилепсии, в ряде случаев прием ламотриджина может привести к резкому ухудшению и учащению приступов, особенно при формах эпилепсии, имеющих в своей клинической картине миоклонии. Подобная ситуация требует быстрого снижения или полной отмены ламотриджина. На фоне приема абсолютно любого противосудорожного лекарственного препарата может развиться медикаментозная аллергическая реакция, а ламотриджин имеет высокий риск развития тяжелой кожной реакции – синдрома Стивенса-Джонсона. Подобная ситуация чаще всего встречается при быстром, часто самостоятельном и без надлежащего врачебного контроля увеличении дозы препарата, а также на фоне сочетанного применения с препаратами вальпроевой кислоты. Сочетанное применение вальпроевой кислоты с ламотриджином хорошо известно врачам-неврологам как комбинация, оказывающая сильный противосудорожный эффект, особенно при тяжелых формах эпилепсии. Однако, по при-

чине того, что вальпроевая кислота значительно замедляет метаболизм ламотриджина, возрастает риск интоксикации и развития вышеуказанного синдрома Стивенса-Джонсона. По причине потребности в медленном увеличении дозы, ламотриджин является классическим представителем лекарственных препаратов для плановой медицины, когда время и клиническая картина позволяют врачу-неврологу постепенно корректировать дозировку. Важным аспектом является печеночный метаболизм ламотриджина: перестройка в гормональном фоне во время беременности приводит к изменению функционирования печеночных ферментов, что проявляется снижением содержания ламотриджина в крови [11]. Падение концентрации уровня антиконвульсанта в крови ведет к ухудшению эпилепсии, риску развития припадков и срыву ремиссии после длительного отсутствия приступов. Аналогичная ситуация может произойти, если женщина принимает оральные контрацептивы вместе с ламотриджином, так как данные препараты тоже активируют печеночный метаболизм. Регулярное проведение электроэнцефалограмм, лекарственный мониторинг содержания ламотриджина в крови и своевременная коррекция дозы препарата смогут снизить риски, обусловленные падением концентрации ламотриджина в крови.

Не всегда в практике врача-невролога удается достичь медикаментозной ремиссии на фоне монотерапии эпилепсии. В большинстве случаев заболевания головного мозга плохо поддаются терапии; средняя вероятность достижения ремиссии на фоне правильно назначенного и грамотного дозированного антиконвульсанта составляет около 50 %. При отсутствии эффекта от первого антиконвульсанта в монотерапии, вероятность ремиссии на втором в монотерапии составляет около 15 %, а на третьем менее 5 %. Справедливо будет отметить, что большинство беременных женщин с эпилепсией (около 60–80 %) составляют пациентки с легкими и средними по тяжести формами эпилепсии, в частности, идиопатическими генерализованными эпилепсиями и структурными эпилепсиями на фоне незначительных аномалий строения головного мозга (последствия травм или операций, очаги фокальной кортикальной дисплазии т.д.), имеющими хороший ответ на монотерапию. Но оставшиеся случаи требуют дуотерапии с применением антиконвульсантов с разными механизмами действия. Предпочтение отдается препаратам, не обладающим межлекарственным взаимодействием. Комбинация леветирацетама с ламотриджином является безопасной и эффективной схемой лечения эпилепсии у женщин фертильного возраста при потребности в дуотерапии эпилепсии.

В представленном клиническом случае, несмотря на информирование пациента, терапия не была скорректирована, вероятно, из-за опасения провокации приступов.

У данной беременной плацента располагалась по задней стенке, сама пациентка не имела избыточной массы тела. То есть у женщины отсутствовал ряд факторов, который мог бы препятствовать диагностике

spina bifida в I–II триместре беременности. Считаем, что дефект позвоночника был минимальным, и поэтому имело место позднее манифестирование данной патологии, которое было диагностировано во время проведения третьего скринингового УЗИ в III триместре беременности.

Наши рекомендации по оптимизации ведения пациентов на фоне применения вальпроатов:

- на прегравидарном этапе: замена вальпроатов на леветирацетам или ламотриджин; назначение высоких доз фолиевой кислоты (4–5 мг/сут);

- пренатальный мониторинг: дополнительно УЗИ экспертного уровня в 18–22 недели с акцентом на позвоночник;

- медико-генетическое консультирование и проведение пренатального тестирования (инвазивного или неинвазивного);

- назначение дополнительно УЗИ в сроке беременности 27–28 недель беременности;

- при возможности определение уровня белка альфа-фетопротеина в амниотической жидкости, повышенные концентрации которого почти всегда обнаруживаются с открытыми дефектами *spina bifida*.

Заключение

Представленный случай демонстрирует необходимость проявлять настороженность специалистам, наблюдающим беременных с эпилепсией, и в случае, если беременность уже наступила на фоне приема вальпроевой кислоты или других тератогенов, помнить о возможности позднего манифестирования ВПР (*spina bifida*) в III триместре. Считаем необходимым выполнять дополнительно УЗИ в 27–28 недель, так как ранняя диагностика и своевременная коррекция могут снизить частоту осложнений.

Продвижение информации о современных возможностях по лечению эпилепсии у женщин фертильного возраста и применение противоэpileптических лекарственных препаратов, совместимых с беременностью, в качестве стартовой терапии эпилепсии позволит нейтрализовать риски тератогенного воздействия вальпроевой кислоты на организм плода. На современном этапе препаратами выбора при лечении эпилепсии у женщин фертильного возраста являются леветирацетам и ламотриджин. Стартовая терапия эпилепсии леветирацетамом или ламотриджином позволяет предупредить проблемы, связанные с полной сменой терапии тератогенным антиконвульсантом на фоне наступившей беременности, и снизить связанные с этим риски для здоровья матери и ребенка.

Spina bifida на фоне приема вальпроевой кислоты требует мультидисциплинарного подхода с акцентом на преконцепционную подготовку.

Список литературы

1. Spina bifida / A. Copp [et al.] // Nat Rev Dis Primers. – 2015. – Vol.1. – DOI: 10.1038/nrdp.2015.7

2. Major malformations with valproic acid / G. Koren [et al.] // Can Fam Physician. – 2006. – Vol. 52, №4. – P. 441–442, 444, 447.
3. Alsdorf, R. Teratogenicity of sodium valproate / R. Alsdorf, D. F. Wyszynski // Expert Opin Drug Saf. – 2005. – Vol. 4, №2. – P. 345–353.
4. EURAP Study Group. Comparative risk of major congenital malformations with eight different antiepileptic drugs: a prospective cohort study of the EURAP registry / T. Tomson [et al.] // Lancet Neurol. – 2018. – Vol. 17, №6. – P. 530–538.
5. Ornoy, A. Valproic acid in pregnancy: how much are we endangering the embryo and fetus? / A. Ornoy // Reprod Toxicol. – 2009. – Vol. 28, №1. – P. 1–10.
6. Christensen, J. Prenatal valproate exposure and risk of autism spectrum disorders and childhood autism / J. Christensen [et al.] // JAMA. – 2013. – Vol. 309, №16. – P. 1696–703.
7. S-Adenosine Methionine (SAME) and Valproic Acid (VPA) as Epigenetic Modulators: Special Emphasis on their Interactions Affecting Nervous Tissue during Pregnancy / A. Ornoy [et al.] // Int J Mol Sci. – 2020. – Vol. 21, №10. – DOI: 10.3390/ijms21103721.
8. Diagnostic accuracy of prenatal ultrasound in identifying the level of the lesion in fetuses with open spina bifida: A systematic review and meta-analysis / D. Di Mascio [et al.] // Acta Obstet Gynecol Scand. – 2021. – Vol. 100, №2. – P. 210–219.
9. Ultrasound in Prenatal Diagnostics and Its Impact on the Epidemiology of Spina Bifida in a National Cohort from Denmark with a Comparison to Sweden / C. R. Bodin [et al.] // Biomed Res Int. – 2018. – Vol. 2018. – DOI: 10.1155/2018/9203985
10. Adzick, N.S. Fetal surgery for spina bifida: past, present, future / N.S. Adzick // Semin Pediatr Surg. – 2013. – Vol. 22, №1. – P. 10–17.
11. Harden, C. Epilepsy in Pregnancy / C. Harden, C. Lu // Neurol Clin. – 2019. – Vol. 37, №1. – P. 53–62.
12. Сокова, Е.А. Особенности метаболизма лекарственных средств во время беременности / Е.А. Сокова, Р.А. Чилова, Г.Ф. Проклова, Ю.В. Мекша, О.А. Демидова // Вестник современной клинической медицины. – 2016. – Т. 9, №5. – С. 70–75.

Поступила: 01.05.2025 г.

Принята в печать: 21.05.2025 г.

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

СЛУЧАЙ ТОКСОПЛАЗМОЗА У НОВОРОЖДЕННОГО РЕБЕНКА

Л.Н. Журавлёва¹, Я.В. Свиридо¹, Н.З. Свиридо²¹УО «Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет»²УЗ «2-я городская детская клиническая больница»

Реферат

Инфицирование простейшим паразитом *Toxoplasma gondii* происходит во всем мире и в большинстве случаев не приводит к возникновению специфических симптомов. Тем не менее, в случае первичного заражения женщины во время беременности токсоплазмой может произойти трансплацентарная передача возбудителя от матери плоду. Риск заражения плода возрастает с увеличением срока беременности, в то время как более тяжелые последствия внутриутробной инфекции возникают в случае первичного инфицирования беременной в более ранние сроки. Для выявления активной инфекции в материнском организме важно проводить систематическое серологическое исследование сыворотки крови для выявления TORCH-инфекций.

При своевременном диагностировании первичного заражения женщины во время беременности *Toxoplasma gondii* необходимо проводить профилактику врожденного токсоплазмоза у плода. Профилактическое лечение матери антибактериальными препаратами существенно снижает риск возникновения врожденного токсоплазмоза вместе со специфическими поздними осложнениями в виде слепоты, хориоретинита, нейрокогнитивных нарушений. В статье приведен клинический случай токсоплазмоза у новорожденного ребенка, проанализированы этапы диагностики инфекции у матери.

Ключевые слова: токсоплазмоз, новорожденный ребенок, первичное заражение, клинический случай.

A CASE OF TOXOPLASMOSIS IN A NEWBORN BABY

L.N. Zhuravleva¹, Y.V. Svirido¹, N.Z. Svirido²¹Educational Institution "Vitebsk State Order of People's Friendship Medical University"²Healthcare Institution "The 2nd City Children's Clinical Hospital"

Abstract

Infection with the protozoan parasite *Toxoplasma gondii* occurs worldwide and in most cases does not result in specific symptoms. However, in the case of primary infection of a woman during pregnancy with toxoplasma, transplacental transmission of the pathogen from mother to fetus may occur. The risk of fetal infection in this way increases with increasing gestational age, while more severe consequences of intrauterine infection occur if the primary infection occurs earlier in pregnancy. To detect active infection in the maternal organism, it is important to conduct systematic serologic testing of her serum revealing TORCH-infections.

With timely diagnosis of primary infection of a woman during pregnancy with *Toxoplasma gondii*, it is necessary to carry out prophylaxis of congenital toxoplasmosis in the fetus. Prophylactic treatment of the mother with antibacterial drugs significantly reduces the risk of congenital toxoplasmosis along with specific late complications in form of blindness, chorioretinitis, and neurocognitive disorders. The article presents a clinical case of toxoplasmosis in a newborn child and analyzes the stages of diagnosis of infection in the mother.

Key words: toxoplasmosis, newborn child, primary infection, clinical case.

Введение

Токсоплазмоз – паразитарное заболевание, вызываемое облигатным внутриклеточным простейшим *Toxoplasma gondii*. Основным хозяин токсоплазмы – представитель семейства кошачьих; человек является промежуточным хозяином для паразита. Выраженность клинических проявлений токсоплазмоза находится в тесной связи с состоянием иммунной системы пациента [1, 2, 3]. У иммунокомпетентных лиц заболевание, как правило, протекает бессимптомно и не оказывает особого влияния на качество

жизни. При наличии иммунного дисбаланса (иммунодефицита) инфекция сопровождается интоксикацией, лимфаденитом, гепатолиенальным синдромом, нарушениями функции центральной нервной системы, в ряде случаев может наблюдаться летальный исход [3].

Возбудитель токсоплазмоза *Toxoplasma gondii* относится к *Sporozoa*, классу *Coccidea*, отряду *Coccidiida*, семейству *Sarcocystidae*, роду *Toxoplasma*; вид – *Toxoplasma gondii*. Вследствие различий в вирулентности выделены основные (I, II, III) и атипичные штаммы возбудителя. На европейской территории наиболее распространены представители II типа *Toxoplasma*

gondii [3, 4]. Атипичные штаммы, распространенные преимущественно на территории Южной Америки, в последних исследованиях демонстрируют наибольшую генетическую изменчивость и вирулентность. *Toxoplasma gondii* существует в трех основных жизненных формах: тахизоиты, брадизоиты, спорозоиты [4, 5]. При употреблении плохо термически обработанного мяса или другой пищи, но загрязненной фекалиями кошек, внешняя стенка цисты, находившейся на продуктах, протеолизирована желудочным соком в пищеварительном канале. Высвободившиеся из цисты бради- и спорозоиты проникают в эпителий кишечника, после чего дифференцируются в быстро размножающиеся формы *Toxoplasma gondii* – тахизоиты. Последние способны проникать в любые ядросодержащие клетки организма человека, включая дендритные клетки, моноциты и нейтрофилы. С началом иммунного ответа хозяина тахизоиты утрачивают патогенные свойства и превращаются в медленно размножающиеся формы – брадизоиты. Последние формируют вокруг себя толстую стенку, образуя тканевую цисту, внутри которой тысячи брадизоитов. В иммунокомпетентном хозяине такие цисты остаются неактивными до появления у пациента иммунодефицитного состояния. Возможен также трансплантационный способ передачи возбудителя в случае, когда неиммунному реципиенту осуществлена пересадка донорских органов, содержащих цисты токсоплазм (вероятность заражения реципиента в данном случае оставляет до 90 %) [1, 2].

Представляет опасность врожденный токсоплазмоз, возникающий у ребенка вследствие трансплационной передачи возбудителя плоду от матери в случае ее первичного заражения паразитом во время беременности. При повторных беременностях такой способ передачи невозможен. Наиболее часто врожденный токсоплазмоз встречается на территории Южной Америки, Среднего Востока – около 3,0 случаев на 1000 новорожденных детей. Во время беременности инфицируется около 1 % беременных, которые в 30–40 % случаев передают инфекцию плоду.

Одним из свойств тахизоитов является способность проникать в миометрий и плаценту в случае первичного заражения женщины паразитом *Toxoplasma gondii* во время беременности. После гематогенного распространения возбудителя в ткани плода у последнего возникает воспаление в различных органах. Поскольку в разные сроки гестации в организме плода воспаление протекает по-разному (преимущественно выражен альтеративный компонент у эмбриона, и преобладание пролиферации у плода в раннем фетальном периоде), следовательно, исходы внутриутробной инфекции могут варьировать от его гибели до латентного течения инфекции у ребенка после рождения [6, 8].

Выраженность клиники внутриутробной инфекции у новорожденного зависит от срока заражения беременной. Так, несмотря на то, что при заражении матери в первом триместре беременности риск инфицирования плода минимальный (13–17%), тем не менее, при этом более, чем у половины из всех ин-

фицированных новорожденных (90 %) заболевание протекает тяжело и со специфическими осложнениями (гидроцефалия, внутримозговые кальцификаты, хориоретинит) [3]. В первый месяц жизни ребенка заболевание может протекать в манифестной и субклинической форме, формируя в дальнейшем латентное или хроническое течение. Для субклинической формы врожденного токсоплазмоза характерны рецидивы и обострения в пубертатном периоде [1, 8, 10, 11].

Для профилактики развития врожденного токсоплазмоза у детей целесообразно проводить диагностику данного заболевания у беременной женщины. Поскольку клинически токсоплазмоз чаще протекает стерто и без специфических симптомов, преимущественно для диагностики первичного заражения женщины *Toxoplasma gondii* во время беременности используются серологические методы с определением специфических иммуноглобулинов IgG и IgM. Серонегативные по антитоксоплазменным IgG женщины подвержены риску первичного заражения *T.gondii* во время настоящей беременности. IgG-антитела чаще являются показателями нестерильного иммунитета, нарастание их титра свидетельствует о реактивации процесса. При диагностике инфекции учитываются высокие титры антител и нарастание титра при повторных исследованиях с интервалом 2–4 недели. Данные о значимости положительных специфических иммуноглобулинов IgM противоречивы. Так, по мнению ряда российских авторов, специфические антитоксоплазменные IgM в сыворотке крови свидетельствует о недавно перенесенной инфекции либо до беременности, либо во время нее, и сохраняются, как правило, в течение 6-ти месяцев от начала заболевания. В то же время англоязычные авторы отмечают [6, 7], что в ряде случаев повышение специфических иммуноглобулинов IgM может говорить о давно перенесенной инфекции, поскольку они могут сохраняться в течение многих лет после перенесенной инфекции.

Согласно клиническим протоколам Министерства здравоохранения Республики Беларусь (МЗ РБ), проводится определение антител IgM, IgG к токсоплазме, цитомегаловирусу методом ИФА при 1-й явке; при отсутствии АТ – повторно в 18–20 недель.

Инвазивная пренатальная диагностика используется в случае обнаружения патологии плода, выявленной при проведении пренатальной ультразвуковой исследования, и в случае наличия у матери острой токсоплазменной инфекции во время беременности [7]. Несмотря на то, что обнаружение ДНК возбудителя в амниотической жидкости обладает специфичностью, метод проводится только в сроке после 18-й недели беременности, через четыре недели после предполагаемой даты инфицирования беременной женщины. Риск связанной с процедурой потери плода оценивается менее, чем в 0,1 %.

В случае подтверждения первичного заражения женщины *Toxoplasma gondii* во время настоящей беременности рекомендовано проведение профилак-

тики внутриутробного заражения плода с использованием антибактериальных препаратов: спирамицин, триметоприм – сульфаметоксазол [1, 8, 10]. По данным зарубежных исследований, наиболее эффективной является комбинация пириметамина, сульфаниламидов и фолиевой кислоты после 14 недель беременности вследствие опасности развития тератогенного эффекта.

Своевременное диагностирование первичного заражения женщины *Toxoplasma gondii* во время беременности важно для профилактики врожденного токсоплазмоза у плода с последующими ранними и поздними осложнениями инфекции [1, 8, 9].

Представляет интерес клинический случай субклинической формы врожденного токсоплазмоза у новорожденного мальчика В. Ребенок находился на стационарном лечении в педиатрическом отделении для недоношенных детей УЗ «Витебский областной детский клинический центр» в мае-июне 2024 года. На 10-й день жизни ребенок был переведен из УЗ «Витебский областной клинический родильный дом» в тяжелом состоянии с диагнозом: Респираторный дистресс-синдром (РДС) I типа. Церебральная депрессия новорожденного, острый период. Двусторонние субэпидимальные кисты (по данным ультразвукового исследования). Незрелый ребенок.

Мальчик от III беременности, III срочных родов оперативных в сроке 262 дня (37 недель и 3 дня). Исходы предыдущих беременностей без особенностей: 2019 год – срочные роды, 3200 г; 2021 год – срочные роды, 3280 г. Оба ребенка растут и развиваются соответственно возрасту. Настоящая беременность протекала на фоне акушерской и соматической патологии: в раннем сроке – острая респираторная инфекция без повышения температуры, с 25 недель – анемия легкой степени, в 27 недель – угроза преждевременных родов, в 29 недель – инфекция мочевыводящих путей, в сроке 33–34 недели – угроза преждевременных родов. В УЗ «ВОКРД» матери был выставлен акушерский диагноз: «Срочные оперативные роды III в 262 дня (37 недель и 3 дня). Центральное предлежание плаценты. Плацентарная недостаточность. Хроническая гипоксия плода». Анемия легкой степени. Пиелозектазия слева у плода». Масса ребенка при рождении составила 3650 г, длина 52 см, окружность головы 35 см, окружность груди 35 см, оценка состояния по шкале Апгар 5/6 баллов. Состояние при рождении тяжелое.

