

Департамент охраны здоровья населения Кемеровской области
Кемеровский государственный медицинский университет
Кемеровская региональная общественная организация «Ассоциация акушеров-гинекологов»

Мать и Дитя

в Кузбассе

Рецензируемый научно-практический медицинский журнал
Основан в 2000 году

Главный редактор
Л.М. КАЗАКОВА

Учредитель и издатель:

НП «Издательский дом
«Медицина и просвещение»,
650066, Россия,
Кемеровская область,
г. Кемерово, пр. Октябрьский, 22
www.mednauki.ru
e-mail: m-i-d@mail.ru

Директор:

А.А. Коваленко

Научный редактор:

Н.С. Черных

Макетирование:

А.А. Черных

**Руководитель
компьютерной группы:**

И.А. Коваленко

Адрес редакции:

650066, Россия,
Кемеровская область,
г. Кемерово, пр. Октябрьский, 22
www.mednauki.ru
e-mail: m-i-d@mail.ru

Издание зарегистрировано
в Управлении Федеральной службы
по надзору в сфере связи,
информационных технологий
и массовых коммуникаций
по Кемеровской области.
Свидетельство о регистрации
ПИ № ТУ42-00247 от 31.08.2010 г.

Подписано в печать: 20.05.2018 г.

Дата выхода в свет: 30.05.2018 г.

Отпечатано ООО «Технопринт»,
650004, Россия, Кемеровская область,
г. Кемерово, ул. Сибирская, 35А.

Тираж: 200 экз.

Распространяется по подписке
Подписной индекс 60357 в каталоге
русской прессы «Почта России»
Розничная цена договорная

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ:

Артымук Н.В., д.м.н., проф. (Кемерово) - зам. главного редакто-
ра, Баженова Л.Г., д.м.н., проф. (Новокузнецк), Давыдов Б.И.,
д.м.н., проф. (Кемерово), Копылова И.Ф., д.м.н., проф. (Кемерово),
Котович М.М., д.м.н., проф. (Новокузнецк), Манеров Ф.К., д.м.н.,
проф. (Новокузнецк), Перовщикова Н.К., д.м.н., проф. (Кемерово),
Ровда Ю.И., д.м.н., проф. (Кемерово) - зам. главного редактора,
Черных Н.С., к.м.н., доц. (Кемерово) - ответственный секретарь

РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ:

Белокриницкая Т.Е., д.м.н., проф. (Чита), Белоусова Т.В., д.м.н.,
проф. (Новосибирск), Блохин Б.М., д.м.н., проф. (Москва), Вавилова
В.П., д.м.н., проф. (Кемерово), Галактионова М.Ю., д.м.н., доц. (Крас-
ноярск), Желев В.А., д.м.н., проф. (Томск), Занько С.Н., д.м.н.,
проф. (Витебск, Респ. Беларусь), Захарова И.Н., д.м.н., проф. (Мос-
ква), Зеленина Е.М., к.м.н. (Кемерово), Игишева Л.Н., д.м.н., проф.
(Кемерово), Казначеева Л.Ф., д.м.н., проф. (Новосибирск), Коськи-
на Е.В., д.м.н., проф. (Кемерово), Кривцова Л.А., д.м.н., проф.
(Омск), Леонтьева И.В., д.м.н., проф. (Москва), Рычкова Л.В.,
д.м.н. (Иркутск), Санникова Н.Е., д.м.н., проф. (Екатеринбург), Ску-
дарнов Е.В., д.м.н., проф. (Барнаул), Соболева М.К., д.м.н., проф.
(Новосибирск), Сутурина Л.В., д.м.н., проф. (Иркутск), Федоров А.В.,
д.м.н., проф. (Барнаул), Филиппов Г.П., д.м.н., проф. (Томск), Чер-
ная Н.Л., д.м.н., проф. (Ярославль), Шабалдин А.В., д.м.н. (Кеме-
рово), Al-Jefout M., MD, PhD (Karak, Jordan), Lech M.M., MD, PhD
(Warsaw, Poland).

Решением Президиума Высшей аттестационной комиссии
Министерства образования и науки России журнал включен
в Перечень ведущих рецензируемых научных журналов и изданий,
в которых должны быть опубликованы основные научные результаты диссертаций
на соискание ученых степеней доктора и кандидата наук

Обязательные экземпляры журнала находятся в Российской Книжной Палате,
в Федеральных библиотеках России
и в Централизованной Библиотечной Системе Кузбасса

Публикуемые в журнале материалы входят в Российский Индекс научного
цитирования РИНЦ, индексируются Реферативным журналом ВИНТИ РАН,
а также международными библиографическими базами данных
OCLC WorldCat, BASE, OpenAIRE, Google Scholar и OpenArchives.
Полнотекстовые версии журнала размещены в электронных базах данных научной
электронной библиотеки eLIBRARY.ru, электронно-библиотечной системы "Лань"
и научной электронной библиотеки "КиберЛенинка".

ОБЗОРЫ НАУЧНОЙ ЛИТЕРАТУРЫ

Додонов М.В., Артымук Д.А. НОВОЕ О НАЧАЛЬНЫХ СТАДИЯХ ЭМБРИОНАЛЬНОГО РАЗВИТИЯ ЧЕЛОВЕКА. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ	4
Шишкова Ю.Н., Миняйлова Н.Н., Ровда Ю.И., Казакова Л.М. МЕХАНИЗМЫ ПОРАЖЕНИЯ ПОЧЕК ПРИ ОЖИРЕНИИ И МЕТАБОЛИЧЕСКОМ СИНДРОМЕ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)	9
Ершова Е.Г., Ремнёва О.В. АКУШЕРСКИЙ РИСК. КРИТИЧЕСКИЕ МОМЕНТЫ СИСТЕМЫ ПЕРИНАТАЛЬНОГО ПРОГНОЗА	15
Червов В.О., Артымук Н.В., Данилова Л.Н. ГОРМОНОПОДОБНЫЕ КСЕНОБИОТИКИ И ГИНЕКОЛОГИЧЕСКИЕ ПРОБЛЕМЫ. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ	20

ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ

Елгина С.И., Никулина Е.Н. «ПЕРИНАТАЛЬНЫЙ СЛЕД» В РЕПРОДУКТИВНОЙ СИСТЕМЕ У ДЕВУШЕК-ПОДРОСТКОВ, РОЖДЕННЫХ НЕДОНОШЕННЫМИ	26
Новикова О.Н., Соломатина О.А. ИНДУЦИРОВАННЫЕ РОДЫ: ИСХОДЫ БЕРЕМЕННОСТЕЙ И РОДОВ, ВЛИЯНИЕ НА СОСТОЯНИЕ НОВОРОЖДЕННЫХ	31
Гончарова Т.А. ФУНКЦИОНАЛЬНОЕ СОСТОЯНИЕ МЕТАБОЛИЧЕСКОГО ЗВЕНА КЛЕТОЧНОГО ЭНЕРГЕТИЧЕСКОГО ОБМЕНА ПРИ ВНЕБОЛЬНИЧНОЙ ПНЕВМОНИИ У ДЕТЕЙ С ПЕРИНАТАЛЬНЫМ ПОРАЖЕНИЕМ ЦНС	35
Кошко Н.Н., Блинова Н.Г., Караульнова Д.В. ВЛИЯНИЕ ФАКТОРОВ ПРЕНАТАЛЬНОГО ОНТОГЕНЕЗА НА ФИЗИЧЕСКОЕ И ПСИХОФИЗИОЛОГИЧЕСКОЕ РАЗВИТИЕ ПОДРОСТКОВ	40
Елгина С.И., Золоторевская О.С., Разумова В.А., Кратовский А.Ю. МЕДИКО-СОЦИАЛЬНЫЙ ПОРТРЕТ ЖЕНЩИН ПЕРЕД ПРЕРЫВАНИЕМ БЕРЕМЕННОСТИ В РАННИЕ СРОКИ	44
Кострицова О.Н., Дубовая А.В. ПРОГНОЗИРОВАНИЕ ВЫЖИВАЕМОСТИ ДЕТЕЙ С ПРЕНАТАЛЬНО ДИАГНОСТИРОВАННОЙ ПАТОЛОГИЕЙ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОЙ СИСТЕМЫ	48
Слизовский Г.В., Кужеливский И.И., Шихунова Я.В., Ситко Л.А., Сигарева Ю.А. ЛЕЧЕНИЕ АСЕПТИЧЕСКОГО НЕКРОЗА ГОЛОВКИ БЕДРЕННОЙ КОСТИ В ЭКСПЕРИМЕНТЕ С ПРИМЕНЕНИЕМ КРИОТЕХНОЛОГИЙ	52

СЛУЧАЙ ИЗ ПРАКТИКИ

Захаров И.С., Мозес В.Г., Болотова С.Н., Демьянова Т.Н., Рыкова М.С., Васютинская Ю.В. БЕРЕМЕННОСТЬ В РУБЦЕ ПОСЛЕ КЕСАРЕВА СЕЧЕНИЯ – СЛЕДУЯ МЕЖДУНАРОДНОЙ КЛАССИФИКАЦИИ (СЛУЧАЙ ИЗ ПРАКТИКИ)	56
---	----

МЕДИЦИНСКАЯ БИБЛИОТЕКА

НОВЫЕ КНИГИ И СТАТЬИ	60
----------------------	----



Правила оформления научных статей, представляемых в журнал «Мать и Дитя в Кузбассе», размещены на сайте журнала www.mednauki.ru

Электронную версию журнала Вы можете найти на интернет-сайте www.mednauki.ru
Электронные версии статей доступны на сайте Научной Электронной Библиотеки по адресу www.elibrary.ru

CONTENTS:

SCIENCE LITERATURE REVIEWS

Dodonov M.V., Artymuk D.A. NEW ABOUT THE INITIAL STAGES OF EMBRYONIC HUMAN DEVELOPMENT. LITERATURE REVIEW	4
Shishkova Y.N., Minyaylova N.N., Rovda Yu.I., Kazakova L.M. MECHANISMS OF THE KIDNEY DAMAGE IN CASE OF OBESITY AND METABOLIC SYNDROME (REVIEW)	9
Ershova E.G., Remneva O.V. OBSTETRIC RISK. CRITICAL MOMENTS OF THE PERINATAL PROGNOSIS SYSTEM	15
Artymuk N.V., Chervov V.O., Danilova L.N. HORMON-LIKE XENOBIOTICS AND GYNECOLOGICAL PROBLEM. LITERATURE REVIEW	20

ORIGINAL ARTICLES

Yelgina S.I., Nikulina E.N. PERINATAL TRAIL OF THE REPRODUCTIVE SYSTEM IN ADOLESCENT GIRLS BORN PRETERM	26
Novikova O.N., Solomatina O.A. LABOR INDUCTION: PREGNANCY AND CHILDBIRTH OUTCOMES, ITS IMPACT ON NEWBORNS STATUS	31
Goncharova T.A. FUNCTIONAL STATUS OF METABOLIC COMPONENT OF CELLULAR ENERGY METABOLISM BY COMMUNITY-ACQUIRED PNEUMONIA IN CHILDREN WITH PERINATAL AFFECT OF CNS	35
Koshko N.N., Blinova N.G., Karaulnova D.V. INFLUENCE FACTORS PRENATAL ONTOGENESIS THE PHYSICAL AND PSYCHOPHYSIOLOGICAL DEVELOPMENT OF ADOLESCENTS	40
Elgina S.I., Zolotarevskaya O.S., Razumova V.A., Kratovskiy A.Y. MEDICAL AND SOCIAL PROFILE OF WOMEN BEFORE TERMINATION OF PREGNANCY AT AN EARLY STAGE	44
Kostritsova O.N., Dubovaya A.V. FORECASTING OF SURVIVAL OF CHILDREN WITH THE PRENATALLY DIAGNOSED PATHOLOGY OF THE CARDIOVASCULAR SYSTEM	48
Slizovskiy G.V., Kuzhelivskiy I.I., Shikunova Y.V., Sitko L.A., Sigareva Ju.A. CRYOAPPLICAION IN ASEPTIC NECROSIS OF THE FEMORAL HEAD IN AN EXPERIMENT	52

CASE HISTORY

Zakharov I.S., Moses V.G., Bolotova S.N., Demyanova T.N., Rykova M.S., Vasyutinskaya U.V. PREGNANCY IN THE RUBBLE AFTER CESAREAN SECTION – FOLLOWING THE INTERNATIONAL CLASSIFICATION (CASE OF PRACTICE)	56
---	----

MEDICAL LIBRARY

NEW BOOKS AND ARTICLES	60
------------------------	----

* * *

Додонов М.В., Артымук Д.А.

Кемеровский государственный медицинский университет,
г. Кемерово, Россия

НОВОЕ О НАЧАЛЬНЫХ СТАДИЯХ ЭМБРИОНАЛЬНОГО РАЗВИТИЯ ЧЕЛОВЕКА. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

Цель исследования – провести анализ современной информации о начальных стадиях эмбрионального развития человека до стадии бластоцисты.

Методология исследования. При проведении обзора литературы использовались следующие базы данных: Cochrane, Medline, PubMed, HINARY. Словами для поиска были: «initial stages of human embryonic development». Глубина поиска составила 7 лет (2012–2018 гг.).

Результаты и их обсуждение. Обнаружено 426 публикаций (1977–2018 гг.). Критериям поиска соответствовали 112 публикаций (2012–2018 гг.). Понимание доимплантационного развития человека имеет важное значение для вспомогательных репродуктивных технологий, терапии эмбриональными стволовыми клетками человека и лечения онкологических заболеваний. Из-за ограниченных ресурсов клеточные и молекулярные механизмы, регулирующие эту раннюю стадию развития человека, плохо изучены. Тем не менее, недавние достижения в области неинвазивных методов визуализации, молекулярных и геномных технологий помогли человечеству углубить понимание этой стадии развития человека.

Заключение. В настоящее время человечество вплотную приблизилось к пониманию эмбрионального развития человека до стадии бластоцисты. Детальное понимание процесса эмбриогенеза необходимо для решения, прежде всего, клинических задач: лечения онкологических заболеваний и бесплодия. Однако большинство исследователей выступают за предотвращение любого применения редактирования генома у эмбриона человека до тех пор, пока общество не будет готово, и не проведет тщательную этическую оценку и обсуждение этих вопросов.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: начальные стадии эмбрионального развития; эмбрион; бластоциста; морула.

Dodonov M.V., Artymuk D.A.

Kemerovo State Medical University, Kemerovo, Russia

**NEW ABOUT THE INITIAL STAGES OF EMBRYONIC HUMAN DEVELOPMENT.
LITERATURE REVIEW**

The objective of the study was to up-date the information on the initial stages of human embryonic development to the stage of blastocyst.

Methodology of the study. We used databases: Cochrane, Medline, PubMed, HINARY. The search words were: «initial stages of human embryonic development». The depth of the search was 7 years (2012–2018).

Results and discussion. 426 publications (1977–2018) were found out. 112 publications corresponded to the search criteria from 2012 to 2018 years. Understanding human pre-implantation development has important implications for assisted reproductive technology and for human embryonic stem cell-based therapies and treatment of oncological diseases. Owing to limited resources, the cellular and molecular mechanisms governing this early stage of human development are poorly understood. Nonetheless, recent advances in non-invasive imaging techniques and molecular and genomic technologies have helped to increase our understanding of this fascinating stage of human development.

Conclusions. At the present time, humanity has come close to understanding the embryonic development to the blastocyst stage. A detailed understanding of the process of embryogenesis is necessary to solve, first of all, clinical problems: treatment of oncological diseases and infertility. However, most researchers advocate preventing any application of genome editing on the human germline until after a rigorous and thorough evaluation and discussion are undertaken by the global research and ethics communities.