В роддоме ребенку были проведены реанимационные мероприятия в соответствии с протоколами Министерства здравоохранения Республики Беларусь (МЗ РБ) № 34: санация воздухопроводящих путей, желудка (аспира́т светлый), оксигенотерапия 30 % кислородом. Диагноз при рождении: РДС I типа. Умеренная асфиксия при рождении. Незрелый ребенок. Ранний неонатальный период протекал на фоне умеренной неврологической симптоматики: угнетения физиологических рефлексов, снижения мышечного тонуса. В период пребывания в УЗ «ВОКРД» ребенку выполнялось лабораторное и инструментальное обследова-

ние, при анализе которых наше внимание было сфокусировано на изменениях в общем анализе крови: анемия в первый день жизни (Hb 161/л), лимфоцитоз, нейтропения, моноцитоз. В биохимическом анализе крови обращало на себя внимание повышение СРБ до 9,6 мг/л на третий день жизни. Рентгенологическая картина органов грудной клетки при рождении соответствовала респираторному дистресс-синдрому I типа. Лечение мальчика проводилось в соответствии с клиническим протоколом МЗ РБ № 34 «Оказание медицинской помощи в неонатологии». Данных на предмет исследования сыворотки крови ребенка и матери, в том числе во время беременности, на предмет инфекций группы TORCH нет.

При поступлении в УЗ «ВОДКБ» состояние ребенка средней степени тяжести, сосет самостоятельно вяло, докармливается через зонд. Сатурация SpO₂ 95–96 %. Положение неполной флексии. Спонтанная двигательная активность снижена. Реакция на осмотр адекватная. Крик слабый. Головка конфигурирована, окружность 36 см. Большой родничок 1,5×1,5 см, на уровне костей черепа, не напряжен. Открывает глаза. Фотореакция «+», зрачки D=S. Мышечный тонус снижен, рефлексы новорожденного угнетены. Менингеальных знаков нет. Кожные покровы субиктеричные на бледно-розовом фоне, чистые. Видимые слизистые бледно-розовые, чистые, влажные. Тургор тканей удовлетворительный. Пупочная ранка сухая, чистая. В легких аускультативно пуэрильное дыхание, проводится симметрично по всем легочным полям, хрипов нет. ЧД – 50/мин. Тоны сердца ритмичные, неинтенсивный систолический шум по левому краю грудины. ЧСС – 140/мин. АД 73/40 (47) мм рт. ст. – правая рука. Пульсация на бедренных артериях определяется удовлетворительная. Живот мягкий, не вздут, безболезненный при пальпации. Перистальтика умеренная. Печень +2 см, селезенка не пальпируется. Мочится в подгузник. Половые органы сформированы по мужскому типу, правильно. Стула при осмотре не было.

Пациенту проведены лабораторные и инструментальные исследования. В общем анализе крови (ОАК) выявлен моноцитоз с на 10-й, 12-й и 13-й дни жизни (12, 14 и 12 % моноцитов соответственно). Биохимический анализ крови (БАК): снижение общего белка до 42 г/л, снижение мочевины до 1,2, прямой билирубин 10,2 мкмоль/л, повышение активности трансаминаз (АсАТ 54,5 Ед/л).

По данным проведенного при поступлении в стационар ультразвукового исследования головного мозга (ГМ) выявлены диффузные изменения вещества ГМ. Двухсторонние СЭК в стадии образования псевдокист в перивентрикулярных областях, по ходу сосудов определяются гиперэхогенные включения (кальцинаты?). По данным УЗИ органов брюшной полости выявлено увеличение печени. Диффузные изменения паренхимы почек. Пиелозектазия слева.

Мальчику проведено исследование – компьютерная томография головного мозга, по результатам которой, были выявлены линейные зоны уплотнения веще-

ства головного мозга обоих полушарий (последствия внутриутробной инфекции?). КТ – патологии шейного отдела позвоночника не выявлено. На серии компьютерных томограмм определялись гиперденсивные участки, точечные кальцинаты, линейно расположенные, перивентрикулярно телам желудочков, протяженностью до 35 мм.

Ребенку проведена консультация специалиста врача-офтальмолога, по заключению которого патологии не обнаружено, состояние соответствует возрастной норме.

При дополнительном сборе анамнеза жизни выяснилось, что мать во время беременности ухаживала за домашней кошкой, факт употребления сырого или плохо прожаренного мяса отрицала. На основе грамотной оценки клинического состояния ребенка и инструментальных данных (КТ и УЗИ головного мозга – наличие кальцинатов, расположенных линейно и перивентрикулярно), моноцитоза в ОАК, изменений БАК ребенок был подвергнут прицельной диагностике на предмет обнаружения TORCH инфекций и исключения врожденного токсоплазмоза.

На 13-й день жизни мальчику было проведено исследование сыворотки крови методом иммуноферментного анализа на инфекции группы TORCH, и получены результаты: цитомегаловирус: IgM отр., IgG отр., вирус простого герпеса: не обнаружено; токсоплазма: IgM отр., IgG полож. 328,6 МЕ/л; вирус краснухи: не обнаружено. На 15-й день жизни ребенка проведено исследование крови методом полимеразной цепной реакции (ПЦР), полученные результаты: ДНК ЦМВ, ДНК герпеса 1,2 типов, ДНК токсоплазмы гонди, ДНК хламидии, ДНК уреоплазм, ДНК микоплазм – не обнаружено. Результаты ПЦР ликвора: ДНК ЦМВ, ДНК герпеса 1,2 т, ДНК токсоплазмы гонди, ДНК хламидии, ДНК уреоплазм, ДНК микоплазм – не обнаружено. По результатам исследования спинномозговой жидкости значимых отклонений не выявлено.

По результатам повторного парного серологического исследования сыворотки крови, проведенного через две недели (в возрасте ребенка один месяц), в отношении *Toxoplasma gondii* выявлено повышение у ребенка и у матери специфических IgG до 680 МЕ/л. Ребенок дважды консультирован врачом инфекционистом.

В результате проведенных лабораторных и инструментальных исследований мальчику выставлен диагноз: Врожденный токсоплазмоз, субклиническая форма. Ребенку назначена этиотропная терапия ко-тримаксозолом 10 мг/кг/сут 2 приема по триметоприму (длительно), совместно с фолиевой кислотой, рекомендован осмотр окулиста в возрасте 3 месяцев, контроль ИФА IgG токсоплазмоз, биохимического анализа крови.

На фоне проводимого лечения удалось добиться улучшения и стабилизации клинической картины заболевания: улучшения показателей неврологического статуса, показатели ОАК и БАК в пределах возрастной нормы, у ребенка имела место адекватная прибавка массы тела.

Мальчик был выписан домой через 3 недели пребывания в стационаре в стабильном удовлетворительном состоянии. Энтерально назначенный объем питания усваивал в полном объеме. Спонтанная двигательная активность достаточная. Окружность головы +2 см. Большой родничок 1×1 см, выполнен на уровне костей черепа, не напряжен. Глазные щели, зрачки симметричные. Взгляд фиксирует, прослеживает. Мышечный тонус дистоничный – гипертонус в дистальных сгибателях. Рефлекторная активность достаточная. Кожа чистая, бледно-розового цвета. Слизистые бледно-розовые, чистые, влажные. Отеков нет. Дыхание ровное, через нос свободное. В легких аускультативно пуэрильное дыхание, проводится симметрично над всей поверхностью легких, хрипов нет, ЧД – 44 в минуту. Тоны сердца ритмичные, мягкий систолический шум по левому краю грудины. ЧСС – 132 в минуту. Живот мягкий, не вздут, безболезненный, доступен глубокой пальпации во всех отделах. Перистальтика выслушивается, умеренная. Печень +1,5 см, селезенка не пальпируется. Стул желтый, кашицеобразный, регулярный. Мочится в подгузник, диурез достаточный.

В настоящее время ребенок продолжает находиться на динамическом наблюдении. За период наблюдения с момента выписки из стационара повторной госпитализации не потребовалось.

При анализе клинического случая субклинической формы врожденного токсоплазмоза у мальчика В. было установлено, что причиной тяжелого состояния новорожденного при рождении, наличия у него патологии нервной системы в виде кальцинатов в головном мозге стало инфицирование его *Toxoplasma gondii* трансплацентарным путем.

При своевременном проведении серологического исследования на предмет первичного заражения матерью *Toxoplasma gondii* при беременности необходимо проводить профилактику внутриутробного заражения плода.

Список литературы

1. Карпов, И.А. Токсоплазмоз: учеб.-метод. пособие/И.А. Карпов, Д.Е. Данилов, М.А. Иванова. – Минск: БГМУ, 2007. – 18 с.
2. Клинические и морфологические особенности пороков развития у детей с врожденными цитомегаловирусной и токсоплазменной инфекциями/Л.Ю. Барычева [и др.]// Российский вестник перинатологии и педиатрии. – 2015. – Т. 60, No 3. – С. 50-57.
3. Cloherty and Stark's Manual of Neonatal Care/ed.: A.R. Hansen [et al.]. – 8-th ed. – London: Wolters Kluwer, 2016. – 1124 p.
4. Edwards, J. F. *Toxoplasma gondii* abortion storm in sheep on a Texas farm and isolation of mouse virulent atypical genotype T. gondii from an aborted lamb from a chronically infected ewe/J. F. Edwards, J. P. Dubey//Vet Parasitol. – 2013. – Vol. 192, № 1-3. – P. 129-136.
5. Coster, L.O. Parasitic infections in solid organ trans-plant recipients/L.O. Coster//Infect Dis Clin North Am. – 2013. –

Vol. 27, № 2. – P. 395-427.

6. Toxoplasma gondii primary infection in renal transplant recipients: two case reports and literature review / M.N. Martina [et al.] // Transpl Int. – 2011. – Vol. 24, № 1. – P. 6-12.
7. Toxoplasmosis Study Group. Unrecognized ingestion of Toxoplasma gondii oocysts leads to congenital toxoplasmosis and causes epidemics in North America / K. Boyer [et al.] // Clin Infect Dis. – 2011. – Vol. 53, № 11. – P. 1081-1089. – doi: 10.1093 / cid / cir667.
8. Никитина, Е. В. Токсоплазмоз и беременность / Е. В. Никитина, Е. С. Гомон, М. А. Иванова // Охрана материнства и детства. – 2014. – № 2 (24). – С. 75-79.
9. Genetic analyses of atypical Toxoplasma gondii strains reveal a fourth clonal lineage in North America / A. Khan [et al.] // Int J Parasitol. – 2011. – Vol. 41, № 6. – P. 645-655.
10. Орехов, К. В. Особенности врожденного токсоплазмоза у детей первого года жизни / К. В. Орехов, Л. Ю. Барычева // Сибирский медицинский журнал. – 2004. – № 1. – С. 63-65.2
11. Рымаренко, Н. В. Врожденный токсоплазмоз при многоплодной беременности – факторы риска при вертикальной трансмиссии / Н. В. Рымаренко, Ю. В. Вяльцева // Вопросы практической педиатрии. – 2019. – № 1. – С. 51-56.

Поступила: 22. 04. 2025 г.

Принята в печать: 21. 05. 2025 г.

СЛУЧАЙ ИЗ ПРАКТИКИ

СТРУМА ЯИЧНИКА С ПЕРИТОНЕАЛЬНЫМ СТРУМОЗОМ КАК ИНТРАОПЕРАЦИОННАЯ НАХОДКА ПРИ КЕСАРЕВОМ СЕЧЕНИИ: ОПИСАНИЕ КЛИНИЧЕСКОГО СЛУЧАЯ**Е.П. Ганчар¹, В.Л. Зверко², Е.А. Новосад², С.Н. Кутас²**¹Гродненский государственный медицинский университет²Гродненский областной клинический перинатальный центр**Реферат**

В представленной работе описан клинический случай 40-летней пациентки с редкой формой злокачественной струмы яичника, осложненной перитонеальным струмозом, диагностированной интраоперационно во время планового кесарева сечения. Морфологическая верификация новообразования потребовала проведения серии гистологических и иммуногистохимических исследований. В рамках комплексного хирургического лечения последовательно выполнены следующие вмешательства: левосторонняя тубэктомия, правосторонняя аднексэктомия, резекция левого яичника, радикальная оментэктомия, иссечение опухолевых образований брюшной полости и малого таза, а также удаление клетчатки передней поверхности шеи. Особый научный интерес представляет динамическое наблюдение в течение 4 лет, демонстрирующее отсутствие признаков прогрессирования заболевания, несмотря на отказ пациентки от рекомендованной тиреоидэктомии. Данное наблюдение подчеркивает диагностические сложности дифференциации доброкачественных и злокачественных форм струмы яичника, важность интраоперационной ревизии во время операции кесарева сечения, междисциплинарного подхода и длительного наблюдения.

Ключевые слова: струма яичника, перитонеальный струмоз, кесарево сечение.

OVARIAN STRUMA WITH PERITONEAL STRUMOSIS AS AN INTRAOPERATIVE FINDING DURING CESAREAN SECTION: DESCRIPTION OF A CLINICAL CASE**E.P. Ganchar¹, V.L. Zverko², E.A. Novosad², S.N. Kutas²**¹Grodno State Medical University²Grodno Regional Clinical Perinatal Center**Abstract**

The presented work describes a clinical case of a 40-year-old patient with a rare form of malignant struma of the ovary complicated by peritoneal strumosis, diagnosed intraoperatively during elective cesarean section. Morphologic verification of the neoplasm required a series of histologic and immunohistochemical studies. As part of complex surgical treatment, the following interventions were performed sequentially: left-sided tubectomy, right-sided adnexectomy, resection of the left ovary, radical omentectomy, excision of tumor masses of the abdominal cavity and small pelvis, as well as removal of the anterior surface of the neck. Of particular scientific interest is the dynamic follow-up for 4 years, demonstrating the absence of signs of disease progression despite the patient's refusal of the recommended thyroidectomy. This observation emphasizes the diagnostic difficulties in differentiating benign and malignant forms of ovarian struma, the importance of intraoperative revision during cesarean section, multidisciplinary approach, and long-term follow-up.

Key words: ovarian struma, peritoneal strumosis, cesarean section.

Введение

Интраоперационные находки при абдоминальном родоразрешении представляют значительный научно-практический интерес в современной оперативной гинекологии и акушерстве. Особую клиническую ценность имеют случаи случайного выявления редких нозологических форм, требующих пересмотра стандартных хирургических подходов. К числу таких патологий относится струма яичника (*struma ovarii*) – высокодифференцированная монофолликулярная

тератома, гистогенетически происходящая из тиреоидного эпителия, а также ее крайне редкое осложнение – перитонеальный струмоз (*peritoneal strumosis*), характеризующийся доброкачественной диссеминацией функционально активной тиреоидной ткани по серозным покровам. Струма яичника, впервые описана Von Kalden в 1895 году, данное новообразование имеет эмбриональное происхождение и развивается из одного или нескольких зародышевых листков (мезо-, эндо- и эктодермы) [1]. Струма яичника (*struma ovarii*) – это монофолликулярная тератома, состоящая

преимущественно (>50 %) из тиреоидной ткани [2]. Ее происхождение, как и других тератом, связано с нарушением эмбриогенеза, но точные этиологические факторы до конца не изучены [3].

Основные теории возникновения:

1. Дизонтогенетическая теория (теория герминогенного происхождения).

Согласно данной теории, струма яичника развивается из плюрипотентных герминогенных клеток, которые в процессе эмбриогенеза мигрируют в гонады и могут дифференцироваться в ткани различных зародышевых листков. В случае струмы происходит преимущественная пролиферация тиреоидного эпителия, что объясняет наличие в опухоли фолликулярных структур, аналогичных ткани щитовидной железы. Описаны случаи функционально активной струмы с развитием тиреотоксикоза, что доказывает гистологическую и функциональную схожесть с нормальной щитовидной железой [4].

2. Метастатическая теория.

Альтернативная гипотеза предполагает, что тиреоидная ткань в яичнике образуется в результате метастазии целомического эпителия (мезотелия), покрывающего яичник. Под влиянием гормональных или воспалительных стимулов эпителиальные клетки могут трансформироваться в тиреоидные фолликулы. Возможна трансформация под влиянием: гормонов (тиреотропного гормона (ТТГ), хорионического гормона человека (ХГЧ)) – объясняет случаи роста струмы при беременности, аутоиммунных процессов (аналогично болезни Грейвса) [5].

3. Генетические мутации.

В ряде случаев струма яичника ассоциирована с соматическими мутациями, характерными для опухолей щитовидной железы (например, в генах BRAF V600E, RAS, RET/PTC). Это указывает на возможное клональное происхождение тиреоидного компонента. При папиллярном раке в струме яичника выявляются те же мутации, что и в первичном раке щитовидной железы. Описаны ассоциации с синдромами (Пейтца-Егерса, дермоидными кистами), что может указывать на общие генетические механизмы [6, 7].

Перитонеальный струмоз (*strumosis peritonei*) – редкое состояние, характеризующееся имплантацией и пролиферацией тиреоидной ткани по брюшине [8, 9]. Его развитие связано с диссеминацией клеток струмы яичника, однако точные механизмы остаются предметом дискуссий.

Основные этиологические факторы:

1. Ятрогенная диссеминация (наиболее вероятная причина).

Во время хирургических вмешательств (особенно при разрыве капсулы струмы яичника): операции по поводу кист яичников (цистэктомия), кесарево сечение.

2. Спонтанная имплантация.

Миграция тиреоидных клеток через физиологические микроразрывы капсулы струмы. Лимфоген-

ный путь, аутоотрансплантация при сопутствующем эндометриозе.

3. Метастатическая теория.

Трансформация плевроперитонеальных клеток в тиреоидную ткань под действием: локальных гормональных факторов (ТТГ, инсулиноподобный фактор роста-1 (ИФР-1)), генетических мутаций.

Учитывая исключительную редкость данной патологии, представляется целесообразным рассмотреть отдельный клинический случай струмоза яичника, обнаруженный во время операции кесарева сечения. Практическая значимость данного клинического наблюдения заключается в демонстрации интраоперационной диагностики редких овариальных образований, разработке оптимальной стратегии хирургического ведения с учетом статуса пациентки.

Цель исследования

Описать клинический случай интраоперационной диагностики струмы яичника с перитонеальным струмозом во время кесарева сечения, проанализировать тактику ведения и послеоперационную стратегию для минимизации риска осложнений и рецидива.

Описание клинического случая

Пациентка В., 40 лет.

Образование – высшее, главный бухгалтер.

Рост – 160 см, масса – 66 кг, ИМТ – 25,78 кг/м².

Прибавка массы тела за беременность – 14 кг.

Госпитализирована в УЗ «Гродненский областной клинический перинатальный центр» 18.01.2021 г. с диагнозом: О34.2. Послеоперационный рубец матки, требующий предоставления медицинской помощи матери. Беременность 273 дня. Отягощенный акушерско-гинекологический анамнез (дважды оперированная матка). Резус-отрицательная принадлежность крови матери. Изосенсибилизация по АВО системе. Субклинический гипертиреоз. Нефроптоз 1 степени справа.

Акушерский анамнез: беременность – 4, роды – 4.

1 – 2001 г. – срочные роды через естественные родовые пути (вес плода – 3 200 г).

2 – 2008 г. – срочные роды, кесарево сечение по поводу разгибательного предлежания плода (вес плода – 3 150 г).

3 – 2014 г. – срочные роды, кесарево сечение в связи с несостоятельностью рубца на матке (вес плода – 3 120 г).

4 – 2021 г. – настоящая беременность.

Гинекологический анамнез: 2005 г. – лапароскопия, цистэктомия справа (выписной эпикриз с результатом гистологического исследования удаленной кисты яичника у пациентки отсутствует).

2014 г. – лапароскопия, цистэктомия справа во время беременности в сроке 16 недель (результат гистологического исследования – зрелая тератома (струма) правого яичника).

В ходе настоящей беременности у пациентки была диагностирована анемия легкой степени тяжести, в связи с чем проводилась соответствующая антианемическая терапия. По данным ультразвуковых исследований (УЗИ), проведенных в скрининговые сроки, патологии со стороны придатков выявлено не было.