KEY WORDS: initial stages of embryonic development; embryo; blastocyst; morula,

Течение беременности имеет несколько отдельных этапов. Сперматозоиды мужчины должны достичь яйцеклетки женщины, проникнуть и оплодотворить ее. Полученная зигота должна делиться с образованием бластоцисты. Бластоциста достигает матки и имплантируется в эндометрий. После имплантации бластоциста продолжает свое развитие с образованием эмбриона, а затем – плода [1]. В любой момент этого процесса могут возникнуть проб-

лемы, которые могут помешать течению беременности. Понимание доимплантационного развития человека имеет важное значение для вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ), для терапии эмбриональными стволовыми клетками человека и лечения онкологических заболеваний в будущем [2].

Из-за ограниченных ресурсов клеточные и молекулярные механизмы, регулирующие эту раннюю стадию развития человека, плохо изучены. Тем не менее, недавние достижения в области неинвазивных методов визуализации, молекулярных и геномных технологий помогли человечеству углубить понимание этой стадии развития человека [1].

Цель исследования – провести анализ современной информации о начальных стадиях эмбрионального развития человека до стадии бластоцисты.

Корреспонденцию адресовать:

ДОДОНОВ Максим Владимирович,
650029, г. Кемерово, ул. Ворошилова, 22а,
ФГБОУ ВО КемГМУ Минздрава России.
Тел.: 8 (3842) 73-26-96.
E-mail: kemsma@kemsma.ru

МЕТОДОЛОГИЯ ИССЛЕДОВАНИЯ

При проведении обзора литературы использовались следующие базы данных: Cochrane, Medline, PubMed, HINARY. Словами для поиска были: «initial stages of human embryonic development». Глубина поиска составила 7 лет (2012-2018 гг.).

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Обнаружено 426 публикаций (1977-2018 гг.). Критериям поиска соответствовали 112 публикаций (2012-2018 гг.).

Артур Хертиг и Джон Рок впервые описали человеческие предимплантационные эмбрионы у добровольцев, подвергающихся факультативной гистерэктомии, и впервые оценили динамику оплодотворения. Они предположили, что половина человеческих эмбрионов *in vivo* являются аномальными [3].

Развитие эмбриона человека начинается с относительной транскрипционной тишины с переходом ооцита в эмбрион — активация эмбрионального генома (EGA) — процесс, в течение которого активируется эмбриональный геном: 3-й день развития эмбриона человека (на 4-х и 8-й клеточной стадии), которая длится в течение 3-х дней. Активация эмбрионального генома (EGA) включает в себя несколько стадий: слияние яйцеклетки и сперматозоида, миграцию и слияние пронуклеусов зародышевых клеток, генетическое и эпигенетическое перепрограммирование, ряд делений расщепления, которые достигают высшей точки с волной активации эмбрионального генома между 4-х и 8-клеточными стадиями [1].

В 1988 году Питер Брауде и его коллеги определили время активации эмбрионального генома (EGA) у людей и обнаружили, что отдельные аспекты синтеза белка, связанные с активацией транскрипции, были впервые очевидны при переходе 4-х клеточной стадии в 8-ми клеточную [3].

При овуляции у женщины в фаллопиевы трубы поступает одна яйцеклетка (или больше в случае многоплодия). За это время слизистая шейки матки становится тонкой и улучшается проходимость для сперматозоидов [3].

После эякуляции во влагалище специальные выделения помогают сперматозоидам продвинуться через шейку матки по направлению к маточной трубе, где в течение 24-72 часов происходит оплодотворение. Независимо от того, происходит ли это естественным образом в женской репродуктивной системе или с помощью вспомогательных репродуктивных технологий *in vitro*, в результате образуется зигота [M. Christina Magli]. Зиготическая стадия — это самый первый этап жизни эмбриона. В этот период родственный пронуклеус подвергается массивному ремоделирова-

нию хроматина, который называется «репрограммирование по отцу», включая замену протамина-гистона и последующее получение эпигенетических модификаций [4].

Затем оплодотворенная яйцеклетка (зигота) начинает двигаться в сторону матки, клетки продолжают делиться, и образуется следующая стадия — бластоциста. Бластоциста состоит из двух групп клеток: внутренних и внешних, а также жидкости. Бластоциста остается внутри капсулы во время созревания, называемого зона пеллюцида, которая может быть описана как яичная скорлупа. Внешние клетки расположены прямо под этой крышечкой, что формирует будущую плаценту и окружающие ткани для поддержки развития плода в матке. Внутренние клетки бластоцисты станут различными тканями и органами человеческого тела, такими как кости, мышцы, кожа, печень и сердце [3].

Для изучения эмбрионального развития человека *in vitro* и возможности влияния на него в настоящее время разрабатываются различные экспериментальные модели на животных [5-8]. Примечательно, что методы, разработанные на эмбрионах мышей, одинаково применимы и к человеческим эмбрионам [9].

Клетки бластоцисты быстро растут, они проходят множество изменений и превращаются в более специализированные клетки, что делает структуру очень плотной. У людей эти изменения происходят в первые несколько дней развития, до имплантации в матку [3]. Вместе с эмбриональным ростом, вплоть до бластуляции, увеличивается митохондриальная дыхательная функция, одновременно уменьшается количество копий митохондриального ДНК [10].

Прекращение развития бластоцисты («arrestblastocyst») — это ситуация, когда клетки бластоцисты прекращают делиться и эмбрион останавливается в своем развитии. Несмотря на то, что точные причины прекращения развития бластоцисты не полностью поняты, они, как правило, связаны с генетическими аномалиями в сперматозоидах или яйцеклетке. Стадии расщепления эмбриона варьируют от 2-клеточного эмбриона до уплотненной морулы, состоящей из 8-16 клеток. Количество бластомеров используется в качестве основного признака с наибольшей прогностической ценностью [3].

Гибель клеток может возникать при некрозе или апоптозе, два процесса с различными морфологическими особенностями и значимостью. Некроз включает отек клеток и разрыв мембраны, который приводит к необратимому повреждению [11].

Определяющим моментом в эмбриональном развитии является то, что жидкость начинает накапливаться между клетками на стадии развития морулы. По мере увеличения объема флюидов, полость по-

Сведения об авторах:

ДОДОНОВ Максим Владимирович, канд. биол. наук, доцент, доцент кафедры патологической анатомии и гистологии, ФГБОУ ВО КемГМУ Минздрава России, г. Кемерово, Россия. E-mail: kemsma@kemsma.ru

АРТЫМУК Дмитрий Анатольевич, студент лечебного факультета, ФГБОУ ВО КемГМУ Минздрава России, г. Кемерово, Россия. E-mail: martynych98@mail.ru

является постепенно, образуя бластоцель. Это обычно происходит между 4-м и 5-м днями человеческого эмбрионов *in vitro* и знаменует новую «эру» в жизни эмбриона, стадии бластоцисты [3].

После экстракорпорального оплодотворения (ЭКО) развиваются только около половины нормально оплодотворенных человеческих эмбрионов, образуя бластоцисты *in vitro*. Показано, что многие человеческие эмбрионы анеуплоидны и генетически несбалансированы, что часто происходит в результате ошибок мейоза в ооците. Эти анеуплоидии сохраняются на стадии бластоцисты, и являются в последующем причиной высокой частоты остановки развития эмбриона [12].

Ottolini CS (2017) показано, что триполлярные митозы в раннем расщеплении вызывают рассеивание хромосом клонов клеток с идентичными или тесно связанными субдиплоидными хромосомными профилями, приводящими к межклеточному разделению генома. Неспособность координировать клеточный цикл в раннем расщеплении и регулировать дублирование centrosomes является, таким образом, основной причиной остановки развития эмбриона человека в предимплантации *in vitro* [12].

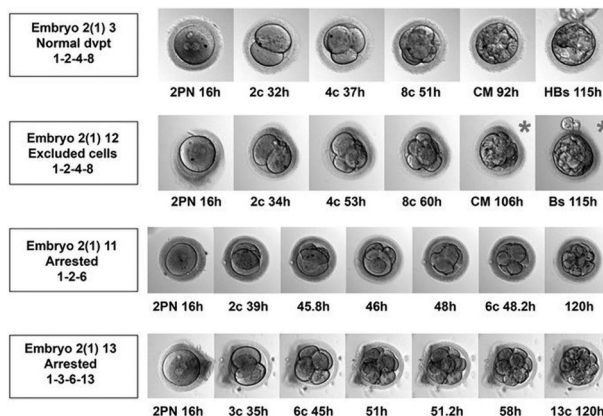
На рисунке представлены изображения нормально развивающихся эмбрионов и эмбрионов с задержкой развития *in vitro*, до 5-го дня (120 ч.) после интрацитоплазматической микроинъекции спермы (ICSI).

Изображение эмбриона 2 (1) 3 показывает во времени нормальную картину развития расщепления и развития бластоцисты, в которой каждое из первых трех отделов расщепления завершается до следующего начала, в результате чего образуются четкие одноклеточные, 2-х клеточные, 4-х клеточные и 8-ми клеточные стадии (1-2-4-8). Затем эмбрион сжимается на стадии морулы до образования бластоцисты. С эмбрионом 2 (1) 12 первые три деления расщепления проходили нормально, но небольшое количество клеток было исключено из развивающейся бластоцисты (звездочки). Эмбрионы 2 (1) 11 остановили свое развитие на стадии прекомпактной морулы и оба blastomeres на стадии 2-х клеточной стадии разделились на три клетки между 45,8 и 48 ч. Эмбрион 2.13, разделился на стадии одноклеточной зиготы на три клетки, а затем остановился в развитии на стадии прекомпактной морулы. PN — пронуклеусы; 2c, 4c и т.д., 2-х клеточная стадия, 4-х клеточная стадия и т.д.; CM — стадия компактной морулы; Bs — стадия бластоцисты; HBs — хэтчинг бластоцисты [12].

Хорошие эмбрионы должны проявлять соответствующую кинетику и синхронность деления. У нормальных развивающихся эмбрионов деление клеток происходит каждые 18-20 часов. Эмбрионы, разделенные слишком медленно или слишком быстро, мо-

Рисунок
Изображения нормально развивающихся эмбрионов и эмбрионов с задержкой развития *in vitro* [12]

Figure
Images of normally developing embryos and embryos with delayed development *in vitro* [12]



гут иметь метаболические и/или хромосомные дефекты. Относительный размер blastomeres в эмбрионе зависит как от стадии деактивации, так и от регулярности каждого деления расщепления [3].

В литературе описано понятие «эмбриональная диапауза» — совершенно уникальное явление, которое встречается более чем у 130 видов млекопитающих: от медведей и барсуков до мышей и сумчатых. Это может произойти даже у людей. Во время диапаузы происходит минимальное деление клеток и значительно снижается метаболизм, и развитие эмбриона откладывается. Тем не менее, нет никаких негативных последствий для беременности, когда она в конечном итоге продолжается. Многочисленные факторы могут вызвать диапаузу, включая сезонное ограничение питания, температуру, воздействие инсоляции и лактацию. Успешная реактивация и продолжение беременности требует жизнеспособного эмбриона, адекватного эндометрия и эффективного взаимодействия между ними. Каким образом бластоцисты выживают и остаются жизнеспособными в течение этого периода времени, который в некоторых случаях может быть до года, и какие сигналы способствуют реактивации процесса, пока остается не ясным [13].

Результаты проведенных исследований показали, что рождение здоровых детей было вызвано зиготами, которые содержали пронуклеусы одинакового размера. Оценка размера каждого пронуклеуса является эффективным показателем потенциала эмбриона на ранней стадии развития [14]. А вес новорожденного при одноплодной беременности определяется гормональным статусом и состоянием эндометрия, и не зависит от стадии, на которой эмбрион был перенесен, а также факта криоконсервации [15, 44].

Information about authors:

DODONOV Maxim Vladimirovich, candidate of biological sciences, docent, docent of the department of pathological anatomy and histology, Kemerovo State Medical University, Kemerovo, Russia. E-mail: kemsma@kemsma.ru

ARTYMUK Dmitry Anatolyevich, student of the medical faculty, Kemerovo State Medical University, Kemerovo, Russia. E-mail: martynych98@mail.ru

Было показано, что высокая степень упорядоченности в размерах blastomeres эмбрионов на 2-й день связана с увеличением частоты наступления беременности при применении методов репродуктивных технологий (BRT) [16].

Поддержание ооцитов при остановке мейоза в течение 24 часов может быть потенциально полезным для улучшения качества ооцитов. Однако первоначальная попытка использовать этот период для управления качеством ооцита не улучшили его свойства [17].

Было обнаружено, что сегментные аномалии, связанные с потерей или приобретением хромосомных фрагментов, превышающих 15 Мб, происходят достаточно часто. Заболеваемость такими аномалиями составляет 10,4 % в ооцитах и резко увеличивается в течение первых 3-х дней эмбрионального развития (24,3 %), затем начинает снижаться (15,6 %), поскольку эмбрионы достигли финальной стадии (бластоцисты) развития преимплантации. Несмотря на то, что некоторые сегментные ошибки были явно мейотического происхождения, большинство из них, по-видимому, возникает во время первых нескольких митозов после оплодотворения. Снижение их частоты на стадии бластоцисты предполагает, что многие клетки или эмбрионы, пораженные сегментарными аномалиями, устраняются (например, путем остановки в развитии пораженных эмбрионов или апоптоза аномальных клеток). Интересно, что участки поврежденных хромосом, связанные с сегментарной анеуплоидией, не были полностью случайными, но имели тенденцию появляться в отдельных частях хромосомы [18].

Доказано, что в циклах ЭКО всех возрастных групп имеет преимущества непрерывная культура, по сравнению с прерванной системой культивирования эмбрионов [19]. Лазерный метод ближнего инфракрасного излучения может повысить качество эмбрионов и способствовать улучшению репродуктивных технологий [20].

В качестве мощной технологии для изучения и модификации геномов различных видов в настоящее время может успешно применяться система CRISPR/Cas. Работа Xiangjin Kang (2016) имеет большое значение для развития терапевтического лечения генетических расстройств и свидетельствует о том, что еще предстоит решить важные технические проблемы [21].

Для улучшения результатов ЭКО 20 лет назад предлагалась гипотеза предимплантационной генетической диагностики (PGS), которая была предложена основываясь на том, что удаление анеуплоидных эмбрионов до переноса улучшит скорость имплантации оставшихся эмбрионов во время оплодотворения *in vitro* (IVF), увеличит частоту наступления беременности и уровень рождаемости, снизит частоту выкидышей. Гипотеза была основана на 5 существенных предположениях: 1) большинство циклов ЭКО бы-

ли неудачными из-за анеуплоидных эмбрионов; 2) их устранение до переноса эмбрионов улучшает результаты ЭКО; 3) однократная биопсия трофобластической оболочки на стадии бластоцисты является репрезентативной для всей трофобластической оболочки; 4) плоидность трофобластической оболочки надежно представляет внутреннюю клеточную массу (ICM); 5) Плоидность не изменяется (то есть, самовосстанавливается) после стадии бластоцисты. Однако в настоящее время эти 5 основных предположений, лежащих в основе гипотезы PGS, не подкреплены, и гипотеза PGS больше не поддерживается. Поэтому клиническое использование PGS с целью улучшения результатов ЭКО должно ограничиваться клиническими исследованиями [22].

Большая роль в настоящее время уделяется, так называемому, «мужскому фактору» в процессе эмбрионального развития. Так, Alvarez Sedy C. (2017) показано, что фрагментация ДНК спермы отрицательно коррелирует с образованием бластоцисты и частотой наступления беременности даже в ооцитах хорошего качества. Высокая частота повреждения ДНК способствует задержке развития эмбриона и вызывает активацию апоптоза [23].

Преимплантационный эмбрион существует и независимо поддерживается источниками энергии из своей среды *in vivo* (например, жидкости маточной трубы и матки) для поддержания своего развития [24].

Предполагается, что существует эндогенная молекулярная специфичность регуляции имплантации эмбрионов и вероятность имплантации уже точно заранее предопределена [25].