При лабораторном контроле тиреоидной панели во II триместре беременности выявлено снижение ТТГ – 0,01 мкМЕ/мл (норма 0,2–3,0), показатели: свободный Т4 – 18,5 (норма 9,5 до 18,3) пмоль/л, анти-ТПО – 1,7 Ед/л (норма до 5,6) – в пределах нормы. УЗИ щитовидной железы: патологии не выявлено. Консультирована эндокринологом, выставлен диагноз: субклинический гипертиреоз.

19.01.2021 г. у пациентки развилась регулярная родовая деятельность. Выставлен диагноз: О82.1. 1 период 4 срочных родов в головном предлежании в сроке беременности 274 дня. Отягощенный акушерско-гинекологический анамнез (дважды оперированная матка). Резус-отрицательная принадлежность крови матери. Изосенсибилизация по ABO системе. Субклинический тиреотоксикоз.

Выполнена лапаротомия по Пфанненштилю с иссечением рубца на коже. Послойно вскрыта брюшная полость. К ране предлежит беременная матка. Брюшина пузырно-маточной складки рассечена и смещена книзу. В области нижнего сегмента матки сделан поперечный разрез, извлечен ребенок мужского пола, доношенный, без видимых уродств, массой тела – 3550 г, длиной 54 см. Оценка по шкале Апгар 8/9 баллов. С однократным тугим обвитием вокруг шеи. Околоплодные воды светлые, прозрачные. Послед удален потягиванием за пуповину. Разрез на матке ушит двухрядным непрерывным швом с использованием нитей «Викрол». Выполнена перитонизация за счет пузырно-маточной складки. Осмотрены придатки с обеих сторон: справа ближе к углу матки визуализируется многокамерное образование размерами 4,5×4×3 см плотной консистенции, интимно спаено с перешейком правой маточной трубы (рис. 1).

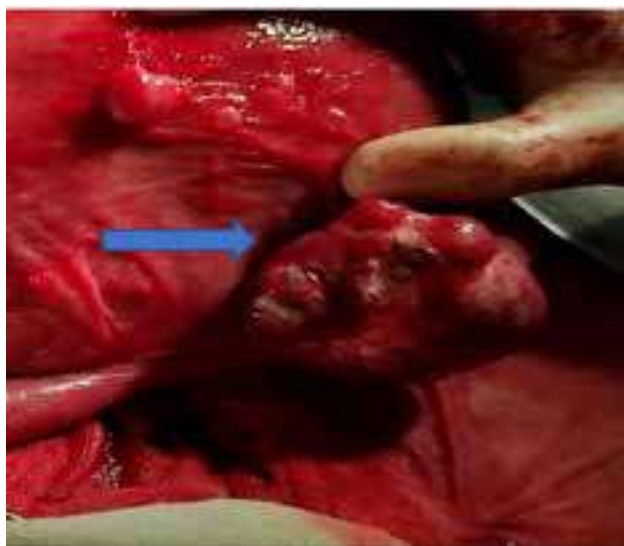


Рисунок 1. Правый яичник

Правая маточная труба расширена, отечна, в диаметре до 1,5 см, спаяна с правым ребром матки на всем протяжении. Ампулярный отдел правой маточной трубы булавовидно расширен за счет образования 5×6×5 см, плотной консистенции. Слева яичник размерами 2×4×2 см, не изменен. Левая маточная труба расширена, отечна на всем протяжении до 4 см, спаяна с левым ребром матки. Ампулярный отдел левой маточной трубы булавовидно расширен за счет образования 5×4×3,5 см, плотной консистенции (рис. 2, 3).



Рисунок 2. Булавовидные расширения ампулярных отделов маточных труб



Рисунок 3. Фимбриальный отдел правой маточной трубы

При осмотре по передней и задней стенке матки обнаружено четыре субсерозных миоматозных узла размерами 2×3 см, 1,5×1,5 см, 2×1,5 см, 1×1 см. На большом сальнике имеются три округлых, плотных опухолевидных образования размерами: 4×2,5×2,5 см и 2 и 1,5 см в диаметре (рис. 4).

На жировых привесках сигмовидной кишки имеются семь округлых плотных образований диаметром 1 см.

Интраоперационно созван консилиум в составе заместителя главного врача по медицинской части, доцентов кафедры акушерства и гинекологии УО «Гродненский государственный медицинский университет», заведующего отделением патологии беременности. Решение консилиума: выполнить консерватив-

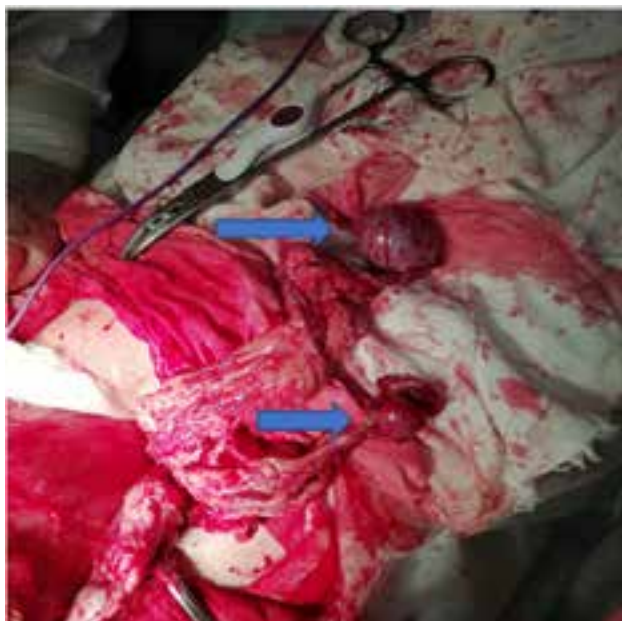


Рисунок 4. Опухоли большого сальника

ную миомэктомию, правостороннюю аднексэктомию, левостороннюю тубэктомию, резекцию сальника, удаление образований на жировых привесках сигмовидной кишки. О расширении объема оперативного вмешательства решить после получения результатов экспресс-биопсии. Произведено удаление миоматозных узлов. При помощи аппарата Лигашур выполнена правосторонняя аднексэктомия, левосторонняя тубэктомия, резекция большого сальника, удалены образования на жировых привесках сигмовидной кишки (рис. 5–7).



Рисунок 5. Удаленная правая маточная труба



Рисунок 6. Удаленная левая маточная труба



Рисунок 7. Удаленный правый яичник

При ревизии органов брюшной полости: печень не увеличена, край ровный. Селезенка не увеличена, край ровный. Парааортальные узлы не пальпируются.

Получен результат экспресс-биопсии: опухолевые узлы имеют строение щитовидной железы по типу струмы яичника. Объем хирургического лечения был оставлен без изменений. Кровопотеря в ходе операции составила 800 мл. Моча по катетеру Фолея светлая – 100 мл. Послеоперационный период протекал без осложнений.

Получен окончательный результат патогистологического ответа. Макроскопическое описание (№ 2021): 1 – узловое образование 4,5×4×3 см представлено множественными кистозными полостями диаметром 0,5–1 см, соединенные перемычками. Микроскопическое заключение: опухолевый узел имеет вид злокачественной струмы яичника.

Макроскопическое описание (№ 2090): маточная труба длиной 14 см, диаметром 2–4 см, на разрезе – кистозно расширена. Труба отека, в одном из концов представлена узловым образованием 5×4×3,5 см, розового цвета, мягкой консистенции. Микроскопическое заключение: маточная труба с атрофией и склерозом сосочков, очаговой пролиферацией эпителия. Опухолевый узел имеет строение зрелой ткани щитовидной железы с наличием признаков инвазии, что свидетельствует о развитии злокачественной струмы яичника.

Макроскопическое описание (№ 2646):

1 – фрагмент большого сальника 6×3×4 см с узловым образованием 4×2,5×2,5 см, на разрезе серо-розового цвета, мягкой консистенции;

2 – фрагмент большого сальника 2,5×3 см и два узловых образования диаметром 2 и 1,5 см плотно-эластической консистенции.

Микроскопическое заключение: опухолевые узлы имеют структуру злокачественной струмы яични-

ка с наличием участков папиллярного и фолликулярного строения.

Макроскопическое описание (№ 2628): семь образований 1 см в диаметре. Микроскопическое заключение: опухолевые узлы имеют строение злокачественной струмы яичника.

На 5-е сутки после родов пациентка осмотрена консилиумом в онкодиспансерном отделении УЗ «Гродненская университетская клиника» (УЗ «ГУК»), выставлен диагноз: C56.9. Злокачественное новообразование яичника (струма). T3NxMx. 3 клиническая стадия, состояние после нерадикального хирургического лечения 19.01.2021 г. Состояние после оперативного родоразрешения (19.01.2021).

Выполнена эзофагогастродуоденоскопия (03.02.2021 г.): пищевод свободно проходим. Слизистая розовая. Кардия смыкается. В просвете желудка умеренное количество слизи. Складки обычные. Перистальтика активная, прослеживается во всех отделах. Слизистая умеренно диффузно гиперемирована. Привратник свободно проходим. Луковица двенадцатиперстной кишки не деформирована. Слизистая ее розовая. Постбульбарные отделы не изменены. Заключение: хронический гастрит.

03.02.2021 г. проведена нативная компьютерная томография (КТ) органов грудной клетки, органов брюшной полости и с внутривенным контрастированием. В обоих легких определяются множественные узелки: мах в правом легком субплеврально в S2 сегменте мах до 8 мм, в левом легком в S1/2 сегменте до 6 мм. Трахея и крупные бронхи без видимых сужений. Корни легких не расширены. Увеличенных внутригрудных лимфоузлов не выявлено. Свободная жидкость в плевральных полостях не определяется. Верхне-нижний размер правой доли печени по средне-ключичной линии до 123 мм, имеет четкие ровные контуры, в S8 сегменте определяется округлое образование 15×18 мм, с ровными четкими контурами, изоденсивное с гиподенсивным ободком при нативном исследовании, гиперваскулярное в артериальную фазу с наличием гиподенсивного центрального очага, отмечается быстрое «вымывание» контраста в венозную фазу, судить о характере образования затруднительно. На уровне серповидной связки определяется гиподенсивный участок 12×14 мм – типичный участок фокального стеатоза. Субкапсулярно в S4 сегменте определяется гиподенсивный очаг с нечеткими контурами размерами до 11×13 мм. Желчный пузырь с однородным жидкостным содержимым, стенка не утолщена, рентгенопозитивных конкрементов не выявлено. Поджелудочная железа: головка – 20 мм, тело – 22 мм, хвост – 28 мм, правильного положения и формы, структура дольчатая, контуры четкие, обычного характера контрастирования. Панкреатический проток без признаков обструкции, не расширен. Парапанкреатическая клетчатка не изменена. Селезенка обычной формы – 39×98 мм, контуры ровные, четкие, структура и плотность паренхимы не изменена, обычного характера контрастирования. У верхнего и нижнего полюсов се-

лезенки имеются дополнительные образования с четкими контурами, округлой формы до 9 мм сечением, по плотности аналогичные плотности селезенки – дополнительные дольки селезенки. Надпочечники обычной формы и размеров, однородной структуры. Почки приблизительно равновелики, паренхима однородной структуры. Чашечно-лоханочная система обеих почек не расширена, конкременты не обнаружены. Паранефральная клетчатка – без особенностей. На видимом уровне сканирования в подвздошной области слева определяются гиповаскулярные узлы 12 и 18 мм сечением, аналогично кпереди от слепой кишки определяется гиповаскулярный узел 10 мм сечением – метастаз? На краеобразующих сканах определяется увеличенная матка: ширина 110 мм, толщина 58 мм. Мезентериальная клетчатка несколько тягистая, на этом фоне определяются лимфоузлы по ходу сосудов брыжейки мах до 5 мм. Свободная жидкость в брюшной полости не определяется. В венозную фазу определяется центральный дефект контрастирования в правой яичниковой вене справа протяженностью 107 мм на видимом уровне сканирования – тромб? В теле L1 позвонка определяется очаг остеосклероза до 12 мм без нарушения целостности кортикальной пластинки. В костях на уровне исследования дегенеративные изменения.

Заключение: КТ-картина множественных субплевральных узелков в обоих легких. Рекомендован контроль в динамике.

16.05.2021 г. пациентка консультирована в ГУ «Республиканский научно-практический центр онкологии и медицинской радиологии им. Н.Н. Александрова» (ГУ «РНПЦ ОМР им. Н.Н. Александрова»). Консилиумом принято решение о необходимости ревизии органов брюшной полости и малого таза. 17.05.2021 г. выполнена резекция левого яичника, оментэктомия, удаление опухолей брюшной полости и таза.

19.05.2021 г. в ГУ «РНПЦ ОМР им. Н.Н. Александрова» проведено гистологическое исследование стекол-препаратов, полученных в результате хирургического лечения (19.01.2021 г., 17.05.2021 г.). №24658-70721 – опухоль яичника; №21211 – опухолевые узлы маточных труб, №20901 – опухолевые узлы брыжейки, №2646 – опухолевые узлы сальника, №2628 – фиброзные узлы. Морфологическая картина щитовидной железы солидно-фолликулярного строения, с участками аденоматозной пролиферации. Кариологические признаки папиллярного рака отсутствуют. Сосудистая инвазия, которая является достоверным признаком фолликулярного рака – не определяется. Иммуногистохимическое исследование: TTF1+, Thyrog1cb, Synap-, Chrom-, CDx2, Ki67 около 2%.

Заключение: описанные морфологические признаки с учетом иммунофенотипа, распространенности процесса соответствуют струме яичника с перитонеальным струмозом (в соответствии с международной классификацией опухолей женской половой системы ВОЗ 2020 г.). Рекомендовано клиническое дообследование щитовидной железы, консультация

в Республиканском центре опухолей щитовидной железы.

Выставлен диагноз: D27.9. Доброкачественное заболевание яичника. Струма яичника. Перитонеальный струмоз. Состояние после кесарева сечения (19.01.2021), правосторонней аднексэктомии, левосторонней тубэктомии (19.01.2021), резекции левого яичника, оментэктомии, удаления опухолей брюшной полости и таза (17.05.2021).

26.07.2021 г. в ГУ «РНПЦ ОМР им. Н.Н. Александрова» проведен пересмотр стекол-препаратов пациентки с учетом четырех оперативных вмешательств в анамнезе и клинического течения заболевания. За 2005 г. (цистэктомия правого яичника) стекла не представлены. За 2014 г. (цистэктомия правого яичника) имеются микропрепараты неудовлетворительного качества, парафиновые блоки не представлены. За 2021 г. пересмотрено 59 стекол с окраской гематоксилином и эозином, 4 стекла с иммуно-гистохимическим исследованием, 50 кусочков. Морфологическое заключение №105/21 пересмотр: рецидив/ прогрессирование злокачественной монодермальной тератомы («зоба») яичника, фолликулярный рак брюшной полости.

УЗИ щитовидной железы (26.07.2021 г.): патогистологических изменений щитовидной железы не выявлено. Гиперплазия верхнеаремных лимфоузлов с обеих сторон. Кисты мягких тканей шеи.

Пациентке рекомендована тотальная тиреоидэктомия с последующим проведением радиойодтерапии, удаление клетчатки передней поверхности шеи. Пациентка категорически отказалась от тотальной тиреоидэктомии.

29.07.2021 г. выполнена хирургическая операция: удаление клетчатки передней поверхности шеи.

Гистологическое исследование №8442/21:

1 – морфологическая картина представлена фиброзно-жировой тканью с элементами поперечно-полосатой мускулатуры с мелкими узлами без признаков опухолевого роста, обычного строения;

2 – лимфоузел без особенностей.

Заключительный диагноз: C73.

Струма яичника (злокачественная). Перитонеальный струмоз. Состояние после кесарева сечения (19.01.2021), левосторонней тубэктомии, правосторонней аднексэктомии (19.01.2021), резекции левого яичника, оментэктомии, удаления опухолей брюшной полости и таза (19.05.2021), удаления клетчатки передней поверхности шеи (29.07.2021). 2 клиническая группа.

Рекомендовано наблюдение у врача-онколога, врача-эндокринолога по месту жительства, при согласии на тиреоидэктомию – госпитализация в ГУ «РНПЦ ОМР им. Н.Н. Александрова».

30.03.2022 г. проведено нативное КТ-исследование органов грудной клетки, органов брюшной полости и с внутривенным контрастированием. Сравнение с КТ-исследованием от 03.02.2021 г.

В обоих легких единичные узелки: в правом легком субплеврально в S2 сегменте до 8 мм и в левом легком в S1/2 сегменте до 6 мм. Трахея и крупные

бронхи без видимых сужений. Корни легких не расширены. Увеличенных внутригрудных лимфоузлов не выявлено. Свободная жидкость в плевральных полостях не определяется. Верхне-нижний размер правой доли печени по средне-ключичной линии до 121 мм (ранее 123 мм), имеет четкие ровные контуры, ранее имевшееся образование в S8 сегменте четко не определяется, без динамики в S4 сегменте гиподенсивный очаг с нечеткими контурами размерами до 11×13 мм – участок локального гепатоза. Желчный пузырь с однородным жидкостным содержимым, стенка не утолщена, рентгенопозитивных конкрементов не выявлено. Поджелудочная железа, селезенка и ее дополнительные доли – без динамики. Надпочечники и почки – без динамики. Чашечно-лоханочная система обеих почек не расширена, конкременты не обнаружены. Паранефральная клетчатка – без особенностей. Ранее определяемые в подвздошной области слева гиперваскулярные узлы и впереди от слепой кишки четко не определяются. Матка: ширина 74 мм, толщина 53 мм, длина 108 мм. Правый яичник не дифференцируется – удален, левый 29×36 мм. Свободная жидкость в брюшной полости и малом тазу – не определяется. В костях на уровне исследования дегенеративные изменения.

Заключение: При сравнении с данными предыдущего КТ-исследования от 03.02.2021 г. без динамики единичные узелки в обоих легких, очаг в S8 сегменте печени не определяется, гиперваскулярные узлы в подвздошной области слева и впереди от слепой кишки не определяются.

Консультирована 21.04. 2022 г. в ГУ «РНПЦ ОМР им. Н.Н. Александрова». Диагноз: C73. Струма яичника (злокачественная). Перитонеальный струмоз. Состояние после кесарева сечения (19.01.2021), левосторонней тубэктомии, правосторонней аднексэктомии (19.01.2021), резекции левого яичника, оментэктомии, удаления опухолей брюшной полости и таза (19.05.2021), удаления клетчатки передней поверхности шеи (29.07.2021).

Клинико-лабораторные данные в пределах нормы: СА-125: 13,76 Ед/мл (норма до 35 Ед/мл). НСЕ: 11,79 нг/мл (норма до 16,3 нг/мл). АФП: 2,04 нг/мл (норма до 7,0 нг/мл). β-ХЧ: 0,726 мМЕ/мл (норма пременопауза до 5,3 мМЕ/мл). НЕ-4: 47,84 пмоль/л (норма до 76,2 пмоль/л). Индекс ROMA 6,72% (норма пременопауза менее 11,4%). ТТГ – 0,3 мкМЕ/мл (норма 0,2–3,0), свободный Т4 – 16,5 (норма 9,5 до 18,3) пмоль/л, анти-ТПО – 1,7 Ед/л (норма до 5,6) – в пределах нормы.

Пациентка наблюдается в онкодиспансерном отделении УЗ «ГУК» в течение 4 лет. Ежегодно проводится рентгенография органов грудной клетки, УЗИ щитовидной железы, УЗИ брюшной полости – патологии не выявлено, контроль уровня ТТГ, Т3, Т4, анти-ТПО, СА-125 – показатели в пределах нормы.

17.01.2025 г. при плановом осмотре в онкодиспансерном отделении УЗ «ГУК» пациентка предъявила жалобы на эпизоды приливов, возникающие 5–7 раз в день. Диагноз: C73. Струма яичника (злокачественная).

Перитонеальный струмоз. Состояние после кесарева сечения (19.01.2021), правосторонней аднексэктомии, левосторонней тубэктомии (19.01.2021), резекции левого яичника, оментэктомии, удаления опухолей брюшной полости и таза (19.05.2021), удаления клетчатки передней поверхности шеи (29.07.2021). 2 клиническая группа. Перименопауза.