Большое значение в настоящее время придается селектинам и их лигандам в процессе имплантации. Селектины представляют собой семейство кальций-зависимых трансмембранных I типа, углеводсвязывающих гликопротеинов. Селектины и их лиганды не только участвуют в физиологических процессах, таких как самовосстановление лейкоцитов, но и в патологических процессах, таких как рак, но также играют важную роль в имплантации человека. L-селектин и его лиганды участвуют в адгезии бластоцисты к эндометрию. P-селектин и E-селектин участвуют в иммунном распознавании материнской, а также в миграции трофобласта. Кроме того, обнаружено, что измененная экспрессия селектинов и их лигандов связана с невынашиванием беременности и бесплодием [26].

Преимплантационное развитие эмбрионов представляет собой сложный и точно регулируемый процесс, организованный наследственными белками матери и вновь синтезированными белками после активации зиготного генома. В настоящее время идентифицировано около 5000 белков, регулирующих эмбриогенез. Установлено, что экспрессия белка в зиготах, морулах и бластоцистах отличается от эмбрионов от 2 до 8 клеток [8].

Информация о финансировании и конфликте интересов

Исследование не имело спонсорской поддержки.

Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Установлено, что наличие дегенерации ооцитов после ИКСИ может быть связано с ухудшением качества эмбриона и нарушением кинетики развития эмбриона [27].

Установлено, что отличительной чертой многих злокачественных опухолей является наличие недифференцированных (незрелых) клеток, имеющих незначительное сходство или совсем не похожих на нормальные клетки, из которых возникает рак [28]. Важной особенностью недифференцированности является наличие гигантских клеток с множественными копиями геномной ДНК, называемых полиплоидными гигантскими раковыми клетками (PGCC) [29]. Полиплоидный геном был обнаружен у 37 % твердых опухолей [30].

Полиплоидные клетки традиционно считались стареющими, и индукция полиплоидии традиционно считалась механизмом супрессии опухоли, поскольку предполагалось, что полиплоидные клетки не могут выполнять митоз [31]. Однако показано, что PGCC генерируют дочерние клетки через почкование [32] и могут вносить вклад в трансформацию и метастазирование опухолей [33, 34]. Кроме того, было показано, что тетраплоидные клетки, а не диплоидные клетки, являются основными факторами развития опухолевого генеза [35]. Было показано, что развитие полиплоидии позволяет избегать старения в раковых клетках после проведения химиотерапии [36-38]. Однако механизмы, с помощью которых полиплоидия вызывает онкологические заболевания, остаются неясными.

Недавно было установлено, что PGCC являются раковыми стволовыми клетками, которые могут быть получены из клеток рака яичников с помощью агента CoCl_2 [39]. Интригующе, что образование гигантских клеток из-за неудачного митоза/цитокине-

за распространено на стадии бластомера преимплантационного эмбриона. Однако связь между PGCC и гигантскими бластомерами до настоящего времени не изучалась.

В настоящее время установлено, что PGCC, полученные из рака яичников, могут расти в опухолевые сфероиды, инициировать рост опухоли у мышей и дифференцироваться в другие типы доброкачественных клеток *in vitro* и *in vivo* [40]. Эти свойства PGCC также были продемонстрированы при раке толстой кишки [41]. Braune E.B. (2016) и Niu N. (2016) показали, что рост и деление PGCC включают в себя многостадийный запрограммированный процесс, который называется гигантским клеточным циклом с четырьмя различными, но перекрывающимися фазами: иницирование, самообновление, прекращение и стабильность; через которые PGCC генерируют новые клетки, инициирующие рак [2, 42].

Исследование, проведенное Niu N. et al. (2017), доказало существование эволюционно обусловленной архайческой эмбриональной программы в соматических клетках, которая может быть подавлена при онкогенезе. Эта работа предложила новую парадигму возникновения рака и его рецидива, и открыла огромные перспективы в управлении опухолевым ростом [2].

Таким образом, в настоящее время человечество вплотную приблизилось к пониманию эмбрионального развития человека до стадии бластоцисты. Детальное понимание процесса эмбриогенеза необходимо для решения, прежде всего, клинических задач: лечения онкологических заболеваний и бесплодия. Однако большинство исследователей выступают за предотвращение любого применения редактирования генома у эмбриона человека до тех пор, пока общество не будет готово, и не проведет тщательную этическую оценку и обсуждение этих вопросов.

ЛИТЕРАТУРА:

1. Kathy K. Niakan, Jinnuo Han, Roger A. Pedersen, Carlos Simon, Renee A. Reijo Pera. Human pre-implantation embryo development. *Development*. 2012; 139: 829-841. doi:10.1242/dev.060426
2. Niu N, Mercado-Urbe I, Liu J. Dedifferentiation into blastomere-like cancer stem cells via formation of polyloid giant cancer cells. *Oncogene*. 2017 Aug 24; 36(34): 4887-4900. doi: 10.1038/ncr.2017.72. Epub 2017 Apr 24.
3. Magli MC et al. Atlas on Human Embryology: from oocytes to preimplantation embryos. *Human reproduction*. 2012 August; 27: Suppl 1.
4. Okada Y, Yamaguchi K. Epigenetic modifications and reprogramming in paternal pronucleus: sperm, preimplantation embryo, and beyond. *Cell Mol Life Sci*. 2017 Jun; 74(11): 1957-1967. doi: 10.1007/s00018-016-2447-z. Epub 2017 Jan 3.
5. Fonseca SAS, Costas RM, Pereira LV. Searching for naive human pluripotent stem cells. *World J Stem Cells*. 2015 Apr 26; 7(3): 649-656.
6. Alexandrova S, Kalkan T, Humphreys P, Riddell A, Scognamiglio R, Trumpp A, Nichols J. Selection and dynamics of embryonic stem cell integration into early mouse embryos. *Development*. 2015; 143: 24-34. doi:10.1242/dev.124602
7. Koyama S, Fukuda K, Watanabe S, Matsushita A, Tsuchiya H, Fujinami N et al. CYP2C76 deficiency is embryonic lethal in cynomolgus macaques: The potential role of CYP2C76 in early embryogenesis. *Drug Metab Pharmacokin*. 2017 Feb; 32(1): 112-115. doi: 10.1016/j.dmpk.2016.10.411. Epub 2016 Oct 27.
8. Gao Y, Liu X, Tang B, Li C, Kou Z, Li L et al. Protein Expression Landscape of Mouse Embryos during Pre-implantation Development. *Cell Rep*. 2017 Dec 26; 21(13): 3957-3969. doi: 10.1016/j.celrep.2017.11.111.
9. Morris SA. Human embryos cultured in vitro to 14 days. *Open Biol*. 2017 Jan; 7(1). pii: 170003. doi: 10.1098/rsob.170003.
10. Hashimoto S, Morimoto N, Yamanaka M, Matsumoto H, Yamochi T, Goto H et al. Quantitative and qualitative changes of mitochondria in human preimplantation embryos. *J Assist Reprod Genet*. 2017 May; 34(5): 573-580. doi: 10.1007/s10815-017-0886-6. Epub 2017 Feb 11.
11. Lynette Scott, Ruben Alvero, Mark Leondires. The morphology of human pronuclear embryos is positively related to blastocyst development and implantation. *Human Reproduction*. 2000; 15 (11): 2394-2403.
12. Ottoloni CS, Kitchen J, Xanthopoulos L, Gordon T, Summers MC, Handyside AH. Tripolar mitosis and partitioning of the genome arrests human preimplantation development in vitro. *Sci Rep*. 2017 Aug 29; 7(1): 9744. doi: 10.1038/s41598-017-09693-1.
13. Farfalli VI, Magli MC, Ferraretti AP, Gianaroli L. Role of aneuploidy on embryo implantation. *Gynecol Obstet Invest*. 2007; 64(3): 161-165.
14. Renfree MB, Fenelon JC. The enigma of embryonic diapause. *Development*. 2017 Sep 15; 144(18): 3199-3210. doi: 10.1242/dev.148213.
15. Otsuki J, Iwasaki T, Tsuji Y, Katada Y, Sato H, Tsutsumi Y et al. Potential of zygotes to produce live births can be identified by the size of the male and female pronuclei just before their membranes break down. *Reprod Med Biol*. 2017 Apr 12; 16(2): 200-205. doi: 10.1002/rmb2.12032.
16. Holte TO, Norderhaug IN. In Vitro Maturation of Oocytes within Assisted Reproduction [Internet]. Oslo, Norway: Knowledge Centre for the Health Services at The Norwegian Institute of Public Health (NIPH); 2007 Jun.

17. Santiquet NW, Greene AF, Becker J, Barfield JP, Schoolcraft WB, Krisher RL. A pre-in vitro maturation medium containing cumulus oocyte complex ligand-receptor signaling molecules maintains meiotic arrest, supports the cumulus oocyte complex and improves oocyte developmental competence. *Mol Hum Reprod*. 2017 Sep 1; 23(9): 594-606. doi: 10.1093/molehr/gax032.
18. Babariya D, Fragouli E, Alfarawati S, Spath K, Wells D. The incidence and origin of segmental aneuploidy in human oocytes and preimplantation embryos. *Hum Reprod*. 2017 Dec 1; 32(12): 2549-2560. doi: 10.1093/humrep/dex324.
19. Alhelou Y, Mat Adenan NA, Ali J. Embryo culture conditions are significantly improved during uninterrupted incubation: A randomized controlled trial. *Reprod Biol*. 2017 Dec 23. pii: S1642-431X(17)30114-6. doi: 10.1016/j.repbio.2017.12.003. [Epub ahead of print]
20. Yokoo M, Mori M. Near-infrared laser irradiation improves the development of mouse pre-implantation embryos. *Biochem Biophys Res Commun*. 2017 May 27; 487(2): 415-418. doi: 10.1016/j.bbrc.2017.04.076. Epub 2017 Apr 15.
21. Xiangjin Kang, Wenjin He, Yuling Huang, Qian Yu, Yaoyong Chen, Xingcheng Gao et al. Introducing precise genetic modifications into human 3PN embryos by CRISPR/Cas-mediated genome editing. *Journal of Assisted Reproduction and Genetics*. May 2016; Volume 33, Issue 5: 581-588.
22. Gleicher N, Orvieto R. Is the hypothesis of preimplantation genetic screening (PGS) still supportable? A review. *J Ovarian Res*. 2017 Mar 27; 10(1): 21. doi: 10.1186/s13048-017-0318-3.
23. Alvarez Sedo C, Bilinski M, Lorenzi D, Uriondo H, Noblia F, Longobucco V et al. Effect of sperm DNA fragmentation on embryo development: clinical and biological aspects. *JBRA Assist Reprod*. 2017 Dec 1; 21(4): 343-350. doi: 10.5935/1518-0557.20170061.
24. Hu K, Yu Y. Metabolite availability as a window to view the early embryo microenvironment in vivo. *Mol Reprod Dev*. 2017 Oct; 84(10): 1027-1038. doi: 10.1002/mrd.22868. Epub 2017 Aug 17.
25. Zhao L, Sun LF, Zheng XL, Liu JF, Zheng R, Zhang H. Study on the spatial expression of trophectoderm cells in human embryonic prenatal blastocysts. *Beijing Da Xue Xue Bao Yi Xue Ban*. 2017 Dec 18; 49(6): 965-973.
26. Feng Y, Ma X, Deng L, Yao B, Xiong Y, Wu Y et al. Role of selectins and their ligands in human implantation stage. *Glycobiology*. 2017 May 1; 27(5): 385-391. doi: 10.1093/glycob/cwx009.
27. Liu L, Cai J, Li P, Jiang X, Ren J. Clinical outcome of cycles with oocyte degeneration after intracytoplasmic sperm injection. *Syst Biol Reprod Med*. 2017 Apr; 63(2): 113-119. doi: 10.1080/19396368.2016.1272648. Epub 2017 Feb 2.
28. Beroukhi R et al. The landscape of somatic copy-number alteration across human cancers. *Nature*. 2010;463:899-905. [PMC free article] [PubMed].
29. Baudis M. Genomic imbalances in 5918 malignant epithelial tumors: an explorative meta-analysis of chromosomal CGH data. *Bmc Cancer*. 2007; 7. [PMC free article] [PubMed].
30. Stratton MR, Campbell PJ, Futreal PA. The cancer genome. *Nature*. 2009; 458: 719-724. [PMC free article] [PubMed].
31. Kim TM et al. Functional genomic analysis of chromosomal aberrations in a compendium of 8000 cancer genomes. *Genome Research*. 2013; 23: 217-227. [PMC free article] [PubMed].
32. Puig PE, Guilly MN, Bouchot A, Droin N, Cathelin D, Bouyer F et al. Tumor cells can escape DNA-damaging cisplatin through DNA end ore duplication and reversible polyploidy. *Cell Biol Int*. 2008; 32: 1031-1043. [PubMed].
33. Leikam C, Hufnagel AL, Otto C, Murphy DJ, Muhling B, Kneitz S et al. In vitro evidence for senescent multinucleated melanocytes as a source for tumor-initiating cells. *Cell Death Dis*. 2015; 6: e1711. [PMC free article] [PubMed].
34. Zhang S, Mercado-Urbe I, Sood A, Bast RC, Liu J. Coevolution of neoplastic epithelial cells and multilineage stroma via polyploid giant cells during immortalization and transformation of mullerian epithelial cells. *Genes Cancer*. 2016; 7: 60-72. [PMC free article] [PubMed].
35. Davoli T, de Lange T. Telomere-driven tetraploidization occurs in human cells undergoing crisis and promotes transformation of mouse cells. *Cancer Cell*. 2012; 21: 765-776. [PMC free article] [PubMed].
36. Wang Q, Wu PC, Dong DZ, Ivanova I, Chu E, Zeliadt S et al. Polyploidy road to therapy-induced cellular senescence and escape. *Int J Cancer*. 2013; 132: 1505-1515. [PubMed].
37. Mosieniak G, Sliwinska MA, Alster O, Strzeszewska A, Sunderland P, Piechota M et al. Polyploidy formation in doxorubicin-treated cancer cells can favor escape from senescence. *Neoplasia*. 2015; 17: 882-893. [PMC free article] [PubMed].
38. Chakradeo S, Elmore LW, Gewirtz DA. Is senescence reversible? *Curr Drug Targets*. 2015; 17: 460-466. [PubMed].
39. Zhang S, Mercado-Urbe I, Liu J. Generation of erythroid cells from fibroblasts and cancer cells in vitro and in vivo. *Cancer Lett*. 2013; 333: 205-212. [PMC free article] [PubMed].
40. Zhang S, Mercado-Urbe I, Liu J. Tumor stroma and differentiated cancer cells can be originated directly from polyploid giant cancer cells induced by paclitaxel. *Int J Cancer*. 2013; 134: 508-518. [PMC free article] [PubMed].
41. Lopez-Sanchez LM, Jimenez C, Valverde A, Hernandez V, Penarando J, Martinez A et al. CoCl₂, a mimic of hypoxia, induces formation of polyploid giant cells with stem characteristics in colon cancer. *PLoS One*. 2014; 9: e99143. [PMC free article] [PubMed].
42. Braune EB, Tsoi YL, Phoon YP, Landor S, Silva Cascales H, Ramskold D et al. Loss of CSL unlocks a hypoxic response and enhanced tumor growth potential in breast cancer cells. *Stem Cell Rep*. 2016; 6: 643-651. [PMC free article] [PubMed].
43. Niu N, Zhang J, Zhang N, Mercado-Urbe I, Tao F, Han Z et al. Linking genomic reorganization to tumor initiation via the giant cell cycle. *Oncogenesis*. 2016; 5: e281. [PMC free article] [PubMed].
44. Tsuji Y, Otsuki J, Iwasaki T, Furuhashi K, Matsumoto Y, Kokeguchi S, Shiotani M. Retrospective comparative study of the factors affecting birthweights in frozen-thawed embryo transfer, compared to fresh embryo transfer. *Reprod Med Biol*. 2017 Jun 28; 16(3): 283-289. doi: 10.1002/rmb2.12038. eCollection 2017 Jul.