Рекомендации: коррекция образа жизни, сбалансированное питание, нормализация режима сна и отдыха; Клималанин по 1 таблетке 2 раза в сутки 3 месяца; явка в онкодиспансерное отделение УЗ «ГУК» через 1 год.

Обсуждение

Согласно эпидемиологическим данным, струма яичника встречается редко – в 2,7 % случаев среди всех тератом яичников, которые, в свою очередь, составляют 10–12 % от общего числа опухолей яичников. По данным литературы, вероятность малигнизации оценивается в пределах от 5 до 20 % [10]. Чаще всего заболевание диагностируется у женщин в возрасте 40–45 лет. Клинически доброкачественные формы струмы яичника не отличаются от других доброкачественных опухолей, а наличие тиреоидной ткани подтверждается только при гистологическом исследовании. Злокачественные варианты (5–20 % случаев) могут проявляться симптомами, сходными с серозным раком яичников: заболевание длительное время протекает бессимптомно, а затем возникают неспецифические проявления – увеличение объема живота, асцит, боли в тазу. Тиреотоксикоз встречается редко, в отдельных случаях наблюдается синдром Мейгса (асцит, гидроторакс и опухоль яичника). Гипертиреоз фиксируется у 5–8 % пациенток, при этом отмечается пониженный уровень ТТГ, повышенные Т3 и Т4, нормальный объем щитовидной железы и высокий уровень тиреоглобулина [11]. Ультразвуковая диагностика обычно не дает специфической картины: выявляется одностороннее многокамерное образование средних размеров (4–7 см) с губчатой структурой и умеренной эхогенностью. Допплерография показывает усиленный центральный кровоток за счет васкуляризации тиреоидной ткани. Для уточнения диагноза применяются КТ и магнитно-резонансная томография (МРТ) [12, 13]. Перитонеальный струмоз – крайне редкое состояние, возникающее из-за ятрогенной диссеминации или самопроизвольной имплантации тиреоидной ткани. Особенно уникальны случаи сочетания струмы яичника и перитонеального струмоза, выявленного во время кесарева сечения – подобные наблюдения имеют значимую научную и практическую ценность. Диагностика струмы яичника у беременных сопряжена с рядом сложностей: неспецифичность УЗИ-признаков, трудности интерпретации гормональных тестов, а также схожесть симптомов с проявлениями беременности.

На сегодняшний день не существует единых стандартов лечения злокачественной струмы яичника. При доброкачественных формах, как правило, вы-

полняется только хирургическое удаление опухоли [15]. В случае злокачественного процесса операция может включать радикальное вмешательство (удаление матки с придатками), оментэктомию, биопсию лимфоузлов. Для женщин репродуктивного возраста возможно органосохраняющее лечение – односторонняя овариэктомия или удаление только опухоли (струмэктомию). Особое внимание уделяется тиреоидэктомии – это позволяет исключить наличие первичного рака щитовидной железы с метастазами в яичники и обеспечить последующее наблюдение по уровню тиреоглобулина. Стандартный подход к лечению злокачественной струмы включает: радикальную операцию, тиреоидэктомию и терапию радиоактивным йодом по аналогии с лечением рака щитовидной железы. Послеоперационное наблюдение предполагает регулярную проверку уровня тиреоглобулина и антител к нему, а также возможность использования радиоактивного йода при рецидиве заболевания [16].

Представленное наблюдение пациентки 40 лет с интраоперационным выявлением перитонеального струмоза во время третьего кесарева сечения представляет значительный научно-практический интерес по нескольким аспектам:

В данном случае перитонеальный струмоз развивался как осложнение струмы яичника, что соответствует классическому механизму ятрогенной диссеминации тиреоидной ткани при хирургических вмешательствах. Повторные цистэктомии, абдоминальные родоразрешения (третье кесарево сечение) могли способствовать имплантации клеток при предыдущих операциях. Отсутствие предоперационной диагностики струмы яичника типично для гестационного периода. Чувствительность УЗИ снижается до 62–68 % при беременности. Выявленный у пациентки субклинический тиреотоксикоз (снижение ТТГ при нормальном уровне тиреоидных гормонов) мог служить важным диагностическим маркером, указывающим на возможную гормональную активность опухолевой тиреоидной ткани. Однако в условиях гестации интерпретация тиреоидного статуса существенно осложнена физиологическими изменениями гормонального фона. Отсутствие предоперационной верификации струмы яичника соответствует известным диагностическим сложностям при беременности: ограниченная чувствительность УЗИ (62–68 % при гестации против 85–90 % в стандартных условиях), физиологическая гиперстимуляция щитовидной железы (ХГЧ-опосредованная), маскирующая автономную секрецию опухоли, неспецифичность симптомов (тахикардия, утомляемость, терморегуляторные нарушения), имитирующие нормальные проявления беременности.

В силу редкости опухоли и особенностей ее клеточного строения, на первом этапе морфологическое заключение не дало однозначных признаков злокачественности. Однако, учитывая прогрессирование процесса и более детальное исследование в специализированном учреждении, диагноз был уточнен.

Пересмотр стекол необходим в случаях сложной или спорной гистологии, особенно когда это влияет на дальнейшее лечение. Разные заключения не противоречат друг другу, а отражают развитие клинической картины и уточнение диагноза по мере накопления данных. Несмотря на отказ от специфического системного лечения – тиреоидэктомии, терапии радиоактивным йодом, на протяжении четырех лет под наблюдением онкологов не отмечается признаков рецидива или прогрессирования болезни, что может свидетельствовать о высокой радикальности проведенного хирургического вмешательства и, возможно, о низкой биологической агрессии опухоли. В настоящее время пациентка находится в стабильном состоянии, под наблюдением по 2-й клинической группе.

Заключение

Представленный клинический случай струмы яичника с перитонеальным струмозом, диагностированной интраоперационно при абдоминальном родоразрешении, демонстрирует сложности дифференциальной диагностики и важность мультидисциплинарного подхода в ведении таких пациенток. Данный клинический случай позволяет выделить ряд принципиально важных моментов в тактике ведения пациенток. Диагностическая ценность интраоперационной ревизии – тщательный осмотр органов малого таза во время кесарева сечения позволяет выявлять редкие формы патологии яичников, требующие особого хирургического подхода. Необходимость междисциплинарного взаимодействия – оптимальное ведение подобных случаев возможно только при тесной кооперации акушеров-гинекологов, хирургов, эндокринологов и патоморфологов, что особенно важно для определения объема вмешательства и послеоперационного наблюдения. Важность долгосрочного мониторинга – учитывая потенциальный риск рецидива и малигнизации при перитонеальном струмозе, такие пациентки нуждаются в динамическом наблюдении и инструментальных методах исследования. Вопросы оптимизации предоперационного обследования – случай актуализирует целесообразность расширенной диагностики объемных образований яичников у беременных, включая возможности пренатальной оценки риска струмоза. Данное наблюдение вносит вклад в накопление опыта ведения этой редкой патологии. Перспективным направлением представляется создание международного регистра подобных случаев для определения оптимальных стратегий лечения и улучшения исходов.

Список литературы

1. Mature and immature ovarian teratomas: US, CT and MR imaging features / B. Damarey, M. Farine, D. Vinatier, P. Collinet, J. Lucot, O. Kerdraon, E. Poncelet // J. Radiol. – 2010. – № 91 (1). P. 27–36. doi: 10.1016/s0221-0363(10)70003-2.
2. Resta, I.T. Neoplasms in Struma Ovarii: A Review / I.T. Resta, C.M.

- Sande, V. A. LiVolsi // Endocr Pathol. – 2023. – № 34 (4). – P.455–460. doi: 10.1007/s12022-023-09789-7. Epub 2023 Oct 21.
3. Roth, L.M. The enigma of struma ovarii / L.M. Roth, A. Talerman // Pathology. – 2007. – № 39 (1). – P.139–46. doi: 10.1080/00313020601123979.
4. Pectasides, D. Germ cell tumors of the ovary / D. Pectasides, E. Pectasides, D. Kassanos // Cancer Treat Rev. – 2008. – № 34 (5). – P.427–441. doi: 10.1016/j.ctrv.2008.02.002.
5. Malignant struma ovarii / N.G. Rosenblum, V.A. LiVolsi, P.R. Edmonds, J.J. Mikuta // Gynecol Oncol. – 1989. – № 32 (2). – P.224–227. doi: 10.1016/s0090-8258(89)80037-x.
6. Synchronous thyroid cancer and malignant struma ovarii: concordant mutations and microRNA profile, discordant loss of heterozygosity loci / G.T. Seo, J. Minkowitz, D.A. Kapustin, J. Fan et al. // Diagnostic Pathology. – 2023. – № 18 (47). doi: org/10.1186/s13000-023-01336-6.
7. McCluggage, W.G. Editorial on: Role of gene sequencing in classifying struma ovarii: BRAF P.G469A mutation and TERT promoter alterations favour malignant struma ovarii / W.G. McCluggage // Histopathology. – 2024. – 84 (2). – P. 288–290. doi: 10.1111/his.15053.
8. Struma ovarii and peritoneal strumosis with thyrotoxicosis / D. Kim, H.C. Cho, J.W. Park, W.A. Lee, Y.M. Kim, P.S. Chung, S.G. Park, W.S. Ahn, S.J. Han, C.H. Park // Thyroid. – 2009. – № 19 (3). – P.3 05–308. doi: 10.1089/thy.2008.0307.
9. Li Z. Struma ovarii and peritoneal strumosis during pregnancy / Z. Li, J. Wang, Q. Chen // BMC Pregnancy Childbirth. – 2021. – № 21 (1). – P.347. doi: 10.1186/s12884-021-03815-4.
10. Imaging of ovarian teratomas: appearances and complications / S. Choudhary, N. Fasih, M. Mc Innes, C. Marginean // J. Med. Imaging Radiat. Oncol. – 2009. – № 53 (5). – P. 480–488. doi: 10.1111/j.1754-9485.2009.02085.x.
11. Malignant struma ovarii: a case report / G. Yucesoy, Y. Cakiroglu, B. Muezzinoglu, B. Besnili, I. Yucesoy // J. of Korean Medical Science. – 2010. – № 25 (2). – P. 327–329. doi: 10.3346/jkms.2010.25.2.327.
12. Clinical Characteristics of Struma Ovarii / S.C. Yoo, K.H. Chang, M.O. Lyu, S.J. Chang et al. // Journal of Gynecologic Oncology. – 2008. – № 19. – P. 135–138. doi.org/10.3802/jgo.2008.19.2.135.
13. The Clinical and Pathological Characteristics of Malignant Struma Ovarii: An Analysis of 144 Published Patients / Y. Cui, J. Yao, S. Wang, J. Zhao, J. Dong, L. Liao // Front Oncol. – 2021. № 11. – P.645156. doi: 10.3389/fonc.2021.645156. eCollection 2021.
14. Clinical characteristics of struma ovarii / S.C. Yoo, K.H. Chang, M.O. Lyu, S.J. Chang, H.S. Ryu, H.S. Kim // J. Gynecol. Oncol. – 2008. – № 19 (2). – P. 135–138. doi: 10.3802/jgo.2008.19.2.135. Epub 2008 Jun 20.
15. Management of malignant struma ovarii: is aggressive therapy justified? Case report and literature review / L. Leuştean, M.C. Ungureanu, C. Preda et al. // Thyroid Res. – 2022. – № 15. – P.14. doi.org/10.1186/s13044-022-00132-6.
16. Metastatic Struma Ovarii Treated With Total Thyroidectomy and Radioiodine Ablation / McGill, F. Julie et al. // Endocrine Practice. – 2009. – № 15 (2). – P.167 – 173. doi: 10.4158/EP.15.2.167.

Поступила: 12.05.2025 г.

Принята в печать: 21.05.2025 г.

СЛУЧАЙ ТРОМБОЗА ВЕНОЗНЫХ СИНУСОВ ГОЛОВНОГО МОЗГА У НОВОРОЖДЕННОГО РЕБЕНКА

Л.Н. Журавлёва¹, Г.К. Баркун¹, В.Е. Потапова¹, Т.М. Рябова¹, Д.Н. Лоллини², Е.Л. Жакова²

¹УО «Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет»

²УЗ «Витебский областной детский клинический центр»

Реферат

На современном этапе наблюдается увеличение частоты тромботических нарушений у новорожденных и детей. Данный факт может быть связан с развитием методов диагностики, интенсивной терапии и лечения многих заболеваний. Развивающаяся система коагуляции, анатомо-физиологические особенности системы гемостаза, потребность в интенсивной терапии, включая катетеризацию, и сопутствующие заболевания являются причиной относительно высокого риска тромбоза у новорожденных по сравнению с детьми старшего возраста. Своевременность и правильность диагностики тромбоза венозных синусов головного мозга зависит от настороженности врача, назначающего соответствующие исследования при подозрении и наличии факторов риска развития тромбоза, а также от диагностических возможностей стационара. В настоящей статье представлен клинический случай тромбоза верхнего сагиттального и правого поперечного венозных синусов у доношенного новорожденного ребенка.

Ключевые слова: коагулопатия, система гемостаза, тромбоз венозного синуса, новорожденный.

A CASE OF CEREBROVASCULAR VENOUS SINUS THROMBOSIS IN A NEWBORN CHILD

L.N. Zhuravleva¹, G.K. Barkun¹, V.E. Potapova¹, T.M. Ryabova¹, D.N. Lollini², E.L. Zhakova²

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

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

Abstract

At the present stage, there is an increase in the frequency of thrombotic disorders in newborns and children. This fact may be associated with the development of diagnostic methods, intensive care and treatment of many diseases. The developing coagulation system, anatomical and physiological peculiarities of the hemostasis system, the need for intensive care, including catheterization, and concomitant diseases are the causes of a relatively high risk of thrombosis in newborns compared to older children. The timeliness and accuracy of diagnosis of cerebral venous sinus thrombosis depend on the alertness of the physician who prescribes appropriate studies in case of suspicion and presence of risk factors for thrombosis, as well as on the diagnostic capabilities of the hospital. This article presents a clinical case of thrombosis of the superior sagittal and right transverse venous sinuses in a full-term newborn.

Key words: coagulopathy, hemostasis system, venous sinus thrombosis, newborn.

Неонатальный тромбоз – редкое (0,7–0,14 на 10 000), но опасное состояние, приводящее к значительной заболеваемости и смертности среди новорожденных [1]. С 1997 по 2018 год число новорожденных с неонатальным тромбозом увеличилось в 13 раз [1, 2]. Около 2–4 % новорожденных умирают из-за венозной тромбоземболии (ВТЭ) [3, 4]. Риск неонатального тромбоза увеличивается после поступления ребенка в отделение интенсивной терапии новорожденных (ОИТН), а общая частота тромбоза у пациентов ОИТН составляет около 0,2 % [5].

Период новорожденности является первым возрастным пиком тромбоза церебральных венозных синусов (ТЦВС) (второй возрастной пик – период пубертата). Частота развития ТЦВС составляет 0,67 случая на 100 000 детей, по данным Канадского регистра тромбозов [1], из них 43 % составили новорожденные, по данным Нидерландского перинатального

регистра частота ТЦВС составляла от 1,4 на 100 000 живорожденных в 2000 г. до 12 на 100 000 живорожденных в 2007 г. [2]. В последнее время частота ТЦВС несколько снизилась до 7,2 случаев на 100 000 живорожденных [3]. У 4,4 % недоношенных новорожденных со сроком гестации менее 29 нед. диагностируется ТЦВС [4].

Склонность новорожденных к венозному тромбозу можно трактовать возрастными особенностями системы гемостаза (низкая концентрация белков антикоагулянтов, дефицит плазминогена и витамин К-зависимых факторов в плазме крови), а также анатомическими особенностями венозной гемодинамики.

Результаты многочисленных исследований факторов, способствующих развитию тромбоза, позволили выделить следующие основные группы [1, 2]:

- факторы риска со стороны матери: протромботические нарушения, вызывающие состояние гипер-

коагуляции, бесплодие в анамнезе, преэклампсия, а также сахарный диабет;

- перинатальные факторы риска: аномалии сердечного ритма плода (дистресс плода), асфиксия при рождении, задержка внутриутробного развития, хориоамнионит и длительный безводный промежуток;
- неонатальные факторы риска: состояние дегидратации, сепсис, бактериальный менингит, родовые травмы головного и спинного мозга, полицитемия, врожденные пороки сердца, а также протромботические факторы.

К протромботическим факторам относят наследственные и приобретенные тромбофилии: мутация фактора свертывания крови V – FV (Leiden) и протромбина, гомоцистинурия и гипергомоцистеинемия, дефицит физиологических антикоагулянтов – протеина C и S, антипротромбина III, а также FXII, серповидно-клеточная анемия и другие состояния, сопровождающиеся хроническим гемолизом, дисфибриногемией, наличие волчаночного антикоагулянта и антифосфолипидных антител, синдром диссеминированного внутрисосудистого свертывания. По мнению J. Elbers и соавт. [5], к потенциальным причинам развития ТЦВС также следует отнести патологию плаценты. В 83 % случаев у новорожденных с ТЦВС отмечались различные поражения плаценты, такие как ретроплацентарная гематома, острая окклюзия сосудов пуповины, неправильное прикрепление пуповины, хориоамнионит, хроническое воспаление ворсин хориона, тромбоз сосудов хориона и наличие аваскулярных фибротических ворсин, множественные инфаркты плаценты, незрелость дистальных ворсин и вес плаценты менее 10-го перцентиля для данного гестационного возраста, хорангиоз плаценты. Комбинированные поражения плаценты наблюдались в 42 % случаев. Плацента может играть важную роль в формировании тромбов и высвобождении цитокинов наряду с другими факторами риска развития неонатального инсульта. Авторы рекомендуют крупным перинатальным центрам хранить плаценты в течение 48–72 ч после родов для возможности их исследования у новорожденных с неврологической симптоматикой, возникающей в первые несколько дней жизни [5].

ТЦВС может развиваться в системе как поверхностных, так и глубоких вен мозга, нередко вызывая повышение внутричерепного давления, гипоксию и ишемию ткани мозга в месте тромбоза и внутричерепное кровоизлияние. Чаще всего тромбируется верхний сагиттальный синус (62 %), вторым по частоте поражения является латеральный синус (39 %) (поперечный и сигмовидный); также тромбоз может распространяться на систему как поверхностных, так и глубоких вен мозга (10–12 %) [1, 6]. По данным K. Fitzgerald и соавт. [7], у большинства (81 %) новорожденных со значимым ТЦВС неспецифическая клиническая симптоматика, представленная судорогами (55 %), проявлениями респираторного дистресс-синдрома (РДС) (19 %), апноэ (19 %), может отмечаться при рождении

и в течение первой недели жизни. Согласно M. Nwosu и соавт. [30], раннее появление клинических симптомов связано с наличием таких факторов, как РДС, асфиксия, дистресс плода, недоношенность и низкая оценка по шкале Апгар. ТЦВС, спровоцированный дегидратацией, характеризуется поздним появлением клинических симптомов. Как правило, время появления первых симптомов не коррелирует с выраженностью радиологических изменений [6]. Клинические признаки ТЦВС не специфичны, могут варьировать от очень незначительных (отказ от пищи, возбудимость, сонливость) до очень выраженных (кома). Судорожный синдром, повышение температуры тела, угнетение церебральной активности, а также дыхательные нарушения и апноэ – частые симптомы ТЦВС у новорожденных и грудных детей [1, 6, 7]. Судороги зачастую носят сложнопарциальный и генерализованный характер, и такие дети нуждаются в применении парентеральных противосудорожных препаратов и базовых антиконвульсантов. При переходе ТЦВС на корковые вены (корковый венозный инфаркт мозга) типичны парциальные судороги и развитие пареза на стороне, где отмечались судороги. Нередкими симптомами ТЦВС являются дисфункции черепных нервов в виде офтальмопареза, экзофтальма, пареза отводящего и лицевого нервов, бульбарной симптоматики [1, 6]. Характер и очаговая симптоматика поражения того или иного черепного нерва зависят от поражения определенного венозного коллектора. При тромбозе в системе прямого синуса и глубоких вен мозга развиваются двусторонние инфаркты таламусов с отеком глубоких структур мозга, обязательной последующей геморрагической трансформацией венозных инфарктов по типу «пальцевых отпечатков» или в виде сливной гематомы в глубине очага. Нередко развитие тяжелых внутрижелудочковых кровоизлияний. Все это проявляется клинической картиной отека мозга, снижением сознания, комой, тяжелыми генерализованными судорогами, что определяет неблагоприятный прогноз.