* * *

Статья поступила в редакцию 2.03.2018 г.

Шишкова Ю.Н., Миняйлова Н.Н., Ровда Ю.И., Казакова Л.М.

Кемеровский государственный медицинский университет,
г. Кемерово, Россия

МЕХАНИЗМЫ ПОРАЖЕНИЯ ПОЧЕК ПРИ ОЖИРЕНИИ И МЕТАБОЛИЧЕСКОМ СИНДРОМЕ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

Ожирение и метаболический синдром влияют на функциональное состояние систем организма, приводят к прогрессирующему повреждению почек и являются факторами развития хронической болезни почек. Формирование поражения почек при ожирении связано с нарушением продукции адипокинов, активацией ренин-ангиотензиновой системы, хро-

ническим воспалением, дислипидемией, нарушением почечной гемодинамики, уменьшением количества нефронов относительно массы тела. Длительное воздействие данных факторов ведет к развитию гломерулосклероза и хронической почечной недостаточности. Выявление ранних признаков и биомаркеров поражения почек у детей является необходимым условием для профилактики развития и прогрессирования ренального поражения.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: ожирение; метаболический синдром; почки; хроническая болезнь почек; дети.

Shishkova Y.N., Minyaylova N.N., Rovda Yu.I., Kazakova L.M.

Kemerovo State Medical University, Kemerovo, Russia

MECHANISMS OF THE KIDNEY DAMAGE IN CASE OF OBESITY AND METABOLIC SYNDROME (REVIEW)

Obesity and metabolic syndrome influence the functions of body's systems, provoke a progressive kidney damage and are development factors of chronic nephron number in reference to body mass. A long-term impact of these factors leads to glomerulosclerosis and chronic renal failure development. The detection of kidney disease. The kidney damage in case of obesity is related to the adipokine production failure, activation of the renin-angiotensin system, chronic inflammation, dyslipidemia, violation of kidney hemodynamics, reduction of early signs and biomarkers of the kidney damage at children is a necessary condition for prevention of the renal failure development.

KEY WORDS: obesity; metabolic syndrome; nephropathy; chronic kidney disease; children.

Ожирение и метаболический синдром являются серьезной медико-социальной проблемой современного общества и, по экспертным оценкам, приводят к увеличению риска сердечно-сосудистой смертности в 4 раза и смертности в результате онкологических заболеваний в 2 раза [1, 2]. Помимо традиционных осложнений ожирения (артериальная гипертензия, нарушения толерантности к глюкозе, сахарный диабет 2 типа, атеросклероз, дислипидемия, ишемическая болезнь сердца), опасными и неизбежными его спутниками являются артрозы, подагра, желчекаменная болезнь, варикозное расширение вен нижних конечностей, увеличение частоты онкологических заболеваний, а также развитие хронической болезни почек (ХБП) и хронической почечной недостаточности [3-6].

По данным ВОЗ (2016), 39 % людей в возрасте старше 18 лет имеют избыточный вес (38 % мужчин и 40 % женщин), а 13 % населения (11 % мужчин и 13 % женщин) — ожирение [7]. По результатам многоцентрового исследования ЭССЕ-РФ (Эпидемиология сердечно-сосудистых заболеваний и их факторов риска в регионах Российской Федерации), включающих 11 регионов Российской Федерации, в том числе г. Кемерово, с участием 25224 человек в возрасте 25-64 года, распространенность ожирения в популяции составила 29,7 % [8], при этом в Кемеровской области избыточная масса тела (ИМТ) и ожирение ($\text{ИМТ} \geq 25 \text{ кг/м}^2$ и $> 30 \text{ кг/м}^2$, соответственно) в совокупности были отмечены у 88,2 % [9].

Детское ожирение также принимает эпидемические масштабы. Статистические результаты ВОЗ в 2016 г. свидетельствовали, что избыточную массу тела и ожирение имели 41 млн. детей до 5 лет и 340 млн. детей и подростков в возрасте от 5 до 19 лет [7]. По данным отечественных исследователей, распространенность избыточной массы тела у детей и подрост-

тков в разных регионах России составляет 11,5-28,9 %, а ожирения — 2,2-9,1 % [10].

Почки, как и сердечно-сосудистая система, одни из первых и главных органов-мишеней, наиболее уязвимых при ожирении, т.к. одни из первых берут на себя функцию коррекции метаболизма при нарастающем избытке жира в организме [11]. Поэтому пациентов, имеющих избыточное жиротложение, необходимо рассматривать как группу с очень высоким риском развития ХБП.

По данным Фрамингемского исследования, с 1988 по 2004 годы прирост пациентов с поражением почек вследствие ожирения увеличился в среднем на 50 % в каждой стадии ХБП параллельно с ростом ожирения [12]. В настоящее время введена новая нозологическая единица — гломерулопатия, связанная с ожирением (ГПО) [obesity-related nephropathy], которая признана и в терапевтической, и в педиатрической нефрологии [13].

Ряд популяционных исследований доказывают значение ожирения в качестве фактора риска стойкого ухудшения почечной функции у лиц, исходно не страдающих хроническими болезнями почек. Скрининговое исследование 100000 человек из общей популяции, проводимое в Японии (остров Окинава), установило возрастание частоты терминальной почечной недостаточности на 30 % по мере увеличения индекса массы тела [14]. В других исследованиях также удалось доказать, что вероятность появления протеинурии и/или снижения скорости клубочковой фильтрации (СКФ) менее 60 мл/мин значительно возрастает при наличии ожирения [15]. Согласно данным популяционного регистра NHANES II, морбидное ожирение ($\text{ИМТ} > 35,5 \text{ кг/м}^2$) сопряжено с увеличением относительного риска терминальной почечной недостаточности в 2,3 раза по отношению к лицам с нормальной массой тела [16].

По данным Национального исследования здоровья и питания (Third National Health and Nutrition Examination Survey), у американцев с метаболическим синдромом риск развития ХБП был выше в 2,6 раза [17], а в китайской популяции среди лиц 35-74 лет с метаболическим синдромом этот риск был выше в 1,6 раза [18]. Кроме того, по результатам проспек-

Корреспонденцию адресовать:

ШИШКОВА Юлия Николаевна,
650029, г. Кемерово, ул. Ворошилова, д. 22а,
ФГБОУ ВО КемГМУ Минздрава России.
Тел.: +7 (3842) 39-64-35.
E-mail: krapno@mail.ru

тивного популяционного исследования, проведенного в Иране, окружность талии является независимым и доминирующим по отношению к индексу массы тела фактором риска развития ХБП [19], что доказывает более высокую значимость именно висцеро-абдоминального ожирения в развитии ХБП. По данным Kang S.H. et al. (2015), увеличение площади висцерального жира (по данным оценки методом биоимпеданса) в популяции 22480 пациентов старше 18 лет сопровождается увеличением частоты встречаемости ХБП с 6,9 % до 13,9 % и 25,2 % ($p < 0,001$) по мере увеличения содержания жировой ткани (низкое, среднее, высокое, соответственно) [20]. Таким образом, очевидно, что не только ожирение, но и другие сопряженные с ним клинико-метаболические нарушения (артериальная гипертензия, дислипидемия, инсулинорезистентность), предрасполагают к формированию ХБП. Данных о распространенности поражения почек у детей и подростков с избыточным висцеро-абдоминальным жиротложением и метаболическим синдромом в доступной литературе не найдено.

Необходимо также отметить отрицательное воздействие ожирения на формирование нефролитиаза и злокачественных образований почки. В популяционном исследовании, проведенном среди жителей Великобритании, увеличение индекса массы тела на 5 кг/м² было ассоциировано с повышением риска рака почки на 25 % [21].

При ожирении не идентифицирован строго специфичный клинико-морфологический вариант поражения почек, но, согласно результатам исследования, наиболее частыми проявлениями нефропатии при ожирении у взрослых являются микроальбуминурия, протеинурия, гиперфльтрация и реже — снижение фильтрационной функции почек [22]. Протеинурия при ожирении обычно умеренная, редко может достигать нефротического уровня [23]. Характерной особенностью начального поражения почек в условиях избыточного жиротложения является клубочковая гиперфльтрация [22]. Оценка фильтрационной функции почек у лиц с избыточной массой тела осложняется тем, что их площадь поверхности тела не соответствует стандартным показателям, в результате при определении расчетными методами значения СКФ занижаются или завышаются. Ряд авторов у данной категории пациентов при определении СКФ рекомендуют использовать расчетную «тощую» массу тела (т.е. массу тела с вычетом жировой ткани) [24].

В педиатрической практике исследования в данном направлении единичные и не отражают четких рекомендаций по мониторингованию СКФ у детей с из-

быточным жиротложением. Для расчета СКФ в настоящее время используют несколько формул: СКД-EPI, Кокрофта-Голта, MDRD, Шварца и Коунахана (две последние рекомендованы для расчета СКФ у детей и подростков). В формулах, применяемых для расчета СКФ в детском возрасте, оценивается рост ребенка как величина изменчивая и отражающая изменения в его физическом развитии. По данным Л.Р. Гайсиной (2013), изменениям СКФ в динамике у детей и подростков на фоне избыточной массы тела соответствует СКФ, рассчитанный с помощью формулы Кокрофта-Голта, т.к. данные литературы указывают на увеличение СКФ с повышением индекса массы тела независимо от возраста. Возможной причиной получения более точных расчетов СКФ по формуле Кокрофта-Голта при наличии избыточного жиротложения является то, что данная формула учитывает массу тела пациента, а в формулах Шварца и Коунахана, рекомендуемых для использования в педиатрической практике, используется только рост ребенка [25].

Характерными морфологическими изменениями при нефропатии, связанной с ожирением, являются увеличение объема клубочков (гломеруломегалия) и фокально-сегментарный гломерулосклероз (ФСГС) [22, 23]. Гломеруломегалия — первичный гистопатологический признак, отличающий гломерулопатию ожирения от первичного ФСГС [26]. Утолщение гломерулярной базальной мембраны, которое ранее считалось начальным и ранним проявлением гипергликемии, диабетической нефропатии и нефросклероза, связанного с эссенциальной артериальной гипертензией, выявляют при биопсии и у пациентов с гломерулопатией ожирения при нормальном уровне гликемии. При этом толщина гломерулярной базальной мембраны прямо коррелирует с уровнем холестерина и триглицеридов [27]. Клинические особенности ФСГС при ожирении были детально изучены М. Прага и соавт. (2001) и включали отсутствие признаков нефротического синдрома (отеки, гипоальбуминемия) даже при очень высокой экскреции белка с мочой, а также медленное прогрессирование почечной недостаточности [28].

Формирование почечного поражения при ожирении реализуется несколькими путями (Федорова Е.Ю., 2005) [29]:

- ауто- и паракринное воздействие гормонов и цитокинов жировой ткани;
- влияние инсулинорезистентности, гиперинсулинемии и дислипидемии;
- нарушение системной и почечной гемодинамики;

Сведения об авторах:

ШИШКОВА Юлия Николаевна, ассистент, кафедра педиатрии и неонатологии, ФГБОУ ВО КемГМУ Минздрава России, г. Кемерово, Россия. E-mail: krapno@mail.ru

МИНЯЙЛОВА Наталья Николаевна, доктор мед. наук, доцент, профессор кафедры педиатрии и неонатологии, ФГБОУ ВО КемГМУ Минздрава России, г. Кемерово, Россия. E-mail: mnn1911@mail.ru

РОВДА Юрий Иванович, доктор мед. наук, профессор, зав. кафедрой педиатрии и неонатологии, ФГБОУ ВО КемГМУ Минздрава России, г. Кемерово, Россия. E-mail: y.i.rovda@rambler.ru

КАЗАКОВА Любовь Михайловна, доктор мед. наук, профессор, Заслуженный врач РФ, главный редактор журнала «Мать и Дитя в Кузбассе», г. Кемерово, Россия.

- роль относительной олигонекрии с формированием внутривисцеральной гипертензии.

Структурно-функциональные изменения в почках при ожирении связывают, в первую очередь, с высокой метаболической активностью висцеральной жировой ткани. Висцеральная жировая ткань синтезирует большое количество гормонов и биологически активных веществ — адипоцитокинов, обладающих эндокринным, паракринным, аутокринным и провоспалительным действием [29]. В результате воздействия адипоцитокинов запускается ряд патологических процессов: воспаление, оксидативный стресс, нарушение метаболизма липидов, активация ренин-ангиотензин-альдостероновой системы, увеличение продукции инсулина и формирование инсулинорезистентности [6]. Одним из главных механизмов поражения почек, индуцируемого адипокинами, является общая дисфункция эндотелиоцитов почечных клубочков [30]. Среди адипоцитокинов, являющихся связующими звеньями между ожирением, артериальной гипертензией, инсулинорезистентностью, воспалительными реакциями и поражением почек, важнейшая роль отводится лептину, адипонектину, резистину, висфатину [6, 11].

Лептин — гормон жировой ткани, регулирующий пищевое поведение и участвующий в формировании чувства насыщения. У больных ожирением развивается резистентность к лептину, сопровождающаяся его гиперпродукцией. Установлено, что у больных с ХБП 3-5 стадии уровень лептина прямо сопряжен с индексом массы тела [31]. Предполагают, что лептин оказывает прямое повреждающее действие на структуру и функцию почек. Рецепторы к лептину расположены в клетках канальцевого эпителия. При ожирении лептин индуцирует продукцию коллагена 1 типа мезангиальными клетками и стимулирует пролиферацию эндотелиоцитов и гладкомышечных клеток сосудов, опосредовано вызывая гипертрофию клубочков [32]. Гиперлептинемия также активирует пролиферацию мезангиоцитов, что увеличивает продукцию ими медиаторов фиброгенеза, обладает антиадреналиновым действием и усиливает инсулинорезистентность [33]. По результатам собственных исследований, среди детей и подростков с избыточным жиротложением лептинорезистентность наблюдается в 53 % случаев, при этом выявлены статистически значимые положительные корреляционные связи между уровнем лептина и индексом массы тела, окружностью талии (ОТ) и окружностью бедра (ОБ). При этом при висцеральном жиротложении получены корреляционные связи гиперлепти-

немии с индексом ОТ/ОБ, с уровнем систолического и диастолического артериального давления, тощачковой гликемией и гиперурикемией [34].

В настоящее время опубликованы результаты ряда клинических и экспериментальных исследований, доказывающих роль инсулинорезистентности в патогенезе заболеваний почек, которая выявляется уже на начальных стадиях ХБП, в том числе и при поражении почек, не связанном с сахарным диабетом и ожирением [35]. Подчеркивается, что инсулинорезистентность является независимым фактором риска и предиктором развития и прогрессирования почечной патологии, включая уролитиаз, кистозную болезнь почек и опухоли почек [36]. Установлено, что инсулин индуцирует дилатацию афферентной артериолы клубочка, способствуя повышению внутривисцерального давления, участвует в гипертрофии клубочков и гломерулосклерозе через активацию синтеза факторов роста (ИФР-1, ИФР-2) и фиброгенеза [30].

Новейшие исследования показали совместную роль инсулина и адипонектина в переносе глюкозы через мембрану подоцита [37]. Адипонектин — белок, секретируемый в основном адипоцитами, нормальный уровень которого обеспечивает физиологическое функционирование эндотелия. Адипонектин стимулирует каскад ферментов, ответственных за выработку оксид азота, и его плазменная концентрация коррелирует со способностью к вазодилатации [38]. Ожирение ассоциируется с гипoadипонектием. У лиц с избыточным жиротложением наблюдается обратная взаимосвязь между альбуминурией и уровнем адипонектина в крови [39].