Наиболее оптимальным методом диагностики ТЦВС и его осложнений у новорожденных является магнитно-резонансная томография (МРТ) с режимом веносинусографии. Вторым по информативности методом является компьютерная томография (КТ) с контрастированием. Однако КТ не позволяет выявить 15 % случаев ТЦВС, особенно при небольших повреждениях ниже мозжечка [1, 6, 8, 9]. Вспомогательным методом диагностики ТЦВС является нейросонография (НСГ) с доплерографией сосудов головы и шеи, которая также может являться методом скрининга.

Своевременность и правильность диагностики ТЦВС зависит от настороженности врача, назначающего соответствующие исследования при подозрении и наличии факторов риска развития тромбоза, а также от диагностических возможностей стационара [8, 10].

В настоящей статье представлен клинический случай тромбоза верхнего сагиттального и правого поперечного венозных синусов у девочки С. в периоде новорожденности.

Ребенок от второй беременности, протекавшей на фоне острой респираторной инфекции в ранние сроки, в 22 недели – нарушение маточно-плацентарного кровообращения Ia степени. В 28–29 недель у матери была диагностирована артериальная гипертензия, многоводие, в 34–35 недель – отеки беременных. В родах – ранний разрыв плодных оболочек, отсутствие эффекта от родовозбуждения простином. Роды оперативные в сроке 40–41 неделя. Извлечена девочка с массой тела 3 270 г, длиной 53 см в состоянии умеренной асфиксии (оценка по шкале Апгар 5–6 баллов). Проводились реанимационные мероприятия: санация верхних дыхательных путей и желудка, интубация трахеи, вспомогательная вентиляция легких мешком Амбу. Из родзала ребенок переведен в палату интенсивной терапии, начата инфузионная, антибактериальная и антигеморрагическая терапия. На искусственной вентиляции легких ребенок находился в течение восьми дней с клиническим диагнозом: Врожденная двухсторонняя очаговая пневмония, тяжелое течение, ДН0-I. Перинатальное поражение ЦНС смешанного генеза, острый период, синдром угнетения.

На одиннадцатый день жизни ребенок для дальнейшего обследования и лечения был переведен в отделение для недоношенных новорожденных УЗ «Витебский детский областной клинический центр». Состояние при переводе тяжелое. На зондовом кормлении. При осмотре болезненный плач, гиперестезия. Глаза открывает, ассиметрии глазных щелей нет. Физиологические рефлексы угнетены. Мышечная гипотония с преобладанием тонуса в ногах. Носогубная мускулатура симметричная, легкая девиация языка влево. Мышечная гипотония, симптом Кернига положительный с двух сторон. Ребенок нуждался в дополнительной дотации кислорода. КЩС при поступлении (на 11 день жизни): pH – 7,375, pCO₂ – 49,7 mm/Hg, pO₂ – 60,4 mm/Hg, pH(T) – 7,372, pCO₂(T) – 50,2 mm/Hg, pO₂(T) – 61,3 mm/Hg, cHCO₃ – 29,1 mmol/l, cSO₂ – 89,7%, BE(ecf) – 3,9 mmol/l, BE(b) – 2,7 mmol/l – умеренный респираторный ацидоз. На рентгенограмме органов грудной клетки была подтверждена двусторонняя очаговая пневмония.

При ультразвуковом исследовании головного мозга выявлены гипоксически – ишемические изменения. Тромбоз сагиттального синуса. Субдуральная гематома слева?

При ультразвуковом исследовании сердца было выявлено открытое овальное окно. Со стороны органов брюшной полости, вилочковой железы – без патологии.

В общем анализе крови: эритроциты – $4,24 \times 10^{12}/л$; гемоглобин – 146 г/л; цветовой показатель – 1,0; лейкоциты – $15,1 \times 10^9/л$; эозинофилы – 5%; палочкоядерные нейтрофилы – 1%; сегментоядерные – 31%; лимфоциты – 50%; моноциты – 13%; тромбоциты – $562 \times 10^9/л$; СОЭ – 5 мм/ч. Анализы мочи – без патологии.

В биохимическом анализе крови: билирубин общий – 12,3 ммоль/л; глюкоза – 4,82 ммоль/л; мочевины – 5,55 ммоль/л; креатинин – 40,2 ммоль/л; трасами-

наза аланиновая – 42,5 Е/л; трасаминаза аспарагиновая – 46,9 Е/л; СРБ <6 мг/л.

В коагулограмме при поступлении в стационар: АЧТВ – 33,8 "; протромбиновое время – 11,2 "; МНО – 0,98, фибриноген – 2,70 г/л, Д-димеры – 5156,33 нг/мл.

Консультация офтальмолога: патологии не выявлено.

Учитывая наличие клинической симптоматики, данные УЗИ головного мозга, с диагностической целью для уточнения диагноза была рекомендована КТ головного мозга с контрастным усилением.

На КТ головного мозга с контрастным усилением Омнипак-350: выявлен тромбоз верхнего сагиттального и правого поперечного венозных синусов (рис. 1-5).



Рис. 1



Рис. 2



Рис. 3



Рис. 4



Рис. 5

Учитывая наличие тромбоза саггитального и правого поперечного синусов, начата антикоагулянтная терапия: титрование внутривенно фраксипарин 100 Ед/кг под контролем тромбоэластограммы. Коррекция дозы фраксипарина осуществлялась по мере роста ребенка.

В тромбоэластограмме: функция факторов свертывания (R) - 1,2 (диапазон 5–10), коагуляционный индекс (CI) -3,5 (диапазон -3–3), индекс лизиса сгустка (CL30) - 100 (диапазон -92–100), индекс лизиса сгустка (CL60) - 100 (диапазон -85–100). Отмечалась гиперкоагуляция. В гемостазиограмме Анти Ха - 0,015 МЕ/мл (диапазон 0,5–1,0 МЕ/мл).

Гемостазиограмма через 1 месяц после начала лечения: Антитромбин III - 80,3 % (диапазон 83–128 %); Протеин С - 52,3 %; (диапазон 70–140%); Волчаночный антикоагулянт (скринг) - 0,74 (диапазон 0,91–1,14); Волчаночный антикоагулянт (подтвер.) - 0,92 % (диапазон 0,91–1,14); нормализованное dR VVT отношение (NR) - 0,8 (диапазон менее 1,2); Протеин S свободный - 79,9 % (диапазон 57,6 - 112,5 %); Анти Ха - 0,032 (диапазон 0,5–1,0 МЕ/мл) - тенденция к гиперкоагуляции, что потребовало увеличения дозы фраксипарина.

Терапия фраксипарином проводилась длительно, в течение 90 дней, с коррекцией дозы под контролем коагулограммы и гемостазиограммы. В динамике, через 2 недели от начала лечения фраксипарином, отмечалось повышение показателя Анти Ха - 0,11 МЕ/мл, показатели коагулограммы в пределах нормы. Содержание Д-димеров снизилось в 5 раз по сравнению с исходным уровнем (1008,1 нг/мл), однако нормализация показателей гемостаза произошла только через 1,5 месяца от начала лечения (Д-димеры - 501,63 нг/мл, Анти Ха - 0,72 МЕ/мл соответственно).

Состояние ребенка при выписке из стационара (в возрасте 3 месяцев): вес - 6310, рост - 63 см. Физическое развитие среднее гармоничное. Состояние удовлетворительное. Кожный покров розовый, подкожно-жировой слой развит удовлетворительно. Взгляд фиксирует на предметах, зрачки равновелики. Прослеживает движущиеся предметы. Психоэмоциональная сфера: комплекс оживления на общение, улыбается, смеется, гулит. Мышечный тонус дистоничен. Сухожильно-периостальные рефлексы одинаковые с обеих сторон. Лабиринтно-установочный рефлекс сформирован. При тракции за руки - голову подтягивает. Опора на всю стопу. Менингеальных симптомов нет. Магнитно-резонансная томография перед выпиской ребенка - без патологии.

При осмотре неврологом в поликлинике в возрасте 6 месяцев: сидит при поддержке. Самостоятельный поворот со спины на живот. Речь - лепет. Игра - по возрасту. Черепные нервы: глазные щели - D=S, зрачки - D=S. Мышечный тонус умеренно дистоничен. Опора на стопу. Ребенок продолжает терапию в отделении восстановительного лечения. В 7 месяцев ребенок стоит при поддержке, самостоятельно ползет.

Данный случай интересен тем, что факторами риска тромбоза церебральных синусов явились рождение в асфиксии и врожденная пневмония тяжелой степени, которые привели к развитию патологии системы эндотелия и нарушению реологических свойств крови, которые подтверждены данными коагулограмм и гемостазиограмм.

ние в асфиксии и врожденная пневмония тяжелой степени, которые привели к развитию патологии системы эндотелия и нарушению реологических свойств крови, которые подтверждены данными коагулограмм и гемостазиограмм.

Список литературы

1. Тромбоз церебральных венозных синусов у новорожденных / Е.Н. Балашова [и др.] // Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии. - 2016. - № 15 (2). - С. 14–19.
2. Haley, K.M. Neonatal venous thromboembolism / K.M. Haley // Front. Pediatr. - 2017. - № 5. - P. 136.
3. Risk Factors for Neonatal Venous and Arterial Thromboembolism in the Neonatal Intensive Care Unit - A Case Control Study / R. Bhat [et al.] // J. Pediatr. - 2018. - Vol. 195. - P. 28–32.
4. Neonatal thrombosis / A. Makatsariya [et al.] // J. Matern. Fetal Neonatal Med. - 2022. - Vol. 35. - P. 1169–1177.
5. Placental pathology in neonatal stroke / J. Elbers [et al.] // Pediatrics. - 2011. - Vol. 127 (3). - P. 722–9.
6. Thrombosis in infants in the neonatal intensive care unit: Analysis of a large national database. // V. Robinson [et al.] // J. Thromb. Haemost. - 2021. - Vol. 19. - P. 400–407.
7. Cerebral sinovenous thrombosis in the neonate. // K.C. Fitzgerald [et al.] // Arch Neurol. - 2006. - Vol. 63 (3). - P. 405–9.
8. Insights into neonatal thrombosis. // Kenet, G. [et al.] // Thromb. Res. - 2019. - Vol. 181 (Suppl. S1). - P. S33–S36.
9. Monagle, P. Management of thrombosis in children and neonates: Practical use of anticoagulants in children. / P. Monagle, F. Newall, // Hematol. Am. Soc. Hematol. Educ. Program. 2018. - 2018. - P. 399–404.
10. Неонатология - национальное руководство / под ред. академика РАМН проф. Н.Н. Володина. - М.: ГЭОТАР-Медиа, 2008. - 749 с.

Поступила: 22.04.2025 г.

Принята в печать: 21.05.2025 г.

СЛУЧАЙ ИЗ ПРАКТИКИ

«ОСТРЫЙ ЖИВОТ» ПРИ ДОНОШЕННОЙ БЕРЕМЕННОСТИ ВСЛЕДСТВИЕ ПЕРЕКРУТА ПРИДАТКОВ МАТКИ

Л. М. Небышинец¹, М. Л. Тесакова¹, А. Н. Кручинская¹, М. А. Терехович², С. А. Пантелеева²

¹ Институт повышения квалификации и переподготовки кадров здравоохранения

УО «Белорусский государственный медицинский университет»

² УЗ «Клинический родильный дом Минской Области»

Реферат

Цель исследования. Представление клинического случая оказания медицинской помощи беременной с перекрутом придатков матки.

Материал и методы. Материалом исследования явилась история родов, индивидуальная карта беременной и родильницы.

Заключение. «Острый живот» при доношенной беременности встречается в акушерской практике и требует от врача-акушера-гинеколога высокой настороженности в дифференциальной диагностике заболеваний, имеющих схожие между собой симптомы и синдромы, для правильного выбора тактики лечения.

Ключевые слова: острый живот, яичник, придатки матки, доношенная беременность, кесарево сечение.

"ACUTE ABDOMEN" IN FULL-TERM PREGNANCY DUE TO TORSION OF THE UTERINE APPENDAGES

L. M. Nebyshinets¹, M. L. Tesakova¹, A. N. Kruchinskaya¹, M. A. Terekhovich², S. A. Panteleyeva²

¹ Institute for Advanced Training and Retraining of Healthcare Personnel

Educational Institution "Belarusian State Medical University"

² Healthcare Institution "Clinical Maternity Hospital of Minsk Region"

Abstract

Objective. Presentation of a clinical case of management of a pregnant woman with torsion of the appendages.

Material and methods. The material of the study was the history of childbirth, as well as an individual card of a pregnant woman and a puerperal with a clinical case.

Conclusion. This pathology occurs in obstetric practice and requires the obstetrician-gynecologist to be highly vigilant in differentiating diseases, identifying differences among similar symptoms and syndromes in various diseases and, accordingly, the correct treatment tactics.

Key words: acute abdomen, ovary, appendages, term pregnancy, caesarean section.

Термин «острый живот» объединяет группу заболеваний органов брюшной полости, возникающих остро и требующих лечения экстренным хирургическим вмешательством. Согласно литературным данным в акушерской практике операции по поводу «острого живота» производятся примерно у 0,2 % беременных [1].

В практической работе врача-акушера-гинеколога диагностика «острого живота» значительно затруднена из-за разнообразия возможных причин и фонового состояния – беременности. Симптоматика, обычно типичная в ранние сроки беременности, может стать весьма стертой в поздние сроки и в родах [1]. Трудности диагностики возрастают при поздних сроках беременности и в родах, что неизбежно оказывает влияние на своевременность операции и является ключевым моментом в ухудшении прогноза для матери и плода. Объясняется это не только изменением топографии органов брюшной полости, но и гормональным, и иммунологическим статусами беременной, изменяющими реакцию организма на течение

воспалительного процесса. Из-за увеличенной матки происходит дополнительное растяжение брюшины и смещение кишечника вверх, что не приводит к возникновению типичного болевого синдрома. Также во время беременности происходят изменения в кровеносных и лимфатических сосудах матки и таза, что создает благоприятные предпосылки для тромбообразования и распространения воспалительного процесса брюшной полости.

Летальность у беременных при различных заболеваниях группы «острого живота» значительно выше, чем у небеременных, хотя статистически достоверных современных сведений об этом практически нет [2].

Наиболее частым показанием к операции по поводу «острого живота» является патология органов желудочно-кишечного тракта: аппендикса (до 90 % случаев «острого живота» при беременности), желчного пузыря и поджелудочной железы, желудка, кишечника. Симптомы «острого живота» могут провоцировать также гинекологические заболевания у беременных

(перекрут ножки измененных и неизмененных придатков матки, разрыв кисты яичника, нарушения трофики миоматозных узлов, внутренние кровотечения и т.п.), различные осложнения беременности, родов и послеродового периода (преждевременная отслойка нормально расположенной плаценты, угрожающий и совершившийся разрыв матки).

«Острый живот» может быть связан с частичным или полным перекрутом придатков матки (N 83.5 Перекручивание яичника, ножки яичника и маточной трубы), который по данным литературы встречается у 5 % беременных [3]. При размере образования от 6 до 8 см вероятность перекрута достигает 22 %, в 60 % происходит в интервале от 10 до 17 недель беременности. После 20 недель беременности вероятность перекрута не превышает 6 % [4].

Цель исследования – представление клинического случая ведения и родоразрешения женщины с доношенной беременностью двойней и перекрутом придатков матки.

Материалы и методы исследования

Была проанализирована история родов, а также индивидуальная карта беременной и родильницы.

Результаты исследования и их обсуждении

Беременная Ж., 36 лет, направлена в учреждение здравоохранения «Клинический родильный дом Минской области» (УЗ «КРДМО») для дородовой госпитализации с диагнозом: Дихориальная диамниотическая двойня. Сахарный диабет, развившийся во время беременности, класс А1, компенсация. Беременность VI в сроке 37–38 недель. Варикозное расширение вен нижних конечностей, С3. 01.06.2022 в 10.15 госпитализирована в акушерское отделение патологии беременности УЗ «КРДМО» в сроке 37–38 недель. При поступлении жалоб не предъявляла. Менструальный анамнез без особенностей. Последняя менструация 03.09.2021. Половая жизнь с 16 лет. Данная беременность 6-ая по счету. Первые четыре беременности (2005, 2007, 2013, 2015) завершились срочными родами без осложнений. В 2016 году – медикаментозный аборт. На учете в женской консультации состояла с 11–12 недель беременности. Осложнения беременности: в сроке 11–12 и 20 недель – кандидозный вагинит (лечение амбулаторное – препараты для влагалищного введения – свечи пимафуцин, румизол), с 28 недель выставлен сахарный диабет, развившийся во время беременности, класс А1, компенсация, в 32–33 недели стационарное лечение (критический срок по невынашиванию беременности при двойне), в 36–37 недель – анемия легкой степени (препараты железа для приема внутрь – ферронал). За беременность были проведены пять ультразвуковых исследований плодов и органов малого таза. УЗИ скрининг 1-й от 06.12.2021: дихориальная диамниотическая двойня, беременность 12 недель. УЗИ скри-

нинг 2-й от 07.02.2022: дихориальная диамниотическая двойня, срок беременности 1-го плода – 20 недель 4 дня, 2-го плода – 20 недель 6 дней. УЗИ от 09.04.2022: дихориальная диамниотическая двойня, срок беременности 1 плода – 29 недель 5 дней, 2 плода – 30 недель 2 дня. УЗИ скрининг 3-й от 04.05.2022: дихориальная диамниотическая двойня, срок беременности 1 плода – 33 недели 1 день, 2 плода – 33 недели 2 дня. УЗИ от 04.05.2022: дихориальная диамниотическая двойня. Беременность 38–39 недель.

Беременная 03.06.2022 в 18.30 обратилась к дежурному врачу-акушеру-гинекологу с жалобами на тянущие боли внизу живота, больше справа, иррадиирующие в правую поясничную область, однократную рвоту, тошноту, общую слабость. Объективно: состояние удовлетворительное. Кожа розовая, видимые слизистые розовые. Язык чистый, влажный. Молочные железы мягкие. Отмечается варикозное расширение вен на голенях, голеностопных суставах. Отеков нет. Температура тела 36,6°С. АД 115/70 мм рт. ст. на обеих руках. Сердечные тоны ясные, ритмичные, пульс 88 уд/мин. Дыхание в легких везикулярное, хрипов нет. Живот увеличен за счет беременности, матка при пальпации возбудима, безболезненная. При пальпации живота отмечается незначительная болезненность в правой подвздошной области. Живот не напряжен, не вздут. Симптомы раздражения брюшины не определяются. Симптом поколачивания сомнительный справа, отрицательный слева. Мочеиспускание свободное, безболезненное. Стул был 03.06.2022, нормальный. Схваток нет. Положение плодов продольное. Предлежит головка I плода, прижата ко входу в малый таз. II плод в головном предлежании. Сердцебиение обоих плодов 140–130 уд/мин, ритмичное. Выделения из половых путей слизистые умеренные. Осмотр влагалища и шейки матки в зеркалах: слизистая влагалища чистая, шейка матки чистая, выделения слизистые умеренные. Бимануальное влагалищное исследование: влагалище рожавшей через естественные родовые пути. Шейка матки центрирована, длиной 2 см, мягкая, цервикальный канал проходим на всем протяжении для 2 см. Плодный пузырь цел. Предлежит головка первого плода, не отталкивается. Лонное сочленение свободно. Крестцовая впадина свободна. Стенки таза гладкие, мыс не достигается.

Выставлен диагноз: Ложные схватки? Почечная колика? Острый аппендицит? Беременность VI в сроке 39 недель (273 дня). Дихориальная диамниотическая двойня. Сахарный диабет, развившийся во время беременности, класс А1, компенсация. Варикозное расширение вен нижних конечностей, С3.