Дислипидемия и перегрузка свободными жирными кислотами — еще одна причина поражения почек и развития эндотелиальной дисфункции вследствие форсированного образования активных форм кислорода. Согласно современным представлениям, процесс повреждения мезангиальных клеток почечных клубочков в условиях гиперлипидемии аналогичен механизму формирования атеросклеротической бляшки в сосудах [29]. При висцеро-абдоминальной локализации жира, вследствие интенсивного липолиза, высвобождается большое количество циркулирующих свободных жирных кислот (СЖК). Низкий уровень адипонектина, резистентность тканей к лептину, цитокины препятствуют захвату свободных жирных кислот митохондриями, ингибируют их окисление и способствуют накоплению СЖК в клетке [11]. Доказано, что липиды могут повреждать мезангий и эпителиальные клетки, и способствуют прогрессированию почечной недостаточности [40]. Экс-

Information about authors:

SHISHKOVA Yulia Nikolaevna, assistant, department of pediatrics and neonatology, Kemerovo State Medical University, Kemerovo, Russia. E-mail: krapno@mail.ru

MINYAYLOVA Natalia Nikolaevna, doctor of medical sciences, docent, professor of department of pediatrics and neonatology, Kemerovo State Medical University, Kemerovo, Russia. E-mail: mnn1911@mail.ru

ROVDA Yuriy Ivanovich, doctor of medical sciences, the head of department of pediatrics and neonatology, Kemerovo State Medical University, Kemerovo, Russia. E-mail: y.i.rovda@rambler.ru

KAZAKOVA Lyubov Mikhailovna, doctor of medical sciences, professor, Honored doctor of the Russian Federation, editor-in-chief of the «Mother and Child in Kuzbass» magazine, Kemerovo, Russia.

перименты на животных выявили важную роль одной группы белков-регуляторов липидного обмена в повреждении почек избытком СЖК. К таким белкам относятся белки, связывающие стеролы — sterol regulatory element binding protein (SREBP-1 & SREBP-2) и активированные рецепторы пероксисом — пролифераторов (Peroxisome proliferator-activated receptors — PPAR), регулирующие обмен жирных кислот и холестерина и играющие важную роль в адипогенезе, регуляции чувствительности к инсулину и метаболизме липидов [41]. СЖК могут увеличивать тонус сосудов через стимуляцию симпатической нервной системы и другие пока еще неизвестные механизмы [42].

«Сосудистая липотоксичность» может быть еще одним механизмом, провоцирующим формирование артериальной гипертензии, микроальбуминурии и гломерулосклероза у пациентов с висцеральным ожирением [43]. Согласно результатам исследования А.А. Крячковой и соавт. (2011), у взрослых пациентов с метаболическим синдром выявлена достоверная зависимость нарушений липидного состава крови с развитием дисфункции почек — повышением микроальбуминурии и протеинурии, снижением СКФ и повышением уровня креатинина [44].

У детей с ожирением, согласно результатам исследований Гайсиной Л.Р. (2013), дислипидемия является независимым фактором риска поражения канальцев почек [25]. По данным Николаевой С.Н. (2011), у детей с нефропатиями на фоне висцерального ожирения (в отличие от детей с нефропатиями без ожирения) достоверно чаще выявлялось повышение не только уровня лептина в сыворотке крови, но и нарушения показателей липидного спектра и углеводного обмена, ассоциированных с изменениями эхографических показателей структурного состояния почек, нарушением внутрипочечной гемодинамики и парциальным снижением почечных функций. Предикторами развития патологии почек у детей с висцеральным ожирением, согласно данному исследованию, является гиперлептинемия, повышение атерогенности сыворотки крови за счет снижения липопротеидов высокой плотности и увеличения липопротеидов низкой плотности [45].

Существенную роль в прогрессировании повреждения почек играет и системная артериальная гипертензия, которая ускоряет склерозирование клубочков. Жировая ткань вырабатывает ряд пептидов системы регуляции артериального давления (ангиотензиноген, ангиотензин 1-11, ренин) непосредственно влияющих на почечный кровоток и функцию нефрона. Существует гипотеза, что повышенная концентрация инсулина и лептина может активировать артериальную гипертензию, связанную с ожирением, путем стимуляции центров симпатической нервной системы (гипоталамуса или nucleus tractus solitarius в среднем мозге). Связующее звено между лептином и симпа-

тических центрами среднего мозга включает два трансммиттера: нейропептид Y и меланокортин. Основную роль в формировании артериальной гипертензии при ожирении отводят ретенции натрия и воды в условиях гиперинсулинемии. Инсулинобусловленная стимуляция β 1-адренорецепторов сопровождается увеличением внутриклеточного ц-АМФ, что запускает синтез и выделение ренина в юктагломерулярных клетках почек [46]. По данным Кутыриной И.М. и соавт., у лиц с метаболическим синдромом, ассоциированным с ожирением, уровень альдостерона плазмы увеличивается параллельно индексу массы тела и является независимой детерминантой развития микроальбуминурии [47].

Еще одним из основных механизмов, приводящих к изменению в нефроне, является гиперфилтрация из-за несоответствия увеличивающейся массы тела и относительного дефицита действующих нефронов [11]. Гиперфилтрация — это универсальный механизм, который не зависит от происхождения, одной из его причин у детей может являться врожденное малое количество нефронов [11]. Уменьшенное количество нефронов и риск развития хронической почечной недостаточности у детей ассоциированы, прежде всего, с низким весом тела при рождении или с недоношенностью [48]. Данная концепция основывается на гипотезе В. Brenner и соавт. (1992) о развитии патологии почек вследствие врожденного дефицита общего числа функционирующих нефронов (истинная олигоневрония) и/или сниженной площади фильтрационной поверхности. Установлено, что в норме каждая почка содержит приблизительно 1,0-1,2 млн клубочков, врожденное снижение общего числа нефронов даже на 20-25 % приводит к выраженной гипертрофии функционирующих клубочков, последующему развитию гломерулосклероза и, как следствие, к хронической почечной недостаточности [49].

Ожирение ведет к формированию относительного дефицита нефронов к общей массе тела, а именно, даже при условии нормального числа нефронов при рождении постепенно развивается состояние относительной олигоневронии [29]. Следовательно, ожирение и недоношенность (или малую массу тела при рождении) возможно считать аддитивными факторами риска патологии почек в детском возрасте [50]. Дефицит нефронов относительно массы тела на начальных этапах компенсируется гипертрофией клубочков и гиперфилтрацией. При ожирении общая площадь фильтрационной поверхности обычного числа нефронов не способна длительно выдерживать нагрузку избытком метаболитов на адекватном уровне. Под действием гормонов и факторов роста, продуцируемых жировой тканью, формируется гипертрофия клубочков и гиперплазия клеточного состава нефронов, что ведет к увеличению общей почечной фильтрации на поверхность тела. Данный механизм пер-

Информация о финансировании и конфликте интересов

Исследование не имело спонсорской поддержки.

Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

воначально носит компенсаторный характер, однако дальнейшее увеличение объема жировой ткани ведет к срыву механизмов компенсации. Одновременно с этим воздействием гормональных (гиперлептинемия, гиперинсулинемия), метаболических (гиперлипидемия, гиперурикемия, гипергликемия) и гемодинамических (артериальная гипертензия, активация ренин-ангиотензин-альдостероновой системы и симпатической нервной системы) факторов, при условии относительной олигонефронии, формируется нарушение гемодинамики в каждом отдельном нефроне. В результате развивается внутр клубочковая гипертензия, которая считается одним из основных факторов прогрессирования поражения почек [29]. Длительное воздействие повышенного гидродинамического давления в итоге приводит к склерозированию

почечных клубочков, уменьшению массы действующих нефронов, истощению функционального почечного резерва, развитию истинной олигонефронии [29].

Таким образом, при ожирении уже на ранних стадиях избыточного накопления жировой ткани в организме происходят значимые изменения в органах-мишенях, прежде всего в почках, которые одни из первых берут на себя компенсаторную функцию при нарастающей массе тела. Следовательно, поиск биомаркеров или факторов риска раннего ренального поражения у детей с ожирением и метаболическим синдромом обеспечит формирование в клинической практике группы риска по нефропатии или ее донозологической диагностике с целью профилактики или решения вопроса о целесообразности проведения медикаментозной коррекции.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES:

1. Jungheim ES, Travieso JL, Carson KR, Moley KH. Obesity and reproductive function. *Obstetrics and gynecology clinics of North America*. 2012; 39(4): 479-493. DOI: 10.1016/j.ogc.2012.09.002
2. Jiao L, Berrington de Gonzalez A, Hartge P, Pfeiffer RM, Park Y, Freedman DM et al. Body mass index, effect modifiers, and risk of pancreatic cancer: a pooled study of seven prospective cohorts. *Cancer Causes & Control*. 2010; 21(8): 1305-1314.
3. Saginova EA, Fomin VV, Moiseev SV, Lebedeva MV. Renal affection in obesity. *Terapevticheskij arkhiv*. 2007; 79(6): 88-93. Russian (Саргенова Е.А., Фомин В.В., Моисеев С.В., Лебедева М.В. Поражение почек при ожирении //Терапевтический архив. 2007. Т. 79, № 6. С. 88-93.)
4. Halpern A, Mancini MC, Magalhaes ME, Fisberg M, Radominski R, Bertolami MC et al. Metabolic syndrome, dyslipidemia, hypertension and 2 types diabetes in youth: from diagnosis to treatment. *Diabetology & Metabolic Syndrome*. 2010; 2: 55. DOI:10.1186/1758-5996-2-55.
5. Griffith ML, Younk LM, Davis SN. Visceral adiposity, insulin resistance, and type 2 diabetes. *American J. Life Med*. 2010; 4: 230-243.
6. Kovacs CP, Furth S, Zoccali C. Obesity and kidney disease: hidden consequences of the epidemic. *Clinical nephrology*. 2017; (1): 3-11. Russian (Ковесди К.П., Фуртс С., Зоккали К. Ожирение и заболевание почек: скрытые последствия эпидемии //Клиническая нефрология. 2017. № 1. С. 3-11.)
7. WHO Factsheet Updated 2016. Obesity and overweight. <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs311/ru/> (дата обращения 28.02.2018)
8. Muromtseva GA, Kontsevaya AV, Konstantinov VV, Artamonova GV, Gatagonova TM, Duplyakov DV et al. The prevalence of non-infectious diseases risk factors in Russian population in 2012-2013 years. The results of ECVD-RF. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2014; 13(6): 4-11. Russian (Муромцева Г.А., Концевая А.В., Константинов В.В., Артамонова Г.В., Гатагонова Т.М., Дупляков Д.В. и др. Распространенность факторов риска неинфекционных заболеваний в российской популяции в 2012-2013 гг. Результаты исследования ЭССЕ-РФ //Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2014. Т. 13, № 6. С. 4-11.) DOI: 10.15829/1728-8800-2014-6-4-11
9. Barbarash OL, Karetnikova VN, Kochergina AM, Gruzdeva OV, Poliklutina OM, Indukaeva EV, Artamonova GV. Overweight and obesity among Kemerovo population: frequency and association with cardiovascular risk factors. *Cardiology: News, Opinions, Training*. 2016; (4): 44-49. Russian (Барбараш О.Л., Каретникова В.Н., Кочергина А.М., Груздева О.В., Поликутина О.М., Индукаева Е.В., Артамонова Г.В. Избыточная масса тела и ожирение среди жителей Кемеровской области: распространенность, ассоциация с факторами сердечно-сосудистого риска //Кардиология: новости, мнения, обучение. 2016. № 4. С. 44-49.)
10. Tutelyan VA, Baturin AK, Kon' IYa, Martinchik AN, Uglitzkich AK, Korosteleva MM et al. Prevalence of obesity and overweight at children in Russia. Multicentric research. *Pediatrics. Journal of G.N. Speransky*. 2014; 93(5): 28-31. Russian (Тутельян В.А., Батуринов А.К., Конь И.Я., Мартинчик А.Н., Углицких А.К., Коростелева М.М. и др. Распространенность ожирения и избыточной массы тела среди детского населения РФ: Мультицентровое исследование //Педиатрия. Журнал имени Г.Н. Сперанского. 2014. Т. 93, № 5. С. 28-31.)
11. Smirnova NN, Kuprienko NB. Diabetic nephropathy in pediatrics. *Nephrology (Saint-Petersburg)*. 2013; 17(6): 37-45. Russian (Смирнова Н.Н., Куприенко Н.Б. Нефропатия ожирения в педиатрии //Нефрология. 2013. Т. 17, № 6. С. 37-45.)
12. Foster MC, Hwang SJ, Larson MG, Lichtman JH, Parikh NI, Vasan RS et al. Overweight, obesity and the development of stage 3 CKD: the Framingham Heart Study. *Am J Kidney Dis*. 2008; 52(1): 39-48. DOI: 10.1053/j.ajkd.2008.03.003.
13. Freemark M. Pediatric Obesity: Etiology, Pathogenesis and Treatment. Humana Press, New York, 2010; 27-30.
14. Yamagishi SI, Edelstein D, Du XL, Kaneda Y, Guzman M, Brownlee M. Leptin induces mitochondrial superoxide production and monocyte chemoattractant protein-1 expression in aortic endothelial cells by increasing fatty acid oxidation via protein kinase A. *J Biol Chem*. 2001; 276(27): 25096-25100.
15. Werner N, Nickenig G. From fat fighter to risk factor: the zigzag trek of leptin. *Arteriosclerosis, Thrombosis and Vascular Biology*. 2004; 24: 7-9. DOI: 10.1161/01.ATV.0000110908.43721.
16. Stengel B, Tarver-Carr ME, Powe NR, Eberhardt MS, Brancati FL. Lifestyle factors, obesity and the risk of chronic kidney disease. *Epidemiology*. 2003; 14(4): 479-487. DOI: 10.1097/01.EDE.0000071413.55296.
17. Chen J, Muntner P, Hamm LL, Jones DW, Batuman V, Fonseca V et al. The metabolic syndrome and chronic kidney disease in U. S. adults. *Ann. Intern. Med*. 2004; 140(3): 167-174.
18. Chen J, Gu D, Chen CS, Wu X, Hamm LL, Muntner P et al. Association between the metabolic syndrome and chronic kidney disease in Chinese adults. *Nephrol. Dial. Transplant*. 2007; 22(4): 1100-1106. DOI:10.1093/ndt/gfl759
19. Noori N, Hosseini F, Nasiri AA, Azizi F. Comparison of overall obesity and abdominal adiposity in predicting chronic kidney disease incidence among adults. *J. Ren. Nutr*. 2009; 19(3): 228-237.
20. Kang SH, Cho KH, Park JW, Yoon KW, Do JY. Association of visceral fat area with chronic kidney disease and metabolic syndrome risk in the general population: analysis using multi-frequency bioimpedance. *Kidney Blood Press Res*. 2015; 40(3): 223-230. DOI: 10.1159/000368498
21. Bhaskaran K., Douglas I., Forbes H., dos-Santos-Silva I., Leon D.A., Smeeth L. Body-mass index and risk of 22 specific cancers: a population-based cohort study of 5.24 million UK adults. *Lancet*. 2014; 384(9945): 755-765. DOI: 10.1016/S0140-6736(14)60892-8
22. Srivastava T. Nondiabetic consequences of obesity on kidney. *Pediatr. Nephrol*. 2006; 21(4): 463-470. DOI: 10.1007/s00467-006-0027-4
23. Kambham N., Markowitz G. S., Valeri A. M, Lin J, D'Agati VD. Obesity-related glomerulopathy: an emerging epidemic. *Kidney Int*. 2001; 59(4): 1498-1509.
24. Demirovic JA, Pai AB, Pai MP. Estimation of creatinine clearance in morbidly obese patients. *Am. J. Hlth Syst. Pharm*. 2009; 66(7): 642-648. DOI: 10.2146/ajhp080200