Результаты лабораторных и инструментальных исследований:

Общий анализ крови: лейкоциты $10,38 \times 10^9/\text{л}$, эритроциты $4,37 \times 10^{12}/\text{л}$, гемоглобин 113 г/л, тромбоциты $179 \times 10^9/\text{л}$, СОЭ 22 мм/час, палочкоядерные 7 %, сегментоядерные 75 %, моноциты 3 %, лимфоциты 14 %, эозинофилы 1 %. Общий анализ мочи: pH 7,0, удель-

ный вес 1015, плоский эпителий 2–3 в поле зрения, лейкоциты 2–3 в поле зрения. КТГ I плода: ЧСС – 134 уд/мин, вариабельность – 14,5 уд/мин, критерии Доуза-Редмана соблюдены к 10 минуте. КТГ II плода: ЧСС – 140 уд/мин, вариабельность – 15,8 уд/мин, критерии Доуза-Редмана соблюдены к 10 минуте. ЭКГ: ритм синусовый. Вертикальная электрическая ось сердца. ЧСС – 88 уд/мин.

С учетом жалоб, данных объективного осмотра, лабораторного и инструментального исследований, консилиумом проводился дифференциальный диагноз с почечной коликой, острым аппендицитом, преждевременной отслойкой нормально расположенной плаценты, ложными схватками. Учитывая сложившуюся клиническую ситуацию, консилиумом решено продолжить динамическое наблюдение, контроль лабораторных исследований.

В 20.40 в связи с ухудшением общего состояния беременной собран повторный консилиум. Жалобы на усиление боли в животе, больше справа, общую слабость. Рвоты не было. Беременная лежит в кровати в «вынужденном положении» на левом боку с подтянутыми к животу ногами. Шевеления плодов ощущает хорошо. Кожа и слизистые чистые, бледные. Язык влажный, у корня обложен белым налетом. Температура тела 36,8 °С. АД 110/70 мм рт. ст. на обеих руках. Сердечные тоны ритмичные, пульс 94 уд/мин. Дыхание в легких везикулярное, хрипов нет. Матка при пальпации возбудима, безболезненная. Живот при пальпации болезненный в правой подвздошной и паховой области. Симптом Щеткина-Блюмберга, Образцова положительный. Симптом поколачивания сомнительный справа, отрицательный слева. Не мочилась. Стула не было, газы не отходили. Схваток нет. Положение плодов продольное. Предлежит головка I плода, прижата ко входу в малый таз. Сердцебиение обоих плодов 140–130 уд/мин, ритмичное. Выделения из половых путей слизистые умеренные. Осмотр влагалища и шейки матки в зеркалах: слизистая влагалища чистая, шейка матки чистая, выделения слизистые умеренные. Бимануальное влагалищное исследование: влагалище рожавшей через естественные родовые пути. Шейка матки центрирована, длиной 2 см, мягкая, цервикальный канал проходим на всем протяжении для 2 см. Плодный пузырь цел. Предлежит головка первого плода, не отталкивается. Лонное сочленение свободно. Крестцовая впадина свободна. Стенки таза гладкие, мыс не достигается. Смещение шейки матки в стороны болезненные.

Лабораторный мониторинг: общий анализ крови и общий анализ мочи без изменений; маркеры острой фазы воспаления в биохимическом анализе крови СРБ – 1,5 мг/л (норма 0,0–10,0), в коагулограмме фибриноген – 5,85 г/л (норма 3,0–6,1).

Учитывая жалобы, ухудшение общего состояния, клиническую картину, выставлен диагноз: Острый перитонит. Беременность VI в сроке 39 недель (273) дня. Дихориальная диамниотическая двойня. Сахарный диабет, развившийся во время беременности, класс

A1, компенсация. Варикозное расширение вен нижних конечностей, СЗ.

Учитывая сложившуюся клиническую картину, консилиумом решено произвести экстренное оперативное лечение в объеме кесарева сечения и диагностической ревизии органов брюшной полости и малого таза с целью выявления источника перитонита.

Первым этапом выполнено кесарево сечение в нижнем сегменте матки. На 2-ой минуте извлечен за головку I ребенок массой 2460 г и длиной 48 см, с оценкой по шкале Апгар 8/8 баллов. Через минуту после первого за головку извлечен II ребенок массой 2620 г и длиной 50 см, с оценкой по шкале Апгар 8/8 баллов.

Вторым этапом операции выполнена диагностическая ревизия органов брюшной полости и малого таза. Обнаружено, что правые придатки матки представлены единым конгломератом синюшно-багрового цвета размерами 80х70х50 мм. Определяется перекрут правых придатков матки (яичника вместе с правой маточной трубой) трижды вокруг своей оси (рис. 1).

Выполнена правосторонняя аднексэктомия. Левый яичник размерами 80х50х60 мм, с множеством кистозных образований от 5 мм до 30 мм. Произведена клиновидная резекция левого яичника. Аппендикс, петли тонкого и толстого кишечника, париетальная и висцеральная брюшина без видимой патологии, при пальпации край печени гладкий. Выпота в брюшной полости нет. Произведено дренирование брюшной полости и малого таза. Кровопотеря во время операции составила 800 мл.

Диагноз после операции: Роды V срочные оперативные в сроке 39 недель (273 дня). Дихориальная диамниотическая двойня. Перекручивание яичника, ножки яичника и маточной трубы. Сахарный диабет, развившийся во время беременности, класс A1, компенсация. Варикозное расширение вен нижних конечностей, СЗ.



Рисунок 1. Перекрут правых придатков матки интраоперационно

Послеоперационный послеродовой период протекал без осложнений. Выписана на 14-е сутки в удовлетворительном состоянии под наблюдение врача акушера-гинеколога женской консультации. Оба новорожденных определены в группу здоровья II.

Гистологическое исследование:

1 – ткань яичника с выраженным отеком, субтотальной потерей гистоархитектоники, распространенным геморрагическим пропитыванием, кистозной атрезией фолликулов. Маточная труба, в том числе периферическая брыжейка, с сохраненной гистоархитектоникой, слабо выраженной круглоклеточной инфильтрацией, очаговыми кровоизлияниями, резко выраженным венозным полнокровием, краевым стоянием лейкоцитов в сосудах;

2 – яичник с физикальными изменениями (гравидарным желтым телом, кистозной атрезией фолликулов); фолликулярная киста с лютеинизацией.

Выводы

«Острый живот» во время беременности имеет нетипичную клиническую картину с преобладанием местных симптомов перитонита над общими.

Специфические лабораторные маркеры воспаления не показательны при клинической картине «острого живота» у женщин с многоплодной доношенной беременностью.

Необходимо иметь в виду, что причиной «острого живота» при доношенной беременности может явиться перекрут придатков матки, даже при отсутствии в анамнезе объемных образований яичников и маточных труб, в том числе по результатам предыдущих УЗ-исследований.

Своевременная диагностика «острого живота» при доношенной беременности и двухэтапность оперативного вмешательства с выполнением кесарева сечения на первом этапе дают возможность сохранить репродуктивную функцию женщины.

Список литературы

1. Кох Л. И., Степанов И. А. Острый живот в акушерстве: Методическое пособие. – Томск, 2002. – 39с.
2. Джуманов Б., Абдурахманова К., Ким В. Острый аппендицит при беременности. Самое частое заболевание, приводящее к острому животу при беременности // Журнал вестник врача – 2014– 1– С.77-78.
3. Абукеримова А.К. Тактика ведения беременной женщины с перекрутом кисты правого яичника // Фундаментальная наука в современной медицине – 2019 – С.258-262.
4. Доброхотова Ю.Э., Паяниди Ю.Г., Боровкова Е.И., Морозова К.В., Нагайцева Е.А., Арутюнян А.М. Злокачественные опухоли яичников у беременных // Русский медицинский журнал – 2019 – 6 – С.45-52.

Поступила: 14.04.2025 г.

Принята в печать: 21.05.2025 г.

ГЕНЕРАЛИЗОВАННАЯ МЕНИНГОКОККОВАЯ ИНФЕКЦИЯ У ДЕТЕЙ

Е.Г. Асирян¹, А.А. Мисюкевич², Т.А. Барилко¹, Н.А. Скаскевич¹, Е.Г. Косенкова¹

¹УО «Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет»

²УЗ «Витебский областной детский клинический центр»

Реферат

Цель исследования. Анализ клинического случая генерализованной менингококковой инфекции.

Материалы и методы. В ходе работы проанализирован клинический случай ребенка 15 лет с генерализованной менингококковой инфекцией. В оценке состояния изучали анамнез, данные объективного обследования, результаты инструментальных и лабораторных методов диагностики.

Результаты. Авторы статьи подробно представляют этапы оказания медицинской помощи, анализируют результаты лабораторных анализов, приводят данные инструментальных методов исследования в динамике. Детальный разбор истории заболевания позволяет проследить изменение клинической картины, а также лечение, проводимое пациенту на каждом из этапов. В оценке представленного клинического случая рассмотрены трудности в диагностике и лечении пациентов данного профиля в детском возрасте, что обусловлено неспецифичностью клинической картины на ранних этапах заболевания, а также молниеносным течением генерализованных форм с развитием тяжелых осложнений, приводящих к летальному исходу.

Заключение. Генерализованные формы менингококковой инфекции характеризуются внезапным началом заболевания с выраженными симптомами: лихорадка, интоксикация, ДВС-синдром, проявляющийся характерной экзантемой. Проблемы быстрой и ранней диагностики, вовлечение в патологический процесс жизненно-важных органов и систем организма объясняют трудности лечения и высокую летальность, особенно при менингококкемии.

Ключевые слова: менингококковая инфекция, менингит, менингококкемия, сепсис.

GENERALIZED MENINGOCOCCAL INFECTION IN CHILDREN

¹E.G. Asiryan, ²A.A. Misyukevich, ¹T.A. Barilko, ¹N.A. Skaskevich, ¹E.G. Kosenkova

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

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

Abstract

The purpose of the study. Analysis of a clinical case of generalized meningococcal infection.

Materials and methods. In the course of the work, a clinical case of a 15-year-old child with generalized meningococcal infection was analyzed. In assessing the condition, anamnesis, objective examination data, results of instrumental and laboratory diagnostic methods were studied.

Results. The authors of the article present in detail the stages of medical care, analyze the results of laboratory tests, and provide data from instrumental research methods in dynamics. A detailed analysis of the history of the disease allows us to trace the change in the clinical picture, as well as the treatment carried out for the patient at each stage. In assessing the presented clinical case, the difficulties in diagnosing and treating patients of this profile in childhood are considered, which is due to the nonspecificity of the clinical picture in the early stages of the disease, as well as the lightning-fast course of generalized forms with the development of severe complications leading to death.

Conclusion. Generalized forms of meningococcal infection are characterized by a sudden onset of the disease with pronounced symptoms: fever, intoxication, DIC syndrome, manifested by a characteristic exanthema. Problems of rapid and early diagnostics, involvement of vital organs and body systems in the pathological process explain the difficulties of treatment and high mortality, especially in meningococcemia.

Key words: meningococcal infection, meningitis, meningococcemia, sepsis.

Введение

Показатели заболеваемости менингококковыми менингитами напрямую зависят от общей заболеваемости менингококковой инфекцией. В последние де-

сятилетия как заболеваемость менингококковой инфекцией в целом, так и генерализованными формами неуклонно снижалась вплоть до 2017 года, достигнув показателя 0,5 случаев на 100 тысяч населения. Начиная с 2017 года, отмечался рост заболеваемости

на 33,3 % к концу 2019 года и составил 0,75 случаев на 100 тысяч населения. В 2019 году в структуре менингококковых инфекций генерализованные формы составили 79,8 %, тогда как в 2018 году этот показатель равен 73,9 %, в том числе у детей до 17 лет – 80,1 % (в 2019 году – 72 %) [1, 2, 3]. В 2020 году отмечено замедление роста, что связывают с пандемией новой коронавирусной инфекции, при этом регистрировались рекордно низкие показатели заболеваемости генерализованными формами, уровень составил 0,26 случаев на 100 тысяч населения. В то же время, при низкой общей заболеваемости показатели у детей были в 5–10 раз выше и составили у пациентов в возрасте до 5 лет 3,8 случаев на 100 тысяч населения, для подростков этот показатель равен 1,2 случая на 100 тысяч населения [4]. В последние годы замечена тенденция к снижению заболеваемости менингококковой инфекцией. Однако, следует отметить, что, исходя из многолетних наблюдений, подъем заболеваемости отмечается каждые 10–15 лет [5].

Менингококковая инфекция – острое антропонозное бактериальное заболевание с аэрозольным механизмом передачи, для которого характерно разнообразие клинических проявлений, от бессимптомного бактерионосительства и назофарингита до тяжелых генерализованных форм в виде менингококкемии, менингита или менингоэнцефалита, их сочетания, а также редких вариантов с поражением других органов и систем (глаз, сердца, суставов, легких) [5].

Менингококкемия – это инфекция крови, вызванная менингококком. Симптомы заболевания варьируют от более легких, таких как лихорадка, головная боль и сыпь, состоящая из небольших пятен, до более серьезных, таких как сгущение крови, пятна подкожного кровотечения, летаргия и шок. Отличительной особенностью тяжелой менингококковой инфекции является геморрагическая сыпь. Инфекция может распространяться по организму и вызывать менингит. *Менингит* – это воспаление мозговой оболочки головного и спинного мозга. В клинической практике под термином «менингит» обычно подразумевают воспаление мягкой мозговой оболочки, которое выявляется чаще других. Симптомы менингита включают головную боль, ригидность затылочных мышц одновременно с лихорадкой, измененное сознание и чувствительность к свету (фотофобия) или звуку. В то же время, следует отметить, что для детей характерны неспецифические симптомы, такие как раздражительность и сонливость [6].

Известно, что наличие сопутствующей патологии в ряде случаев утяжеляет течение инфекционного процесса, приводя к длительному течению, формированию тяжелых осложнений и неблагоприятных исходов [7].

Цель исследования

Анализ клинического случая генерализованной менингококковой инфекции у ребенка 15 лет.

Материал и методы

Под нашим наблюдением находился мальчик в возрасте 15 лет, проходивший лечение в отделении анестезиологии и реанимации Областной клинической детской больницы УЗ «Витебский областной детский клинический центр» (ОКДБ УЗ «ВОДКЦ») с подтвержденной, клинически и лабораторно, менингококковой инфекцией. В оценке состояния использовали следующие методы: сбор анамнеза, общий осмотр, методы пальпации, аускультации, перкуссии, инструментальные и лабораторные методы диагностики.

Результаты

8.11.2024 г. мальчик 15 лет поступил в отделение анестезиологии и реанимации (РАО) ОКДБ УЗ «ВОДКЦ» с жалобами на резкое повышение температуры тела до 41°C, слабость, влажный кашель, боли в животе в эпигастриальной области, сыпь на коже.

Из анамнеза жизни известно, что ребенок рос и развивался согласно возрасту. Профилактические прививки проводились в соответствии с календарем, утвержденным МЗ Республики Беларусь. Материально-бытовые условия удовлетворительные, питание хорошее. Аллергологический анамнез не отмечен. Наследственный анамнез без особенностей.

Из анамнеза заболевания установлено, что пациент заболел остро, проходил лечение амбулаторно по месту жительства по поводу острой респираторной инфекции, рекомендованы жаропонижающие при повышении температуры тела выше 38,5°C, обильное питье. На третьи сутки от момента заболевания мальчик госпитализирован в реанимационное отделение Шумилинской центральной районной больницы в связи с резким ухудшением состояния, сохранялась высокая температура тела, отсутствовал эффект от жаропонижающих, беспокоила сильная головная боль, выраженная слабость, боли в животе, появление мелкоочечной геморрагической сыпи на лице и верхней половине туловища. В отделении проведено лечение: инфузионная терапия, дексаметазон, кеторалак, анальгин. Вызвана бригада реанимационно-консультативного центра г. Витебска совместно с врачом инфекционистом, после чего ребенок был переведен в РАО ОКДБ УЗ «ВОДКЦ» в связи с тяжестью состояния после проведения предтранспортировки подготовки (инфузионная терапия, переливание свежзамороженной плазмы). 08.11.2024 г. ребенок доставлен в РАО, минуя приемный покой, с диагнозом: Геморрагический васкулит с почечным синдромом, тяжелое течение. Гепатит, неуточненный. Внегоспитальная пневмония в нижней доле справа, средней степени тяжести, дыхательная недостаточность 0–1.

При поступлении жалобы на боли в животе, слабость, кожную сыпь (геморрагическая). Состояние мальчика тяжелое, сознание приглушенное, адекватное, ориентирован, доступен продуктивному контакту, психическое развитие соответствует возрасту. Зрачки

D=S, фотореакция живая. Очаговой и менингеальной симптоматики не выявлено. Температура тела 36,6°С. Кожа бледно-розового цвета, сухая, теплая на ощупь. На коже лица, туловища, ног и поясницы множественные мелкоточечные элементы геморрагической сыпи. При осмотре полости рта выявлены элементы геморрагической сыпи. Частота дыхания 24 в минуту, аускультативно в легких выслушивается жесткое дыхание, ослабленное над нижними отделами, влажные проводящие хрипы. При подаче кислорода через носовые канюли со скоростью 2 л/мин SpO₂ составляет 99 %. При аускультации сердца тоны приглушены, ритмичные, систолический шум в V точке. Частота сердечных сокращений 124 удара в минуту. Артериальное давление 99/35 мм рт. ст. при кардиотонической поддержке (титрование добутамина 7,5 мкг/кг/мин). Живот при пальпации мягкий, болезненный в области эпигастрия. При пальпации печень увеличена, край печени выступает на 4 см из-под реберной дуги. Стул 1–2 раза в день, оформленный, обычного цвета. Диурез после использования диуретиков (фуросемид) через уретральный катетер 100 мл (1 мл/кг/час) в мочеиспускательнике, моча темно-желтого цвета.

09.11.2024 г., на второй день, наблюдалась отрицательная динамика, снижение SpO₂ до 90 % при сохранении кислородной поддержки, тахипноэ, увеличение частоты дыханий до 30 в минуту, тахикардия до 130 ударов в минуту. Отмечается психомоторное возбуждение. Учитывая дыхательный ацидоз по данным кислотно-щелочного состояния (КЩС), нарастание уровня лактата, дыхательной недостаточности, дыхательного ацидоза, мальчик переведен на неинвазивную вентиляцию легких через лицевую маску.

09.11.24 г. получены результаты исследования крови методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) на менингококк и бактериальный ряд: ДНК менингококка обнаружено; гемофильной палочки, пневмококка, клебсиеллы пневмонии, ацинетобактер, синегнойной палочки, кишечной палочки и золотистого стафилококка не обнаружено. Выявлено ДНК вируса Эбштейн-Бара, выявлено ДНК риновируса, РНК энтеровируса и ЦМВ не обнаружено.

На основании анамнеза жизни и заболевания, данных объективного осмотра, результатов лабораторных и инструментальных исследований установлен диагноз: Генерализованная менингококковая инфекция, менингококкемия. Менингит.

Осложнения: Сепсис. Септический шок. Синдром полиорганной недостаточности. Сердечная недостаточность 2б степени. Дыхательная недостаточность 3 степени. Острое почечное повреждение тяжелой степени. Реактивный гепатит. Синдром диссеминированного внутрисосудистого свертывания (ДВС). Гастроинтестинальная недостаточность.

10.11.2024 г. состояние мальчика ухудшилось. В связи с нарастанием дыхательной недостаточности произведена интубация трахеи. Продолжена искусственная вентиляция легких через эндотрахеальную трубку.

12.11.24 г. в связи с нарастанием уровня мочевины, креатинина принято решение о проведении почечной заместительной терапии в режиме продленной гемодиализации (ПЗТ ГДФ). Проведена катетеризация центральной вены с постановкой диализного катетера. Проводился динамический контроль коагулограммы, КЩС. Манипуляция проводилась в непрерывном режиме.

13.11.24 г. в связи с нарастанием кислородозависимости и высоким уровнем CO₂ в крови пациент взят в операционный блок для подключения к аппарату, начато проведение экстракорпоральной мембранной оксигенации (ЭКМО).