25. Gaisina LR. Damage of kidney partial functions at children and adolescents with obesity. Cand. med. sci. abstracts diss. Saint-Petersburg, 2013. 24 p. Russian (Гайсина Л.Р. Нарушение парциальных функций почек у детей и подростков с ожирением: автореф. дис. ... канд. мед. наук. Санкт-Петербург, 2013. 24 с.)
26. Rea DJ, Heimbach JK, Grande JP, Textor SC, Taler SJ, Prieto M et al. Glomerular volume and renal histology in obese and non-obese living kidney donors. *Kidney Int.* 2006; 70: 1636-1641. DOI: 10.1038/sj.ki.5001799
27. Kato S, Nazneen A, Nakashima Y, Razzaque MS, Nishino T, Furusu A et al. Pathological influence of obesity on renal structural changes in chronic kidney disease. *Clin Exp Nephrol.* 2009; 13(4): 332-340. DOI: 10.1007/s10157-009-0169-3
28. Praga M, Hernandez E, Morales E, Campos AP, Valero MA, Martinez MA, Leon M. Clinical features and long-term outcome of obesity-associated focal segmental glomerulosclerosis. *Nephrol Dial Transplant.* 2001; 16(9): 1790-1798.
29. Fedorova EY, Kutyrina IM. Mechanisms of progression of kidney injury in obesity. Review. *Nephrology and dialysis.* 2006; 8(2): 102-111. Russian (Федорова Е.Ю., Кутырина И.М. Механизмы прогрессирования поражения почек при ожирении (Обзор литературы) // Нефрология и диализ. 2006. Т. 8, № 2. С. 102-111.)
30. Vyalkova AA, Lebedeva EN, Krasikov SI, Zorin IV, Kulagina EP, Nikolaeva SN. Clinical and pathogenetic aspects of kidney damage in obesity (review). *Nephrology (Saint-Petersburg).* 2014; 18(3): 24-33. Russian (Вялькова А.А., Лебедева Е.Н., Красиков С.И., Зорин И.В., Кулагина Е.П., Николаева С.Н. Клинико-патогенетические аспекты поражения почек при ожирении (обзор литературы) // Нефрология. 2014. Т. 18, № 3. С. 24-33.)
31. Nanayakkara PW, Le Poole CY, Fouque D, van Guldener C, Stehouwer CD, Smulders YM et al. Plasma adiponectin concentration has an inverse and a non linear association with estimated glomerular filtration rate in patients with K/DOQI 3-5 chronic kidney disease. *Clin. Nephrol.* 2009; 72(1): 21-30.
32. Stenvinkel P. Leptin and its clinical implications in chronic renal failure. *Miner Electrolyte Metab.* 1999; 25(4-6): 298-302.
33. Locatelli F, Pozzoni P, Del Vecchio L. Renal manifestations in the metabolic syndrome. *J Am Soc Nephrol.* 2006; 17(4 Suppl 2): S81-S85. DOI: 10.1681/ASN.2005121332
34. Minyaylova NN, Sundukova EL, Rovda YI. Hyperleptinemia and its clinic and metabolic associations with insulin resistance syndrome at children and adolescents. *Pediatrics. Journal of G.N. Speransky.* 2009; 88(6): 6-13. Russian (Миняйлова Н.Н., Сундукова Е.Л., Ровда Ю.И. Гиперлептинемия и ее клинико-метаболические ассоциации при синдроме инсулинорезистентности у детей и подростков // Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского. 2009. Т. 88, № 6. С. 6-13.)
35. Levankovskaya EI, Shvetsov MY, Zilov AV, Shilov EM. Insulin resistance as an early predictor of negative course of chronic renal disease. Review. *Nephrology and dialysis.* 2010; 12(2): 74-81. Russian (Леванковская Е.И., Швецов М.Ю., Зилов А.В., Шилов Е.М. Инсулинорезистентность как ранний предиктор неблагоприятного течения хронической болезни почек недиабетической этиологии (Обзор литературы) // Нефрология и диализ. 2010. Т. 12, № 2. С. 74-81.)
36. Tyuzikov IA. Insulin resistance as a systemic player in renal pathology: a review. *Diabetes mellitus.* 2014; (1): 47-56. Russian (Тюзииков И.А. Инсулинорезистентность как системный фактор патогенеза заболеваний почек // Сахарный диабет. 2014. № 1. С. 47-56.)
37. Coward RJ, Welsh GI, Koziell A, Hussain S, Lennon R, Ni L et al. Nephron is critical for the action of insulin on human glomerular podocytes. *Diabetes.* 2007; 56(4): 1127-1135. DOI: 10.2337/db06-0693
38. Kacso IM, Bondor CI, Kacso G. Plasma adiponectin is related to the progression of kidney disease in type 2 diabetes patients. *Scand J Clin Lab Invest.* 2012; 72(4): 333-339. DOI: 10.3109/00365513.2012.668928
39. Bondar IA, Klimontov VV, Simakova AI. Obesity and chronic kidney disease. *Terapevticheskij arkhiv.* 2011; 83(6): 66-70. Russian (Бондарь И.А., Климонтов В.В., Симакова А.И. Ожирение и хроническая болезнь почек // Терапевтический архив. 2011. Т. 83, № 6. С. 66-70.)
40. Proctor G, Jiang T, Iwahashi M, Wang Z, Li J, Levi M. Regulation of renal fatty acid and cholesterol metabolism, inflammation, and fibrosis in Akita and OVE26 mice with type 1 diabetes. *Diabetes.* 2006; 55(9): 2502-2509. DOI: 10.2337/db05-0603
41. Shankar SS, Steinberg HO. FFAs: Do they play a role in vascular disease in the insulin resistance syndrome? *Curr Diab Rep.* 2005; 5(1): 30-35.
42. Thomas ME, Harris KP, Walls J, Furness PN, Brunskill NJ. Fatty acids exacerbate tubulointerstitial injury in protein-overloaded proteinuria. *Am J Physiol Renal Physiol.* 2002; 283(4): F640-F647.
43. Ruan XZ, Moorhead JF, Fernando R, Wheeler DC, Powis SH, Varghese Z. Regulation of lipoprotein trafficking in the kidney: role of inflammatory mediators and transcription factors. *Biochem Soc Trans.* 2004; 32(1): 88-91.
44. Kryachkova AA, Savelyeva SA, Kutyrina IM. The role of lipid disbalance in kidney disease in metabolic syndrome associated with obesity. *Terapevticheskij arkhiv.* 2011; 83(8): 54-58. Russian (Крячкова А.А., Савельева С.А., Кутырина И.М. Роль нарушений липидного обмена в поражении почек при метаболическом синдроме, ассоциированном с ожирением // Терапевтический архив. 2011. Т. 83, № 8. С. 54-58.)
45. Nikolaeva SN. Characteristics of the kidney damage at children with obesity. Cand. med. sci. abstracts diss. Orenburg, 2010. 27 p. Russian (Николаева С.Н. Особенности поражения почек у детей с ожирением: автореф. дис. ... канд. мед. наук. Оренбург, 2010. 27 с.)
46. Greenfield JR, Miller JW, Keogh JM, Henning E, Satterwhite JH, Cameron GS et al. Modulation of blood pressure by central melanocortinergic pathways. *NEJM.* 2009; 360(1): 44-52. DOI: 10.1056/NEJMoa0803085
47. Kutyrina IM, Kryachkova AA, Savelyeva SA, Shestakova MV. Aldosterone function in the kidney damage in case of metabolic syndrome. *Clinical nephrology.* 2010; (4): 34-44. Russian (Кутырина ИМ, Крячкова АА, Савельева СА, Шестакова МВ. Роль альдостерона в поражении почек при метаболическом синдроме, ассоциированном с поражением почек // Клиническая нефрология. 2010. № 4. С. 34-44.)
48. Vikse BE, Irgens LM, Leivestad T, Hallan S, Iversen BM. Low birth weight increases risk for end-stage renal disease. *J Am Soc Nephrol.* 2008; 19(1): 151-157. DOI: 10.1681/ASN.2007020252
49. Brenner BM, Mackenzie HS. Nephron mass as a risk factor for progression of renal disease. *Kidney Intern.* 1997; 52(Suppl 63): 124-127.
50. Abitbol CL, Chandar J, Rodriguez MM, Berho M, Seeherunvong W, Freundlich M, Zilleruelo G. Obesity and preterm birth: additive risks in the progression of kidney disease in children. *Pediatr Nephrol.* 2009; 24(7): 1363-1370. DOI: 10.1007/s00467-009-1120-2.

* * *

Статья поступила в редакцию 19.01.2018 г.

Ершова Е.Г., Ремнёва О.В.

Алтайский государственный медицинский университет,
Перинатальный центр (клинический) Алтайского края,
г. Барнаул, Россия

АКУШЕРСКИЙ РИСК. КРИТИЧЕСКИЕ МОМЕНТЫ СИСТЕМЫ ПЕРИНАТАЛЬНОГО ПРОГНОЗА

В данном литературном обзоре на основе изучения факторов, влияющих на уровень перинатальной заболеваемости и смертности, представлена концепция перинатального риска, изложены подходы к выделению групп акушерского риска

ка, прогнозированию перинатальных исходов, проведен анализ шкал балльной оценки перинатального риска. Описаны медико-организационные мероприятия, включающие регионализацию службы родовспоможения, различные варианты рационального выбора срока и способа родоразрешения для профилактики неблагоприятных перинатальных исходов.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: перинатальный прогноз; факторы риска; шкалы перинатального риска; рациональное родоразрешение; служба родовспоможения.

Ershova E.G., Remneva O.V.

*Altai State Medical University,
Perinatal Center (Clinical) Altai Territory, Barnaul, Russia*

OBSTETRIC RISK. CRITICAL MOMENTS OF THE PERINATAL PROGNOSIS SYSTEM

In this literature review based on the study of factors influencing the level of perinatal morbidity and mortality, the concept of perinatal risk is presented, approaches to the allocation of obstetric risk groups and forecasting of perinatal outcomes are introduced, the scales of perinatal risk scoring are analyzed. There are described medical and organizational measures, including the regionalization of the obstetrics service, various options for rational choice of the term and method of delivery for the prevention of adverse perinatal outcomes.

KEY WORDS: perinatal prognosis; risk factors; the scale of perinatal risk; rational delivery; obstetrics service.

Современная демографическая ситуация в РФ характеризуется высокой смертностью, неблагоприятными показателями соматического и репродуктивного здоровья населения, что способствует осложненному течению беременности и родов, низкому качеству здоровья новорожденных [1, 2]. Проблема охраны здоровья женщины, матери и ребенка в России в последние годы превратилась из медицинской в государственную проблему, от решения которой зависит будущее нации. Она является одной из приоритетных составляющих национального проекта «Здоровье», поскольку не только количество населения, но и качество его жизни всегда характеризовали мощь и процветание страны [3, 4].

Высокая заболеваемость новорожденных обусловлена целым спектром причин. Немаловажную роль играет увеличение числа первородящих старшего возраста, доли «первенцев» среди детей, особенно родившихся в результате лечения бесплодия и привычного невынашивания беременности, рост внебрачной рождаемости [1, 5, 6]. Она также связана, как это ни парадоксально, и с успехами медицины, обеспечивающими увеличение выживаемости недоношенных, маловесных и детей с тяжелой перинатальной патологией, в основном гипоксического и инфекционного генеза. Парадокс заключается в том, что перинатальные технологии сами становятся источником рождения детей-инвалидов [2].

Стратегия риска в акушерстве предусматривает выделение групп женщин, у которых беременность и роды могут осложниться нарушением жизнедеятельности плода, акушерской или экстрагенитальной патологией [1, 7-10]. Уровень материнской, перинатальной заболеваемости и смертности особенно высок у беременных, объединенных в так называемую группу высокого риска (не более 1/3 от общего числа беременных). Выделение такой группы позволяет соз-

дать дифференцированную систему акушерской помощи данному контингенту женщин и их новорожденным [1, 9].

Среди мероприятий, направленных на совершенствование медицинского обслуживания беременных, существенное значение имеют предложения, обеспечивающие улучшение отбора в группы риска, сокращение сроков выбора профилактических мероприятий, а также предложения, повышающие эффективность контроля за качеством медицинской помощи [11, 12]. Целью регионализации является улучшение качества и доступности перинатальной помощи за счет рационального использования возможностей существующей системы родовспоможения. Мировой опыт свидетельствует, что регионализация службы родовспоможения обеспечивает прогресс в снижении репродуктивных и материнских потерь [13, 21, 22]. На сегодняшний день во всех экономически развитых странах система оказания перинатальной помощи базируется на принципе регионализации. Европейское бюро Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) под термином «регионализация медицинской помощи» подразумевает рациональное территориальное распределение отдельных видов помощи, технологий и учреждений по трем уровням (первичный, вторичный и третичный), обеспечивая тем самым всеобщую доступность качественной медицинской помощи для населения и ее клинико-экономическую эффективность [13-16, 21].

Для дифференциации службы родовспоможения во многих странах медицинский сервис был разделен на три уровня, различающихся по объему и качеству оказываемой помощи. Это позволило снизить репродуктивные потери, заболеваемость и смертность (как у матери, так и у ребенка) [13, 14].

Главная цель определения степени риска — как можно более раннее выявление женщин группы высокого риска для обеспечения их соответствующим наблюдением [1, 9]. Высокий риск перинатальной патологии — это увеличение опасности смерти или болезни плода и новорожденного вследствие наличия неблагоприятных факторов со стороны матери, заболеваний самого плода или аномалий его развития. У беременных с высокой степенью перинатального риска присутствует мультифакторное сочетание, при

Корреспонденцию адресовать:

РЕМНЕВА Ольга Васильевна,
656038, г. Барнаул, пр. Ленина, д. 40,
ФГБОУ ВО АГМУ Минздрава России.
Тел: +7-913-250-02-80.
E-mail: rolmed@yandex.ru

этом часто наблюдается определенный синергизм между факторами риска, усиливающими их неблагоприятное влияние на мать и плод [10, 11, 17, 19].

Первые попытки прогнозирования перинатальных исходов были сделаны в начале 50-х годов XX века, когда врачи стали отмечать, что перинатальная смертность выше у группы детей, матери которых имели осложнения беременности, соматическую патологию, вредные привычки [7, 8, 11, 15, 17]. Больше половины всех случаев перинатальной смертности отмечено у группы женщин «высокого риска». Различные факторы риска оказывают неодинаковое влияние на уровень перинатальной заболеваемости и смертности. В их совокупности тяжело определить степень влияния одного фактора на другой, их совместное влияние, возможность синергизма или антагонизма факторов. Применение математических расчетов дает возможность оценить не только вероятность неблагоприятного исхода родов для плода при каждом факторе риска, но и получить суммарное выражение действия этих факторов. Это влияние интегративно, т.е. их воздействие не является результатом простого суммирования [1].

Практическое использование системы прогнозирования перинатального риска в Российской Федерации началось в 1981 г., когда был издан приказ Минздрава СССР № 430 «Об утверждении инструктивно-методических указаний по организации работы женской консультации», содержащий следующие указания: «...после клинического и лабораторного обследования (до 12 недель беременности) определяется принадлежность беременной к той или иной группе риска». С практической целью были разработаны многочисленные шкалы прогнозирования риска наступления неблагоприятного исхода. В настоящее время наиболее широкое распространение получила шкала, предложенная проф. В.Е. Радзинским, И. Костиным [1, 9].

С 2012 года основным регламентирующим документом по оказанию медицинской помощи женщинам в период беременности является приказ Министерства здравоохранения РФ № 572н, который определяет Порядок на основе листов маршрутизации с учетом возникновения осложнений в период беременности, в том числе при экстрагенитальных заболеваниях. Согласно этому приказу, основной задачей диспансерного наблюдения женщин в период беременности является предупреждение и ранняя диагностика возможных осложнений беременности, родов, послеродового периода и патологии новорожден-

ных; диспансерное наблюдение беременных женщин, в том числе выделение женщин «групп риска» в целях предупреждения и раннего выявления осложнений беременности, родов и послеродового периода; врачи женских консультаций осуществляют плановое направление в стационар беременных женщин на родоразрешение с учетом степени риска возникновения осложнений в родах; при сроке беременности 35-36 недель с учетом течения беременности по триместрам, оценки риска осложнений дальнейшего течения беременности и родов на основании результатов всех проведенных исследований, в том числе консультаций врачей-специалистов, врачом-акушером-гинекологом формулируется полный клинический диагноз и определяется место планового родоразрешения [20].

Своевременное выявление факторов риска у беременных и соответствующее лечение существенно снижают риск перинатальной патологии. Медико-организационные мероприятия в области перинатальных осложнений должны предусматривать, прежде всего, должный уровень организации и обеспечения профилактических мер, оценку состояния здоровья женщины, возможного прогнозирования состояния здоровья будущего ребенка на этапе планирования беременности или ее ранних сроках [21-23]. Каждая женщина, имеющая неблагоприятный акушерский анамнез, должна пройти целый комплекс обследования, который включает в себя диагностику врожденной и наследственной патологии плода, выявление латентно текущей бактериально-вирусной инфекции, оценку гормонального статуса, прогнозирование и диагностику плацентарной недостаточности, оценку функционального состояния плода [1, 3, 12].

Комплексное обследование беременной делает возможным определить прогноз с оценкой степени риска для плода, возможный риск неблагоприятного течения беременности и исхода родов, направленность лечебных и профилактических мероприятий, целесообразность прерывания беременности в случае рождения ребенка с «неуправляемой» патологией, наметить оптимальное место, срок и способ родоразрешения [1, 3, 20].

С момента появления шкал перинатального риска ведутся дискуссии о пользе и вреде систем перинатального прогноза. Вред может происходить от недопустимых вторжений в личную жизнь женщины, чрезмерных врачебных вмешательств и терапевтических воздействий, создания излишнего стресса и тревоги и растраты ресурсов там, где это совсем не

Сведения об авторах:

ЕРШОВА Елена Германовна, главный врач, КГБУЗ «Перинатальный центр (клинический) Алтайского края», г. Барнаул, Россия. E-mail: guzkpc2010@mail.ru

РЕМНЕВА Ольга Васильевна, доктор мед. наук, доцент, зав. кафедрой акушерства и гинекологии с курсом ДПО, ФГБОУ ВО АГМУ Минздрава России, г. Барнаул, Россия. E-mail: rolmed@yandex.ru

Information about authors:

ERSHOVA Elena Germanovna, head physician, Perinatal Center (Clinical) of the Altai Territory, Barnaul, Russia. E-mail: guzkpc2010@mail.ru

REMNEVA Olga Vasilievna, doctor of medical sciences, docent, head of obstetrics and gynecology department with the course of additional education, Altai State Medical University, Barnaul, Russia. E-mail: rolmed@yandex.ru

нужно. Для клинициста важно знать, какой из наблюдаемых им беременных женщин с большей вероятностью грозит опасность неблагоприятного исхода. Для конкретной женщины введение ее в группу риска оказывается полезным только в том случае, если для снижения риска или уменьшения его последствий будут предприняты определенные мероприятия. Система будет надежнее работать, если она используется в более поздние сроки или есть возможность ее переоценки в процессе беременности. Это приводит к парадоксальной ситуации, когда наиболее точные прогнозы делаются в то время, когда они уже практически не нужны, в то время как потенциально более полезные ранние определения степени риска являются относительно неточными. Надо признать, что как положительная, так и отрицательная оценка прогностической системы до сих пор остается спорной. Только у 10-30 % женщин, отнесенных в группы риска, на самом деле наблюдаются те неблагоприятные исходы беременности, которые прогнозировались на основании использования формальной системы учета риска [1, 9, 20].

Рациональный срок родоразрешения выбирается в интересах матери и/или плода, определяется акушером-гинекологом (при акушерской/перинатальной патологии) или профильным специалистом (при наличии экстрагенитальных заболеваний) [1, 3, 20, 24].

Способ родоразрешения также может определяться как акушером-гинекологом, так и смежным специалистом (при наличии соматической патологии). У беременных групп высокого риска следует расширять показания к плановому кесареву сечению. Следует рассмотреть и вариант «запланированного» кесарева сечения, когда роды ведут через естественные родовые пути, однако при осложнениях немедленно, без коррекции, проводят абдоминальное родоразрешение. Достоинство «запланированного» кесарева сечения — возможность проводить гибкую тактику родоразрешения, не исключающую возможность родов через естественные родовые пути при исходно высоком риске осложнений в родах (рубец на матке, многоплодие, тазовое предлежание, беременность вследствие ВРТ, субкомпенсированные формы плацентарной недостаточности, крайне отягощенный акушерско-гинекологический анамнез). Такой подход позволяет дифференцированно подходить к способу родораз-

решения и, давая шанс женщине, снизить частоту необоснованных оперативных вмешательств [1, 6-8].

Индукцированные роды или «роды по расписанию» — третий вариант рационального способа родоразрешения для беременных групп высокого риска, считаются резервом снижения частоты кесарева сечения. Они проводятся при подготовленных родовых путях, под мониторным контролем за сократительной деятельностью матки, управляемом введении утеротонических средств. Поскольку они ведутся в дневное время, то дают возможность принятия более взвешенного, коллегиального решения при изменении акушерской ситуации. При ведении индуцированных родов перед клиницистом стоит достаточно сложная задача — сохранить баланс между активной тактикой и функциональными возможностями организмов роженицы и плода. Тем не менее, у рожениц с высоким перинатальным риском при них наблюдаются лучшие результаты, чем при спонтанных родах. Эффективность амниотомии как самостоятельного метода родовозбуждения достаточно высокая — схватки в первые 2-4 ч появляются у 50-75 % пациенток [1, 8, 26].

Четвертый способ родоразрешения — спонтанные роды через естественные родовые пути. У пациенток высокого перинатального риска в родах должно проводиться максимальное обезболивание (при отсутствии противопоказаний — эпидуральная анестезия) и КТГ-мониторинг [1, 20]. Неотъемлемым элементом ведения консервативных родов у женщин групп высокого риска является постоянный подсчет суммы баллов интранатального риска и вычисление интранатального прироста, что позволяет своевременно пересмотреть акушерскую тактику. Максимальное количество баллов набирают меконий в водах и аномалии родовой деятельности. Интранатальный прирост на 30 % в группе высокого риска, несмотря на отсутствие прямой угрозы жизни матери и плоду, является показанием к кесареву сечению [1, 9].

Таким образом, концепция перинатального риска создана на основе изучения факторов, влияющих на уровень перинатальной заболеваемости и смертности; изучает особенности течения беременности, характер ее осложнений, требует планирования мероприятий по улучшению медико-социальной помощи беременным и детям; направлена на сохранение жизни и здоровья плода и новорожденного.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES:

1. Radzinsky VE. Obstetric aggression v 2.0. M.: Publishing house of the Status Praesens Journal, 2017. 872 pp. Russian (Радзинский, В.Е. Акушерская агрессия в 2.0. М.: Изд-во журнала Status Praesens, 2017. 872 с.)
2. Bashmakova NV, Kovalev VV, Litvinova AM et al. Survival and relevant perinatal technologies in nursing newborns with extremely low body weight. *Russian bulletin of the obstetrician-gynecologist*. 2012; 12(1): 4-7. Russian (Башмакова Н.В., Ковалев В.В., Литвинова А.М. и др. Выживаемость и актуальные перинатальные технологии при выживании новорожденных с экстремально низкой массой тела // Российский вестник акушера-гинеколога. 2012. № 12(1). С. 4-7.)
3. Obstetrics: National guide /Ed. by EK Ailamazyan, VI Kulakov, VE Radzinsky, GM Savelieva. M.: GEOTAR-Media, 2016. 1200 pp. Russian (Акушерство: Национальное руководство /Под ред. Э.К. Айламазяна, В.И. Кулакова, В.Е. Радзинского, Г.М. Савельевой. М: ГЕОТАР-Медиа, 2016. 1200 с.)

Информация о финансировании и конфликте интересов

Исследование не имело спонсорской поддержки.

Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

4. Dzhmaludinova AF, Gonyan MM. Reproductive health of the Russian population. *The Young Scientist*. 2017; 14(2): 10-13. Russian (Джамалудинова А.Ф., Гонян М.М. Репродуктивное здоровье населения России // Молодой ученый. 2017. № 14(2). С. 10-13.)
5. Azbukina LN. Risk factors, prognosis and care for pregnant women with the threat of preterm delivery. *International Journal of Applied and Fundamental Research*. 2015; 11-5: 633-635. Russian (Азбукина Л.Н. Факторы риска, прогнозирование и тактика ведения беременных с угрозой преждевременных родов // Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований. 2015. № 11-5. С. 633-635.)
6. Lipnitskaya AV, Prokhotskaya VA. Characteristic properties of pregnancy, childbirth and perinatal outcomes at women after in vitro fertilization. New problems of modern medicine: materials of the IV International Scientific Conference. SPb.: Own publishing house, 2016. P. 37-40. Russian (Липницкая А.В., Прохотская В.А. Особенности течения беременности, родов и перинатальные исходы у женщин после экстракорпорального оплодотворения // Новые задачи современной медицины: материалы IV Международной научной конференции. СПб.: Свое издательство, 2016. С. 37-40.)
7. Arutyunyan AK. Obesity as a risk factor for obstetric and perinatal complications. *Bulletin of medical Internet conferences*. 2015; 5(5): 434. Russian (Арутюнян А.К. Ожирение как фактор риска акушерских и перинатальных осложнений // Бюллетень медицинских интернет-конференций. 2015. Т. 5, № 5. С. 434.)
8. Belnitskaya OA, Kravtsova ES, Filchakova ON, Gorbacheva TI. Paraclinic predictors of unfavorable outcomes for the fetus after delivery in the period of 41 and more weeks of patients with high perinatal risk. *Mother and Child in Kuzbass*. 2016; 2: 38-42. Russian (Бельницкая О.А., Кравцова Е.С., Фильчакова О.Н., Горбачева Т.И. Параклинические предикторы неблагоприятных исходов для плода при родоразрешении в сроке 41 и более недель пациенток высокого перинатального риска // Мать и Дитя в Кузбассе. 2016. № 2. С. 38-42.)
9. Kostin IN. Strategy of perinatal risk is arithmetic saving life. *Medical aspects of women's health*. 2012; 4(56): 5-16. Russian (Костин И.Н. Стратегия перинатального риска - арифметика, спасающая жизнь // Медицинские аспекты здоровья женщины. 2012. № 4(56). С. 5-16.)
10. Lavrenyuk II. Risk factors for the formation of perinatal pathology of newborns, requiring restorative therapy at the 2nd stage of nursing. *Scientific Review. Medical sciences*. 2014; 2: 33. Russian (Лавренко И.И. Факторы риска формирования перинатальной патологии новорожденных, требующей восстановительной терапии на 2 этапе выхаживания // Научное обозрение. Медицинские науки. 2014. № 2. С. 33.)
11. Pozdnyakova MA, Varshaver IM, Pasina OB. Theoretical aspects of obstetric and perinatal risks in the population of pregnant women (discussion). *Medical almanach*. 2012; 5(24): 14-12. Russian (Позднякова М.А., Варшавер И.М., Пасина О.Б. Теоретические аспекты акушерских и перинатальных рисков в популяции беременных (дискуссия) // Медицинский альманах. 2012. № 5(24). С. 14-12.)
12. Pregavid training: clinical protocol /auth. VE Radzinsky et al. M.: StatusPraesens, 2016. 80 pp. Russian (Прегавидарная подготовка: клинический протокол /авт.-разраб. В.Е. Радзинский и др. М.: StatusPraesens, 2016. 80 с.)
13. Mustafina MD. A review on the development of perinatal care regionalization in the case of Kazakhstan. *The Young Scientist*. 2017; 42: 60-63. Russian (Мустафина М.Д. Обзор по развитию регионализации перинатальной помощи на примере Казахстана // Молодой ученый. 2017. № 42. С. 60-63.)
14. Zilber NA, Sungatov RSH, Biryukov DM et al. Regional obstetric monitoring in the Sverdlovsk region. *Public health*. 2015; 2: 54-59. Russian (Зильбер Н.А., Сунгатов Р.Ш., Бирюков Д.М. и др. Региональный акушерский мониторинг в Свердловской области // Здоровье. 2015. № 2. С. 54-59.)
15. Block SR, Watkins SHM et al. Maternal pre-pregnancy body mass index and risk of selected birth defects: Evidence of dose-response relationship. *Paediatr Perinat Epidemiol*. 2013; 27: 521-531.
16. Kanadys WM, Leszczynska-Gorzela B, Jedrych MJ. Maternal pre-pregnancy obesity and the risk of preterm birth: a systematic overview of cohort studies with meta-analysis. *Oleszczuk Ginekol. Pol*. 2012; 83(4): 270-279.
17. Rybalka AN, Ziyadinov AA. Risk factors for preterm birth. *Crimian Journal of Experimental and Clinical Medicine*. 2012; 2(3-4): 55-57. Russian (Рыбалка А.Н., Зиядинов А.А. Факторы риска возникновения преждевременных родов // Крымский журнал экспериментальной и клинической медицины. 2012. Т. 2, № 3-4. С. 55-57.)
18. Bogaerts A, Witters I et al. Obesity in pregnancy: Altered onset and progression of labour. *Midwifery*. 2013; 29: 1303-1313.
19. Semenov YuA, Chulkov VS, Sakharova VV, Moskvicheva MG. Assessment of risk factors for preterm birth at women with premature pregnancy. *Modern problems of science and education (electronic journal)*. 2015; 4. URL: <https://science-education.ru/en/article/view?id=21356>. Reference date: December 28, 2017. Russian (Семенов Ю.А., Чулков В.С., Сахарова В.В., Москвичева М.Г. Оценка факторов риска развития преждевременных родов у женщин с недоношенной беременностью // Современные проблемы науки и образования (электронный журнал). 2015. № 4. URL: <https://science-education.ru/ru/article/view?id=21356>. Дата обращения: 28.12.2017.)
20. Remneva OV, Belnitskaya OA, Kravtsova ES, Filchakova ON. High-risk group women's delivery. Intranatal assessment of fetal status: methodological recommendations. Barnaul: Altai State Medical University, 2016. 68 pp. Russian (Ремнева О.В., Бельницкая О.А., Кравцова Е.С., Фильчакова О.Н. Родоразрешение женщин из групп высокого риска. Интранатальная оценка состояния плода: методические рекомендации. Барнаул: АГМУ, 2016. 68 с.)
21. Simioni AT, Llanos O, Romero M et al. Regionalization of perinatal health care in the province of Santa Fe, Argentina. Article in Spanish. *Rev. Panam. Salud. Publica*. 2017, May 25; 41: e38.
22. Grytten J, Monkerud L, Skau I, Sorensen R. Regionalization and local hospital closure in Norwegian maternity care--the effect on neonatal and infant mortality. *Health Serv. Res*. 2014; 49(4): 1184-1204.
23. Rashidian A, Omidvari AH, Vali Y et al. The effectiveness of regionalization of perinatal care services - a systematic review. *Public Health*. 2014; 128(10): 872-885.
24. Radzinsky VE, Arabadzhyan SI, Ordiansky IM. Intranatal increase in the risk of adverse outcomes with full disclosure of the uterine ostium. *Mother and Child in Kuzbass*. 2016; 4: 32-35. Russian (Радзинский В.Е., Арабаджян С.И., Ордианец И.М. Интранатальный прирост риска неблагоприятных исходов при полном раскрытии маточного зева // Мать и Дитя в Кузбассе. 2016. № 4. С. 32-35.)
25. Remneva OV, Burkova TV. Social and obstetric risk factors of fetal death during urgent delivery. Abstracts from the X All-Russian Seminar "Russia's Reproductive Potential: Versions and Controversies" (9-12/IX 2017, Sochi). M.: Publishing house of StatusPraesens, 2017. P. 19-20. Russian (Ремнева О.В., Буркова Т.В. Социальные и акушерские факторы риска гибели плода в срочных родах // Тезисы X Общероссийского семинара "Репродуктивный потенциал России: версии и контраверсии" (9-12/IX 2017, Сочи). М.: Изд-во StatusPraesens, 2017. С. 19-20.)
26. Filchakova ON. Approaches to delivery at patients with high perinatal risk at pregnancy term of 41 and more weeks: the author's abstract. *dis cand. med. sciences*. Kemerovo, 2013. 21 pp. Russian (Фильчакова О.Н. Подходы к родоразрешению пациенток высокого перинатального риска при сроке беременности 41 и более недель: автореф. дис. ... канд. мед. наук. Кемерово, 2013. 21 с.)