В период нахождения с 08.11.2024 г. по 14.11.2024 г. в РАО ОКДБ УЗ «ВОДКЦ» выполнены следующие обследования (табл. 1-5).

Группа крови 0 (1) первая Rh-положительная.

09.11.24, 11.11.24 г. Мазок из носоглотки на Ag-SARS-CoV-2 – отрицательно.

12.11.24 г. Посев из носоглотки на пневмококк Str. Pneumoniae – не обнаружен.

09.11.24 г. ИФА на COVID-19 – IgG положительно; IgM отрицательно.

12.11.24 г. Анализ крови на ВИЧ, HBs Ag, Anti HCV – отрицательно.

10.11.24 г. Анализ крови на длительность и свертываемость: длительность – 2 мин. 30 сек.; свертываемость – 3 мин 20 сек и 3 мин 40 сек.

09.11.24 г. ПКТ – >100 нг/мл; 11.11.24 г. ПКТ – >100 нг/мл; 12.11.24 г. ПКТ – 58,44 нг/мл.

11.11.24 г. Ферритин > 1000 нг/мл.

11.11.24 г. Тропонин – 0,17 нг/мл (N<0,11 нг/мл).

11.11.24 г. АЦЦ – <3,5 ед/мл.

11.11.24 г. Интерлейкин-6 – 43,6 п/г.

11.11.24 г. Д-димеры – >5000 нг/мл.

Таблица 1. Показатели общего анализа крови в динамике

Дата	Эрх10 ¹²	Hb, г/л	Ц.п/Ht	Трх10 ⁹	Lx10 ⁹	Э%	Миело%/	Ю%/П%	С%	Л%	М%	СОЭ, мм/ч
09.11.24	4,69	136	0,89/0,41	108	25,8	-	30		57	10	3	-
10.11.24	3,95	121	0,93/0,35	31,2	41,4	-	22		65	10	3	5
10.11.24	3,73	113	0,92/0,32	38	46,3	-	37		42	16	5	-
11.11.24	2,99	90	0,93/0,26	42	59,3	-	41		34	22	3	22
12.11.24	3,0	90	0,9/0,26	30	86,1	-	1/5/19		70	3	2	44
13.11.24 (после гемотрансфузии)	3,2	95	0,89/0,28	78	63	1	1/1/14		80	2	1	50
13.11.24	3,13	92	0,89/0,26	71,0								

Таблица 2. Показатели биохимического анализа крови в динамике

Дата	О.бел/альб	Мочев/ креатинин	СРБ г/л	Глюкоза ммоль/л	Са 2 ⁺	Na	K	Cl	АлТ/АсТ	Бил/ Общ/прям	ЩФ/ЛДГ
09.11	59,5/38,3	11,3/246	216	6,2	3,4	142	4,05	107,3	123,8/186,6	89,8/59,6	133/1954
10.11	62,1/36,2	22/410	396	9,6	2,14	140,8	5,69	111	194,4/174,3	101,8/68,1	121/2643
10.11	64,9/33,1	25,1/478	396	6,4	2,13	139,8	5,9	108,9	161,3/155,6	98,6/67,1	-
11.11	63,5/33,9	32,3/706	240	5,5	2,1	141,2	5,26	106,4	108,3/103,5	123,1/86,1	-/ 1984
12.11	66,2/31,8	46,4/747	72	10,1	1,9	137,8	5,0	100,2	91,2/107,6	144,7/92,3	-/2176
12.11	79/42,4	31,1/360	-	8,7	2,1	138,7	4,58	102,3	67,8/71,9	94,5/58,2	-
13.11	72,5/41,4	3,8/167	30	6,1	1,45	142	4,67	108,6	75,9/73,7	79,1/51	-
13.11	76,6/43,8	16,9/145	42	7,4	1,87	136,4	4,66	101,8	71,5/70,0	82,5/49,1	-

Таблица 3. Показатели коагулограммы в динамике

Дата	АЧТВ	ПВ	МНО	Фибриноген
09.11.24	88,1	20,6	1,03	3,2
10.11.24	18,8	13,7	0,61	2,0
11.11.24	31,2	20,3	1,01	4,4
12.11.24	30,4	19,9	0,99	3,6

Таблица 4. Показатели кислотно-щелочного состояния в динамике

Дата	pH	pCO ₂	pO ₂	Glu	Lac	HCO ₃
09.11.24 (вен.) 00:20	7,147	50	38,1	4,1	7,47	17,1
09.11.24 (вен.) 11:50	7,216	48,3	54,7	12	4,14	19,3
09.11.24 (вен.) 21:00	7,311	34	67,8	11,1	4,0	17,1
10.11.24 (вен.) 05:50	7,315	34,9	43,9	8,3	3,79	17,5
10.11.24 (вен.) 12:00	7,153	48	36,1	4,9	7,72	17,1
10.11.24 (вен.) 23:00	7,358	32,2	69,5	5,4	1,98	19,3
11.11.24 (вен.) 6:00	7,231	44,9	66	5,2	1,08	19,7
11.11.24 (вен.) 10:25	7,161	63	51,2	7,3	1,0	17,9
11.11.24 (вен.) 23:58	7,285	40,7	39,1	6,8	1,1	18,5
12.11.24 (вен.) 0:15	7,247	41,9	40,1	8,3	1,2	17,2
12.11.24 (арт.) 23:55	7,461	35,6	53,8	7,1	1,2	25,7
13.11.24 (арт.) 13:55	7,302	51,5	76,2	8,2	1,0	23,3

Таблица 5. Показатели общего анализа мочи в динамике

Дата	Цвет	Реакция	Прозрачность	Уд. вес	Белок	Сахар	Эпителий	Лейкоциты	Эритроциты
09.11.24	с/ж	кисл	Прозр.	1023	0,309	-	3-4	6-8	13-15 (нез. и з.)
10.11.24	с/ж	кисл	мутн	1018	-	-	ед	7-8	35-40 (свеж)
11.11.24	желт	кисл	мутн	1021	0,041	-	2-3	6-7	4-5 (нез. и з.)
12.11.24	с/ж	кисл	прозр	1014	Не обн	отр	0-1	0-1	2-3 свежие
13.11.24	с/ж	кисл	прозр	1018	0,220	отр	0-1	14-16	12-14

11.11.24 г. ProBNP – 16553,2 пг/мл (N 0-125 пг/мл).

12.11.24 г. Иммуногематологическое исследование крови на аллоиммунные антитела – не обнаружено.

12.11.24 г. Иммунологическое исследование: С3 компонент комплемента – 155 мг/дл (N 90-180), С4 компонент комплемента – 55 мг/дл (N 10-40).

09.11.24 г., 10.11.24 г., 11.11.24 г. УЗИ сердца: Малые аномалии развития сердца: дополнительные хорды левого желудочка (МАРС: ДХЛЖ). Тахикардия. Эхопризнаки незначительного гидроперикарда.

Снижение сократительной функции левого желудочка ФВ 55 %. Недостаточность митрального клапана II ст. Трикуспидальная недостаточность 1 ст.

12.11.24 г., 13.11.24 г. УЗИ сердца: Гипертрофия левого желудочка. Ускорение кровотока в выходном тракте левого желудочка. Ускорение кровотока на аортальном клапане. Ускорение кровотока в стволе легочной артерии. Ускорение кровотока на митральном клапане. Митральная регургитация 1-2 ст. Трикуспидальная регургитация 1 ст. Тахикардия. МАРС: ДХЛЖ.

09.11.24 г., 10.11.24 г., 11.11.24 г., 12.11.24 г. УЗИ органов брюшной полости: Гепатоспленомегалия. Диффузные изменения печени, почек, селезенки.

13.11.24 г. УЗИ органов брюшной полости: Гепатоспленомегалия. Диффузные изменения печени, почек, селезенки, поджелудочной железы.

09.11.24 г., 10.11.24 г., 12.11.24 г. УЗИ плевральных полостей: В реберно-диафрагмальном синусе с обеих сторон определяется свободная жидкость толщиной слоя до 5 мм (до 6-7 мм с обеих сторон от 13.11.24 г.).

09.11.24 г., 10.11.24 г. Rtg органов грудной клетки: Rtg-признаки двусторонней очаговой пневмонии.

12.11.24 г. Rtg органов грудной клетки: Rtg-признаки двусторонней полисегментарной пневмонии с преимущественным поражением правого легкого. Выпот в правой плевральной полости.

08.11.24 г. ЭКГ: Синусовая тахикардия с ЧСС 100-111 в мин. Нормальное положение электрической оси сердца (ЭОС). Нарушение в фазе реполяризации желудочков: элевация ST I, II, F, V5-6.

11.11.24 г. ЭКГ: Синусовая тахикардия 150 в мин. Нормальное положение ЭОС. В динамике от 08.11.24 г. – снизился вольтаж зубца R в стандартных отведениях.

13.11.24 г. ЭКГ: Ритм синусовый 115 в мин. Тахикардия. Нормальное положение ЭОС.

09.11.24 г. Осмотр хирурга: Данных за острую хирургическую патологию не выявлено.

09.11.24 г. Осмотр ЛОР: Отоскопия: AD, AS б/п серые, контуры сохранены. Носовые ходы свободные, слизистые синюшно-розового цвета, выраженная сосудистая сеть в зоне Киссельбаха с обеих сторон. Глотка – геморрагии на слизистой неба, следы крови на задней стенке глотки, слизистая миндалин с синюшным оттенком, налетов нет.

11.11.24 г., 13.11.24 г. Осмотр офтальмолога: Субконъюнктивальное кровоизлияние ОУ (обоих глаз).

12.11.24 г. Санационная бронхоскопия. Заключение: Обтурация нижнедолевых бронхов кровянистыми сгустками с обеих сторон. Состояние после эндоскопического удаления сгустков с восстановлением просвета бронхов.

14.11.24 г. ребенок переведен в Республиканский научно-практический центр детской хирургии (РНПЦ ДХ) в г. Минск. Состояние ребенка крайне тяжелое, без отрицательной динамики на фоне проводимой интенсивной терапии. Пациент находится под медицинской седацией. С аппаратом ИВЛ синхронизирован. Кожный покров бледно-розовый, сохраняются элементы геморрагической сыпи на лице, в области шеи, рук, внутренней поверхности бедер. Геморрагии в ротовой полости, на корне языка, верхнем небе. Температура тела 37,4°C. При аускультации легких дыхания проводится по всем полям, SpO2 89-93%. Тоны сердца ритмичные, систолический шум в V точке, частота сердечных сокращений 105 ударов в минуту, АД (инваз) 140/45 мм.рт.ст. Проводится ЭКМО. Живот мягкий, доступен глубокой пальпации. Диурез 1 мл/кг/ч на фоне продолжающегося титрования фуросемида (10 мг/кг/

сутки). Стул был самостоятельный. Состояние оценено как транспортабельное в условиях реанимобиля.

За время нахождения в РАО ОКДБ УЗ «ВОДКЦ» в период с 08.11.24 по 14.11.2024 г. проведено следующее лечение:

- инфузионная терапия (глюкозо-солевые растворы с дотацией электролитов, трансфузии свежезамороженной плазмы, эритроцитов, обедненных лейкоцитами, в добавочном растворе, тромбоцитарной массы;

- симптоматическая терапия (глазные капли левофлоксацин 1–2 кап.х3 раза/сут, флоксал в ОУ на ночь. (09.11. 24–12.11. 24), квамател 20 мгх2 раза/сут. (08.11. 24–14.11. 24));

- антибактериальная терапия (меропенем 2,0 граммах3 раза/сут. (08.11. 24–09.11. 24), 1,0 граммх3 раза/сут. (с 10.11. 24–12.11. 24), 1 грамм х4 раза/сут. (с 13.11. 24–14.11. 24), линезолид 0,5 граммх2 раза/сут. (11.11. 24–14.11. 24), ванкомицин 1,5 граммах1 раз/сут. (08.11. 24–10.11. 24));

- противогрибковая терапия (касепонин 70 мгх1 раз/сут. (13.11.24–14.11.24); противовоспалительная терапия (солумедрол 500 мгх2 раза/сут. (09.11.24–10.11.24), 100 мгх2 раза/сут (11.11.24–14.11.24);

- мочегонная терапия (фуросемид 1% в/в титрование 7,5–10 мг/кг/сут (08.11.24–14.11.24);

- кардиотоническая поддержка (норадреналин титрование 0,1–0,3 мкг/кг/мин (08.11.24–12.11.24), добутамин 7,5–15 мкг/кг/мин под контролем АД (08.11.24–12.11.24));

- иммуномодулирующая терапия (Ig (Кеовик) в/в 35 грамм (09.11.24–12.11.24); антикоагулянты (фраксипарин подкожно 0,3 мл (2850 МЕ)х2 раза/сут. (08.11.24–14.11.24).

За время нахождения в РНПЦ ДХ с 14.11.2024 г. по 31.01.2025 г. в отделении реанимации проведены следующие виды хирургического лечения:

16.11.2024 г. – восстановление просвета левого бронха. Извлечение фибринового сгустка.

25.11.2024 г. – трахеостомия.

28.11.2024 г. – отключение вено-венозного ЭКМО. Пластика внутренней яремной вены.

11.12.2024 г. – лапароскопическое вскрытие и дренирование сальниковой сумки и ложа селезенки.

17.12.2024 г. – лапаротомия, разделение инфильтрата, спленэктомия, дренирование брюшной полости.

06.01.2025 г. – релапаротомия, адгезиолизис, лаваж и дренирование брюшной полости, вакуум-ассистированное дренирование послеоперационной раны.

08.01.2025 г. – некрэктомия мягких тканей крестцово-копчиковой области.

09.01.2025 г. – некрэктомия, VAC-ассистированное дренирование раны передней брюшной стенки.

13.01.2025 г. – некрэктомия, VAC-ассистированное дренирование раны передней брюшной стенки.

16.01.2025 г. – ревизия и дренирование лапаротомной раны, наложение вторичных швов.

23.01.2025 г. – кожная пластика раны крестцово-копчиковой области.

29.01.2025г. – вторичная хирургическая обработка раны шеи, наложение вторичных швов.

В период пребывания в РАО РНПЦ ДХ состояние ребенка улучшилось и стабилизировалось. Дышит самостоятельно, через трахеостому на фоне CPAP терапии с периодическим переводом на режим PSV в ночное время. В заместительной почечной терапии не нуждается. Переведен 31.01.2025 в РАО ОКДБ УЗ «ВОДКБ» реанимационной бригадой с диагнозом:

Основной диагноз: Другие уточненные бактериальные болезни (А 48.8) Генерализованная бактериальная инфекция (вирусо-бактериальная инфекция (риновирус/энтеровирус от 18.11.2024 г. методом FilmArray, методом ПЦР ДНК менингококка от 12.11.24, *Acinetobacter baumannii*, *Klebsiella pneumoniae* от 18.11.24 г. методом FilmArray)). Сепсис. Операция подключения ЭКМО 14.11.24 г. Трахеостомия 25.01.24 г. Отключение вено-венозного ЭКМО, пластика внутренней яремной вены 28.11.24 г.

Осложнения: Хроническая респираторная недостаточность (J96.1).

Синдром полиорганной недостаточности: дыхательная недостаточность 2 ст., почечная недостаточность, печеночная недостаточность, синдром диссеминированной внутрисосудистой свертываемости, постгипоксическая энцефалопатия тяжелой степени, полисерозит, острая сердечная недостаточность. Двухсторонняя пневмония. Рубцовый (постинтубационный) стеноз (двухуровневый) подскладкового пространства и верхней трети трахеи. Острое почечное повреждение. Реактивный гепатит. Острый панкреатит, некротизирующая форма. Некроз хвоста поджелудочной железы. Подтвержденный тромбоз селезеночной артерии. Инфаркт и подкапсульная гематома селезенки. Состоявшееся внутрибрюшное кровотечение (11.12.2024 г.). Лапароскопическое вскрытие и дренирование сальниковой сумки и ложа селезенки (17.12.2024 г.). Лапаротомия, разделение инфильтрата брюшной полости, спленэктомия. Нагноение и несостоятельность послеоперационной раны. Фиксированная эвентрация кишечника. Рецидивирующее раневое кровотечение. Релапаротомия 1, адгезиолизис, лаваж и дренирование брюшной полости, вакуум-ассистированное дренирование послеоперационной раны (06.01.2025 г.). Вакуум-ассистированное лечение лапаротомной раны (09.01.25 г., 13.01.2025 г.). Закрывание дефекта, формирование вентральной грыжи (16.10.2025 г.). Дефект мягких тканей в области трахеостомической канюли. Вторичная хирургическая обработка раны шеи, наложение вторичных швов (29.01.2025 г.). Множественные пролежни мягких тканей (затылка, задней поверхности туловища между лопатками, правой подколенной области, латеральной поверхности правой голени, латеральной поверхности левой голени, множественные в области обеих стоп).

Состояние при поступлении в РАО ОКДБ УЗ «ВОДКБ» тяжелое, обусловлено синдромом полиорганной недостаточности (дыхательная недостаточность, острое почечное повреждение, острая пе-

ченочная недостаточность, постгипоксическая энцефалопатия тяжелой степени), генерализованной бактериальной инфекцией, синдромом системного воспалительного ответа, перенесенными оперативными вмешательствами. В сознании, доступен продуктивному контакту, команды выполняет, вял, апатичен. Кожные покровы иктеричные. Множественные пролежни мягких тканей (затылка, задней поверхности туловища между лопатками (D=3 см), правой подколенной области (D=2 см), латеральной поверхности правой голени (5x3 см), латеральной поверхности левой голени (5x3 см), множественные в области обеих стоп). Температура субфебрильная. Респираторная поддержка в ночное время через трахеостомическую канюлю в режиме PSV. Зрачки среднего размера, D=S, фотореакция сохранена. Мышечный тонус снижен. Общая пастозность тканей. В легких дыхание выслушивается с обеих сторон, ослаблено в нижних отделах, проводные влажные хрипы. Тоны сердца ритмичные, ЧСС 120 ударов в минуту, АД 130/90 мм рт.ст., SpO₂ 96–98 %. Живот мягкий, доступен пальпации, перистальтика выслушивается. Печень выступает из-под края реберной дуги на 3 см. Местно из лапаротомной раны серозное отделяемое, из мест стояния дренажей гнойное отделяемое. Диурез сохранен, достаточный.

Продолжена терапия согласно рекомендациям РНПЦ ДХ. Ребенок регулярно осматривался врачом-реаниматологом, узкими специалистами (хирург, кардиолог, оториноларинголог, невролог, физиотерапевт, эндокринолог, офтальмолог), регулярно проводились консилиумы с участием администрации УЗ «ВОДКБ», сотрудников кафедры педиатрии №1 УО «ВГМУ». Проводилась замена трахеостомической трубки, коррекция терапии в зависимости от клинической ситуации и результатов клинико-лабораторного мониторинга. Лечение пролежней с привлечением специалистов центра гнойной хирургии УЗ «Витебская областная клиническая больница». 05.02.2025 в связи с частичным расхождением швов и нагноением раны в области крестца произведено снятие швов с туалетом раны. 28.02.2025 произведена некрэктомия некротизированных участков мягких тканей в крестцово-копчиковой области. 11.02.2025 г. под наркозом проведено дренирование правой плевральной полости с целью купирования пневмоторакса справа. 17.02.2025 г. дренаж удален.

За время нахождения в РАО ОКДБ УЗ «ВОДКБ» состояние пациента расценивалось как тяжелое. 01.03.2025 г. при осмотре ребенок в сознании, доступен контакту, на вопросы отвечает односложно, речь шепотная, кожные покровы с иктеричным оттенком, склеры иктеричные, множественные пролежни мягких тканей, постоянно обрабатываются, область трахеостомы чистая, мышечный тонус средней силы, активные движения в руках до уровня плечевого пояса, движения пальцев рук, обеих кистей, тактильная и болевая чувствительность сохранена. Аппетит снижен, твердую и жидкую пищу глотает, не поперхивается.

Санируется вязкая мокрота в небольшом количестве, откашливается хорошо. В легких дыхание проводится с обеих сторон, ослаблено в нижних отделах. Тоны сердца ритмичные, ЧСС 122 удара в минуту, АД 120/60 мм рт. ст. на фоне проводимой кардиотонической поддержки (добутамин 12 мкг/мин, дофамин 5 мкг/кг/мин – данные на 01.03.2025 г.). Печень выступает из-под края реберной дуги на 7 см. Диурез сохранен, мочеиспускание свободное по катетеру (стимуляция фуросемидом). Стул регулярный. Проводилась медикаментозная терапия, ЛФК, физиотерапевтическое лечение, ребенок находился на противопролежневом матрасе с активной ротацией.

12.03.2025 в очередной раз осматривался консилиумом врачей с участием администрации и сотрудников кафедры педиатрии №1 УО «ВГМУ». Ребенок в сознании, доступен контакту, на вопросы отвечает адекватно, речь внятная, кожные покровы бледно-розовые с субиктеричным оттенком, склеры слегка иктеричные, множественные пролежни мягких тканей, рана в области крестца с грануляциями, ежедневные перевязки. Аппетит снижен, твердую и жидкую пищу глотает, не поперхивается. Область трахеостомы чистая, мышечный тонус средней силы, активные движения в руках до уровня плечевого пояса, движения пальцев рук, обеих кистей, тактильная и болевая чувствительность сохранена. Рефлексы снижены. Санируется вязкая мокрота в небольшом количестве, откашливается хорошо. Проводятся ингаляции с применением антибиотика (колистат). В легких при аускультации дыхание проводится с обеих сторон, ослаблено в нижних отделах, ЧД 24 в минуту. Тоны сердца ритмичные, ЧСС 114 ударов в минуту, АД 121/74 мм рт. ст., без кардиотонической и вазопрессорной терапии. Печень выступает из-под края реберной дуги на 7 см. Диурез сохранен, мочеиспускание свободное, со стимуляцией фуросемидом. Стул регулярный.

13.03.25 в 00:15 состояние пациента резко ухудшилось. У ребенка внезапная остановка сердечной деятельности. На кардиомониторе фибрилляция желудочков, сатурация не определяется, АД не определяется. Начаты реанимационные мероприятия: непрямой массаж сердца, ИВЛ с подачей 100% кислорода. Болюсное введение адреналина, лидокаина. Проведена дефибрилляция сердца 200-200-400 Дж. На 6-й минуте идиопатический ритм на кардиомониторе. Асистолия, сатурация не определяется. АД не определяется. Зрачки широкие, на свет не реагируют. Реанимационные мероприятия продолжаются. Ввиду своей неэффективности, реанимационные мероприятия прекращены. 13.03.2025 г. в 00.50 констатирована биологическая смерть пациента.

В период нахождения в РАО УЗ «ВОДКБ» в период с 31.01.25 г. по 13.03.25 г. пациенту регулярно проводились лабораторные обследования: общий анализ крови, общий анализ мочи, биохимический анализ крови, коагулограмма, определялись показатели кислотно-щелочного состояния. Существенные изменения наблюдались в показателях биохимии, сохранялся вы-

сокий уровень АлТ (до 155,5 Ед/л), АсТ (до 103,4 Ед/л), билирубина (общий/прямой/непрямой, соответственно, до 49,3/25,1/24,2 мкмоль/л).

Определение прокальцитонина (ПКТ) 03.02.2025 г.: 0,42 нг/мл; 10.02.2025 г.: 0,24 нг/мл; 19.02.2025 г.: 0,69 нг/мл; 10.03.2025 г.: 0,2 нг/мл.

ЭКГ: 03.02.2025 г. Ритм синусовый, тахикардия, 125 ударов в минуту. Нормальное положение ЭОС. Снижен вольтаж зубцов ЭКГ в стандартных отведениях. Нарушения в фазе реполяризации желудочков.

При проведении рентгенографии органов грудной клетки сохранялись признаки двусторонней полисегментарной пневмонии.

УЗИ органов брюшной полости без существенной динамики за время наблюдения: Гепатомегалия. Диффузные изменения печени, киста печени. Диффузные изменения паренхимы почек. Асцит. Состояние после спленэктомии.

18.02.2025 г. Ритм синусовый, тахикардия 136 ударов в минуту. Нормальное положение ЭОС. Удлинение интервала QT. Нарушение в фазе реполяризации желудочков.

10.03.2025 г. Ритм синусовый, тахикардия 120 ударов в минуту. Отклонение ЭОС вправо. Нарушение в фазе реполяризации желудочков, сино-атриальная блокада 2 степени. Единичные наджелудочковые экстрасистолы.

При проведении УЗИ сердца выявлены следующие изменения: Митральная регургитация 2 степени. Трикуспидальная регургитация 2 ст. Регургитация на клапане ЛА 1 степени. Снижение сократительной функции левого желудочка. Фракция выброса – 49 %

25.02.2025 г. КТ брюшной полости с внутривенным контрастным усилением. Диффузные изменения паренхимы печени по типу стеатоза. Гепатомегалия. Состояние после спленэктомии. Диффузные изменения паренхимы поджелудочной железы. Свободная жидкость в брюшной полости.

05.02.2025 г. Посев из раны на животе на флору и чувствительность к антибиотикам: выделен *Acinetobacter baumannii*, чувствительный к цефоперазону/сульбактам, полимиксину; *St. epidermidis*, чувствительный к азитромицину, гентамицину, линезолиду, доксициклину.

14.02.2025 г. Посев крови на стерильность: выделен *Micococcus spp*, чувствительный к азитромицину, левофлоксацину, линезолиду, фосфомицину.

04.03.2025 г. Посев мочи на флору и чувствительность к антибиотикам; выделена *Klebsiella pneumoniae*, чувствительная к полимиксину.

04.03.2025 г. Посев из трахеостомической канюли на флору и чувствительность к антибиотикам: выделена *Enterococcus faecalis*.

04.03.2025 г. Посев из раны на крестце на флору и чувствительность к антибиотикам: выделен *Ps. aurigenosa*, чувствительный к фосфомицину, имипенему, полимиксину.

06.03.2025 г. Посев из раны на крестце на флору и чувствительность к антибиотикам: выделена

Klebsiella pneumoniae, полирезистентная.

06.03.25 г. Посев крови на стерильность: выделена *Candida krusei*, чувствительная к вориконазолу, каспофунгину.

В период с 31.01.25 г. по 13.03.25 г. в РАО ОКДБ УЗ «ВОДКБ» пациент получил следующее лечение:

- антибактериальная терапия (цефоперазон/сульбактам 2,0 грамма х 2 раза/сутки в/в 31.01.25–06.03.25; колистат 2 млн МЕ х 3 раза/сутки в/в 31.01.25–06.03.25; тигециклин 100 мг х 2 раза/сутки в/в 31.01.25–15.02.25; меропенем 1,5 грамма х 3 раза/сутки в/в 07.03.25–13.03.25; сультасин 1,5 грамма х 2 раза/сутки в/в 07.03.25–13.03.25);

- противогрибковая терапия (флуконазол 300 мг х 2 раза/нед перорально 31.01.25–11.03.25; вориконазол в нагрузочной дозе 480 мг каждые 12 часов 1 сутки в/в, далее 320 мг каждые 12 часов в/в 12.03.25–13.03.25);

- антикоагулянтная терапия (фраксипарин 0,6 мл (5700 МЕ анти-Ха-факторной активности) п/к х 1 раз/сутки постоянно);

- витаминотерапия (витамин В1, В6 по 1 мл в/в через день 1 раз/сутки; витамин Д3 3 капли х 1 раз/сутки внутрь);

- мочегонная терапия (фуросемид по показаниям х 4 раза/сутки в/в);

- гормональная терапия (эутирокс 12,5 мг х 1 раз/сутки внутрь постоянно);

- пробиотики (линекс-форте 1 капсула х 1 раз/сутки внутрь постоянно);

- препараты других групп (креон 10 тыс Ед в каждое кормление *per os*; урсосан 250 мг х 2 раза/сутки *per os*, L карнитин 1 грамм х 1 раз/сутки в/в).

Проводилась коррекция водно-электролитного баланса, кардиотоническая поддержка при необходимости (адреналин, добутамин, дофамин), переливания свежзамороженной плазмы, эритроциты, обедненные лейкоцитами, в добавочном растворе (ЭОЛДР)), симптоматическая терапия.

Диагноз заключительный клинический: А 48.8 Другие уточненные бактериальные болезни. Генерализованная бактериальная инфекция (вирусно-бактериальная инфекция (риновирус/энтеровирус от 18.11.2024 г. методом FilmArray, методом ПЦР ДНК менингококка от 12.11.24 г., *Acinetobacter baumannii*, *Klebsiella pneumoniae* от 18.11.24 г. методом FilmArray)). Сепсис. Операция подключения ЭКМО 14.11.24 г. Трахеостомия 25.01.24 г. Отключение вено-венозного ЭКМО, пластика внутренней яремной вены 28.11.24 г.

Осложнения: Хроническая респираторная недостаточность (J96.1). Синдром полиорганной недостаточности: Дыхательная недостаточность 2 степени, почечная недостаточность, печеночная недостаточность, синдром диссеминированной внутрисосудистой свертываемости, постгипоксическая энцефалопатия тяжелой степени, полисерозит, острая сердечная недостаточность. Двухсторонняя полисегментарная пневмония, тяжелое течение. Вторичная кардиопатия. Нарушение сердечного ритма: синусовая

тахикардия, НК1. Первичный субклинический гипотиреоз. Рубцовый (постинтубационный) стеноз (двухуровневый) подскладкового пространства и верхней трети трахеи. Острое почечное повреждение. Реактивный гепатит. Острый панкреатит, некротизирующая форма. Некроз хвоста поджелудочной железы. Подтвержденный тромбоз селезеночной артерии. Инфаркт и подкапсульная гематома селезенки. Состоявшееся внутрибрюшное кровотечение 11.12.2024 г. Лапароскопическое вскрытие и дренирование сальниковой сумки и ложа селезенки 17.12.2024 г. Лапаротомия, разделение инфильтрата брюшной полости, спленэктомия. Нагноение и несостоятельность послеоперационной раны. Фиксированная эвентрация кишечника. Рецидивирующее раневое кровотечение. 06.01.2025 г. Релапаротомия 1, адгезиолизис, лаваж и дренирование брюшной полости, вакуум-ассистированное дренирование послеоперационной раны. Вакуум-ассистированное лечение лапаротомной раны. 16.01.2025 г. закрытие дефекта, формирование вентральной грыжи. Дефект мягких тканей в области трахеостомической канюли. 29.01.2025 г. Вторичная хирургическая обработка раны шеи, наложение вторичных швов. Множественные пролежни мягких тканей (затылка, правой подколенной области, латеральной поверхности правой голени, латеральной поверхности левой голени, множественные в области обеих стоп). Инфицированная рана в области крестца (пластика от 23.01.25 г., несостоятельность швов). Вялогранулирующие раны передней брюшной стенки, межлопаточной области. Правосторонний пневмоторакс от 10.02.25 г., дренирован.

Заключение

Анализируя представленный клинический случай, следует остановиться на ряде важных вопросов, возникающих при оказании помощи пациенту с данным заболеванием. Прежде всего следует отметить, что возбудитель менингококковой инфекции постоянно циркулирует среди различных возрастных групп населения, бактерионосителями чаще всего являются взрослые, при этом не имеющие клинических проявлений, болеют же преимущественно дети. Первичная симптоматика менингококковой инфекции в ряде случаев схожа с клинической картиной других острых респираторных инфекций, что и обуславливает трудности ранней диагностики заболевания. У данного пациента симптомы, появившиеся в первые дни болезни, были расценены как ОРИ, назначена соответствующая терапия.

В то же время одним из грозных симптомов данной инфекции является геморрагическая сыпь, которая позволяет заподозрить правильный диагноз, однако ее появление, как правило, говорит о тяжелом течении менингококковой инфекции, при котором развиваются наиболее грозные осложнения: менингит и инфекционно-токсический шок.

В данном случае мальчик поступал в стационар

уже с геморрагической сыпью, которая появилась на третий день от начала заболевания. При классической картине менингококковой инфекции сыпь появляется на нижних конечностях, затем распространяясь вверх, в данном клиническом случае изначально геморрагические элементы появились на лице, затем распространились сверху вниз, что нетипично. Становится понятно, что инфекция распространяется по всему организму через кровоток, поражая различные органы и системы, что и наблюдалось у нашего пациента.

Особенно опасно повреждение надпочечников, которые отвечают за выработку жизненно важных гормонов. На фоне этих процессов происходят серьезные внутрисосудистые изменения, приводящие к нарушению кровообращения настолько сильному, что в некоторых случаях требуется ампутация конечностей из-за критического нарушения циркуляции крови.

В основе патогенеза генерализованной формы менингококковой инфекции лежит циркуляция *Neisseria meningitidis* и ее эндотоксинов в сосудистом русле, что приводит к повреждению внутренней оболочки сосудов, нарушению гемодинамики и развитию инфекционно-токсического шока. Расстройства гемодинамики, в первую очередь, касаются микроциркуляции. К нарушению микроциркуляции приводит вызванный действием эндотоксина выброс биологически активных веществ, запускающих каскад воспалительных реакций. Активируются калликреин-кининовая, свертывающая, фибринолитическая системы, что приводит к генерализованному внутрисосудистому свертыванию, т.е. гиперкоагуляции. В мелких сосудах образуются множественные бактериальные тромбы, клинически проявляющиеся геморрагическим синдромом с появлением типичной геморрагической сыпи. Дальнейшее развитие ДВС-синдрома сопровождается истощением факторов свертывающей системы (гипокоагуляция), что приводит к обширным кровоизлияниям в кожу и внутренние органы. При гиперсенситизации и изменении реактивности макроорганизма геморрагический синдром с кровоизлияниями в надпочечники, почки, миокард, кожу может развиваться катастрофически быстро, нарушая функции жизненно-важных органов, что приводит к смерти больного в течение нескольких часов [8]. Даже при своевременной и адекватной терапии летальный исход может наступить в первые сутки от начала заболевания [9].

Учитывая наличие у пациента генерализованной формы менингококковой инфекции, развитие септического шока, изменения в биохимических показателях, свидетельствующих о нарушении функции почек, мальчик был взят на почечно-заместительную терапию. В последующие дни в связи с нарастанием сердечно-сосудистой и дыхательной недостаточности был переведен на ЭКМО. Согласно литературным данным, процедуру ЭКМО считают спорным средством жизнеобеспечения как в детском возрасте, так и у взрослых. Ранее применение этого метода использовалось только при дыхательной недостаточ-

ности и кардиогенном шоке, однако в настоящее время по мере накопления опыта, группа состояний, при котором ЭКМО может быть использована, расширилась. Сепсис, септический шок с рефрактерной гипотензией может быть показанием при определенных обстоятельствах для применения данного метода. Эти показания наиболее применимы в детском возрасте из-за отличительных особенностей реакции сердечно-сосудистой системы на тяжелый сепсис [10]. Использование ЭКМО у наблюдаемого пациента позволило стабилизировать состояние и перевести ребенка в РНПЦ ДХ г. Минск.

В то же время, следует понимать, что развившиеся серьезные внутрисосудистые изменения привели к осложнениям, которые потребовали хирургического вмешательства.

Известно, что длительное нахождение в стационаре, применение большого количества медицинских манипуляций, многочисленные хирургические вмешательства неизбежно приводят к присоединению госпитальной флоры, утяжеляя состояние, что наблюдалось у нашего пациента. Следует понимать, что присоединение инфекции не только утяжеляет состояние, но и требует дополнительного лечения, использования антибактериальных лекарственных средств. В то же время после перевода из РНПЦ ДХ удалось стабилизировать ребенка, компенсировать полиорганную недостаточность. Однако, после длительного пребывания в стационаре, учитывая осложнения менингококковой инфекции, наблюдавшиеся у мальчика, пациент пришел к состоянию истощения и митохондриальной смерти. Состояние пациента резко ухудшилось, и наступила фибрилляция желудочков. В литературе как потенциальный фактор при тяжелом сепсисе, который может привести к аритмии, описывают нарушение вегетативной иннервации. Помимо высоких уровней гормонов мозгового слоя надпочечников, системный воспалительный ответ как составляющее тяжелого сепсиса может дополнительно способствовать проаритмической среде. Это предположение подтверждается зависимостью между системными воспалительными маркерами (повышенный уровень С-реактивного белка, ИЛ-6 и ФНО-α) и новым возникновением фибрилляции предсердий. Повышенный внутриклеточный кальций связан с укорочением рефрактерного периода предсердий, являясь причиной триггерной активности путем отсроченных постдеполяризаций. Эти факторы способствуют высокому риску сердечных аритмий у данной категории пациентов. На сегодняшний день не разработано единой стратегии оказания помощи в данной клинической ситуации [11].

Таким образом, крайне тяжелые формы менингококковых инфекций часто характеризуется внезапным началом болезни с выраженными симптомами: лихорадка, интоксикация, ДВС-синдром, проявляющийся характерной экзантемой. В случае менингококкового менингита – выраженный менингеальный синдром с преобладанием общемозговой и очаговой симптома-

тики, что порой приводит к задержке терапии и госпитализации. Проблемы быстрой диагностики и немедленного начала терапии, раннее вовлечение в патологический процесс практически всех органов и систем организма, не до конца изученные генетические предикторы крайне тяжелого течения объясняют трудности лечения и высокую летальность, в особенности при менингококкемии.

Список литературы

1. Changing epidemiology of meningococcal disease in Europe from the mid-20th to the early 21st Century / P. Kriz [et al.] // Expert Review of Vaccines. – 2011. – Vol. 10, № 10. – P. 1477–1486.
2. The epidemiology of invasive meningococcal disease in EU/EEA countries, 2004–2014 / R. Whittaker [et al.] // Vaccine. – 2017. – Vol. 35, № 16. – P. 2034–2041.
3. Increase of invasive meningococcal serogroup W disease in Europe, 2013 to 2017 / M. Krone [et. al.] // Eurosurveillance. – 2019. – Vol. 24, № 14. – P. 1800245. – DOI: 10.2807/1560-7917.ES.2019.24.14.1800245.
4. О состоянии санитарно-эпидемиологического благополучия населения в Российской Федерации в 2019 году: государственный доклад. – М.: Федеральная служба по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека, 2020. – 299 с.
5. Менингококковая инфекция и меры профилактики // Министерство здравоохранения Республики Беларусь. – URL: <https://minzdrav.gov.by/ru/novoe-na-sayte/meningokokkovaya-infektsiya-i-mery-profilaktiki/> (дата обращения: 03.05.2025).
6. Meningitis // World Health Organization. – URL: <https://www.emro.who.int/health-topics/meningitis/index.html> (date of access: 04.05.2025).
7. Alsio, A. Impact of obesity on outcome of severe bacterial infections / A. Alsio, S. Nasic, L. Ljungström, G. Jacobsson // PLOS One. – 2021. – Vol. 16, № 5. – P. e0251887. – DOI: 10.1371/journal.pone.0251887.
8. Семенов, В. М. Инфекционные болезни: учебное пособие для студентов учреждений высшего образования по специальности «Лечебное дело» профиля субординатуры «Общая врачебная практика» / В. М. Семенов ; М-во здравоохранения Республики Беларусь, УО «Витебский гос. ордена Дружбы народов мед. ун-т». – Витебск : ВГМУ, 2020. – 372 с.
9. Королева, И. С. Эпидемиология гнойных бактериальных менингитов в период вакцинопрофилактики пневмококковой и гемофильной инфекций в Российской Федерации / И. С. Королева, М. А. Королева, А. А. Мельникова // Эпидемиология и инфекционные болезни. Актуальные вопросы. – 2017. – № 6. – С. 63–68.
10. Maclaren, G. Extracorporeal membrane oxygenation and sepsis / G. Maclaren, W. Butt // Critical Care and Resuscitation. – 2007. – Vol. 9, № 1. – P. 76–80.
11. Severe sepsis and cardiac arrhythmias / M. Shahreyar [et al.] // Annals of Translational Medicine. – 2018. – Vol. 6, № 1. – P. 6.

Поступила: 18.05.2025 г.

Принята в печать: 21.05.2025 г.

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 доредакционную 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» № 1 (45)

Зарегистрирован в Госкомпечати 25.03.2009 г., № 119

Подписано в печать _____ Формат 62х84¹/₈

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.