Червов В.О., Артымук Н.В., Данилова Л.Н.

*Кемеровский государственный медицинский университет,
Областной клинический перинатальный центр им. Л.А. Решетовой,
г. Кемерово, Россия*

ГОРМОНОПОДОБНЫЕ КСЕНОБИОТИКИ И ГИНЕКОЛОГИЧЕСКИЕ ПРОБЛЕМЫ. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

В обзоре проведен анализ публикаций, обнаруженных в результате поиска в информационных базах систем: PubMed, Cochrane, Medscape, Medline, femb, e-library, Российская государственная библиотека (РГБ), посвященных вопросу роли ксенобиотиков в гинекологической патологии. Полученные результаты свидетельствуют о том, что ряд веществ, относящихся к гормоноподобным ксенобиотикам, негативно влияют на репродуктивное здоровье женщин, беременность и исходы родов, увеличивают риск возникновения онкологических заболеваний органов малого таза и молочных желез.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: ксенобиотики; бесплодие; рак молочной железы; рак эндометрия; преждевременная овариальная недостаточность; репродуктивная система.

Artymuk N.V., Chervov V.O., Danilova L.N.*Kemerovo State Medical University,
L.A. Reshetova Regional Clinical Perinatal Centre, Kemerovo, Russia*

HORMON-LIKE XENOBIOTICS AND GYNECOLOGICAL PROBLEM. LITERATURE REVIEW

The review analyzes the publications found as a result of the search in the information bases of the systems: PubMed, Cochrane, Medscape, Medline, femb, e-library, Russian State Library (RSL), devoted to the role of xenobiotics in gynecological pathology. The obtained results indicate that a number of substances related to hormone-like xenobiotics negatively affect the reproductive health of women, pregnancy and labor outcomes, increase the risk of oncological diseases of the pelvic organs and mammary glands.

KEY WORDS: xenobiotics; infertility; breast cancer; endometrial cancer; premature ovarian failure; reproductive system.

В условиях снижения рождаемости и высоких показателей смертности особую социальную значимость приобретает проблема повышения уровня репродуктивного здоровья женского населения [43]. Репродуктивное здоровье рассматривается как конечный результат влияния социальных, медицинских, экологических и биологических факторов, так как репродуктивная система женщины очень чувствительна к неблагоприятным факторам среды любого происхождения и интенсивности [24].

За последние несколько десятилетий было собрано много доказательств, подтверждающих, что определенные химические, физические и биологические вещества, присутствующие в нашей окружающей среде, оказывают вредное воздействие на здоровье человека, в том числе на процессы репродукции [8].

Промышленные химикаты присутствуют в нашей повседневной жизни и являются повсеместными в пищевых, водных, воздушных и потребительских продуктах. Мировое химическое производство быстро растет в течение последних нескольких десятилетий, с проектной годовой ставкой 3,4 % в увеличении про-

изводства до 2030 года. Из 70000-100000 коммерчески доступных химических веществ, почти 5000 из них производятся в объемах, превышающих один миллион тонн в год [34].

Для человека ксенобиотики относятся к экзогенным факторам, которые при выпуске в окружающую среду могут нанести ущерб здоровью людей и/или окружающей среде. Индустриализация нашего общества максимизирует использование этих веществ и представляет собой реальную проблему для общественного здравоохранения [16].

Ключевым неблагоприятным воздействием на здоровье, вызывающим озабоченность в связи с репродукцией и развитием человека, является способность многих химических веществ пагубно влиять на эндокринную систему, обладая как эстрогеноподобными, так и андрогеноподобными химическими свойствами [45]. Эти химические вещества способны нарушать нормальную регуляцию эндокринной системы организма. Они могут имитировать, блокировать или модулировать синтез, высвобождение, транспортировку, метаболизм и связывание или элиминацию природных гормонов [8].

Среди гормонально активных ксенобиотиков выделяют подгруппу ксеноэстрогенов. Они могут влиять на уровни эндогенных гормонов, либо имитировать действие эстрогена и связываться с различными рецепторами эстрогенов (ER α и/или ER β), которые функционируют как активированные лигандом транс-

Корреспонденцию адресовать:

АРТЫМУК Наталья Владимировна,
650029, г. Кемерово, ул. Ворошилова, д. 22а,
ФГБОУ ВО КемГМУ Минздрава России.
Тел.: 8 (3842) 52-84-55.
E-mail: roddom_kokb@mail.ru

крипционные факторы и модифицируют характер экспрессии специфических генов-мишеней [6].

Ксеноэстрогены широко используются в сельском хозяйстве, производстве различных материалов, продуктов питания и товаров бытового назначения, таких как смолы, текстиль, пластмассы, косметика. Они могут также возникать как побочные продукты промышленных процессов. Многие ксеноэстрогены являются стойкими органическими загрязнителями (СОЗ) и биоаккумулируются в липидах. Поэтому воздействие этих веществ в популяциях людей в низких дозах является повсеместным, стойким и часто встречается в сложных смесях [45].

В окружающей среде присутствуют сотни ксенобиотиков, обладающих гормональной активностью. Наиболее широко распространенными и представляющими научный интерес являются следующие вещества: фталаты, фенолы, различные пестициды, полициклические ароматические углеводороды, парабыны и еще ряд различных химических соединений [8].

Фталаты представляют собой семейство диэфиров фталевой кислоты, обычно используемых в качестве пластификаторов для смягчения и повышения гибкости пластиковых изделий из поливинилхлорида. Фталаты с низкой молекулярной массой используются в продуктах личной гигиены (парфюмерия, косметика) или в качестве упаковочного материала в фармацевтической промышленности. Фталаты с высокой молекулярной массой, как правило, используются в поливинилхлоридных полах и настенных покрытиях, пищевой упаковке и медицинских устройствах. Поскольку эти соединения нековалентно связаны с продуктами, в которых они используются, они могут выщелачивать и загрязнять продукты, обработанные или хранящиеся в пластмассовых изделиях [19].

Фенолы широко распространены в потребительских продуктах, упаковке и косметических продуктах, а также используются в пищевых продуктах и лекарственных средствах [1]. Основным представителем — бисфенол-А (БА), представляет собой ароматическое органическое соединение, которое содержится в пластмассах, используемых для упаковки пищевых продуктов, эпоксидных смол (внутреннее покрытие на металлических контейнерах и баках для напитков) [45]. Бисфенол-А — это один из самых распространенных веществ, производимых во всем мире. Основной путь воздействия на человека — это прием пищи и напитков, содержащих БА [1].

Пестициды представляют собой химические соединения, используемые в сельском хозяйстве для борьбы с организмами, которые обладают пагубным

воздействием на сельскохозяйственные культуры. Среди пестицидов наибольший клинический интерес представляют хлорорганические пестициды (ХОП), такие как гексахлорбензол (ГХБ), дихлордифенилтрихлорэтан (ДДТ), хлордан и гексахлорциклопексан (ГХГ), из-за их стойкой и биоаккумулятивной природы, гормоноподобных свойств, а также их неблагоприятного воздействия на здоровье человека [45].

Парабыны представляют собой семейство сложных эфиров N-гидроксисбензойной кислоты и были впервые введены в середине 1920-х годов в качестве консерванта в фармацевтических продуктах. Сегодня использование парабинов расширилось до косметических средств, продуктов питания и промышленных товаров, что привело к более широкому распространению [3].

Полициклические ароматические углеводороды (ПАУ) представляют собой большую группу органических соединений с двумя или более конденсированными ароматическими кольцами. Эти ксенобиотики не встречаются в окружающей среде в виде отдельных соединений — они всегда состоят из многокомпонентной смеси. Основными источниками этих веществ являются промышленные процессы, связанные со сжиганием нефти и угля (производство кокса, алюминия или переработка каменноугольной смолы), а также сжигание угля и древесины в муниципальном секторе, выхлопные газы различных типов двигателей, особенно дизельных, и табачный дым. ПАУ присутствуют в окружающей среде повсеместно, в атмосферном воздухе, водоемах, почве, осадках, в термически обработанных пищевых продуктах (жареное, выпечка, гриль, курение), а также в фармацевтических продуктах на основе каменноугольной смолы, которые наносят на кожные покровы [14]. Одним из основных представителей ПАУ является бенз[а]пирен. Кроме того, в семейство ПАУ входят диоксины, полихлорированные бифенилы и фураны. Диоксины в основном являются результатом сжигания отходов. Они имеют длительный период полувыведения и накапливаются в окружающей среде, в тканях живых организмов. Полихлорированные бифенилы (ПХБ) представлены в природе в 209 различных изомерах, образующихся в результате сложных промышленных процессов. Они были запрещены с 1970-х годов, но из-за их стабильности в окружающей среде они аккумулируются в жировой ткани, живых организмах и в пищевых продуктах [14].

Кроме того, к гормоноподобным ксенобиотикам относятся перфторированные соединения. Они представляют собой большое количество химических веществ, присутствующих в промышленности и повседневных потребительских продуктах. Этот класс хими-

Сведения об авторах:

АРТЫМУК Наталья Владимировна, доктор мед. наук, профессор, зав. кафедрой акушерства и гинекологии № 2, ФГБОУ ВО КемГМУ Минздрава России, г. Кемерово, Россия. E-mail: roddom_kob@mail.ru

ЧЕРВОВ Виталий Олегович, аспирант, кафедра акушерства и гинекологии № 2, ФГБОУ ВО КемГМУ Минздрава России, г. Кемерово, Россия. E-mail: v.chervov@mail.ru

ДАНИЛОВА Лариса Николаевна, зав. гинекологическим отделением, ГАУЗ КО Областной клинический перинатальный центр им. Л.А. Решетовой».

ческих соединений очень устойчив к деградации и может сохраняться в окружающей среде и в пищевой цепи. В отдельную группу входят фитоэстрогены — это природные вещества, полученные из растений, которые имеют особенность имитировать действие эстрогенов на их рецепторы. Основными источниками являются изофлавоны, из которых наиболее распространены являются генистеин и лигнаны [45].

В настоящее время описано несколько механизмов, посредством которых гормоноподобные ксенобиотики могут модулировать эндокринную систему и потенциально оказывать вредное воздействие на здоровье человека [8].

Общепринятая парадигма для рецептор-опосредованных ответов включает в себя связывание гормонов с его рецептором на поверхности клетки, в цитоплазме или ядре, за которой следует сложная серия событий, приводящих к изменению экспрессии генов [2]. Основными ядерными рецепторами, участвующими в действии гормоноподобных ксенобиотиков, являются рецепторы эстрогенов (ER α и ER β), рецепторы прогестерона (PR), рецепторы андрогена (AR), цитоплазматический ариловый углеводородный рецептор (AhR) и прегнан-Х (одиночный ядерный рецептор). AhR перекрестно связывается с ядерными рецепторами стероидов, чтобы инициировать совершенно новые ответы, они могут варьироваться в зависимости от статуса (активированный или нет) ER или AR. Прегнан-Х является специфичной мишенью для некоторых фталатов [4], он действует как «датчик» для регулирования активности лиганда — специфических рецепторов [8].

Таким образом, ксенобиотики могут изменять экспрессию гормональных рецепторов и/или их способность связывать их эндогенные лиганды. Другой механизм характеризуется возможностью определенных ксенобиотиков изменять экспрессию и/или активность ферментов, необходимых для синтеза и/или катаболизма половых стероидов яйчников [2].

Механизм включает ингибирование синтеза гормонов, транспорта или метаболизма и активацию рецептора посредством фосфорилирования рецепторов или высвобождения клеточных комплексов, необходимых для гормонального действия. В случае синтеза гормонов были проведены значительные исследования ингибиторов ароматазы, которые могут предотвратить трансформацию андрогенов в эстрогены через систему цитохрома P450 [30].

Другим многофакторным эффектом гормоноподобных ксенобиотиков является воздействие на гипоталамо-гипофизарную систему. Так, например, происходит подавление синтеза лютеинизирующего гормона, вызванное ингибированием гонадотропного рилизинг гормона (ГнРГ) и пролактина [8].

Некоторые гормоноподобные ксенобиотики могут вызывать эпигенетические изменения, что, в свою очередь, может привести к трансгенерационным эффектам. Эпигенетические изменения описаны как наследственные изменения в экспрессии генов, которые не связаны с изменениями последовательности ДНК. Существует несколько возможных механизмов эпигенетического изменения, включая метилирование остатков цитозина в ДНК, посттрансляционную модификацию гистонов и измененную экспрессию микроРНК. Эпигенетические изменения часто вызывают фенотипические проявления в организме, которые могут появляться сразу или после длительного воздействия ксенобиотиков. Если воздействие гормоноподобных химических веществ происходит в пренатальном периоде развития, с формированием эпигенетических изменений, это может привести к моделированию эпигенома в зародышевой линии, и возможности передавать эти изменения последующим поколениям. Когда влияние ксенобиотиков приводит к эпигенетическим изменениям в постнатальном периоде, изменения внутри индивидуума происходят в соматических клетках и являются перманентными, не передающимися последующим поколениям [38].

В настоящее время активно изучается влияние ксенобиотиков на репродуктивную систему [9, 11, 18, 35, 36, 48, 49]. Яичники являются основными производителями половых стероидных гормонов с помощью комбинированных усилий клеток в тека-клетках и клетках гранулезы в предантральных и антральных фолликулах. Нарушения в синтезе гормонов могут быть вызваны прямым воздействием гормоноподобных ксенобиотиков на клетки гранулезы или тека-клетки или косвенно через факторы, необходимые для производства гормонов, такие как стероидогенные ферменты, что, в свою очередь, приводит к нарушению синтеза половых гормонов [16].

По данным литературы, в экспериментальных исследованиях бисфенол-А (БА) способствовал изменению стероидогенеза в яйчниках у крыс, но направленность эффектов (увеличение или уменьшение) зависела от возраста грызунов и дозы реагента. Пренатальное воздействие БА при высоких дозах увеличивало уровни эстрадиола в сыворотке и уменьшало уровни прогестерона [11].

В других исследованиях на животных выявлена взаимосвязь между нарушением процесса нормального стероидогенеза и воздействием ряда метаболитов фталата, бенз[а]пирена. Так, Xu C. et al. (2010) в своем исследовании выявили, что ди(2-этилгексил)фталат (ДЭГФ) и бенз[а]пирен ингибируют продукцию эстрадиола у крыс [48].

Несколько исследований *in vitro* подтверждают, что гормоноподобные ксенобиотики могут изменять

Information about authors:

ARTYMUK Natalia Vladimirovna, doctor of medical sciences, professor, head of the department of obstetrics and gynecology N 2, Kemerovo State Medical University, Kemerovo, Russia. E-mail: roddom_kokb@mail.ru

CHERVOV Vitaliy Olegovich, postgraduate student, the department of obstetrics and gynecology N2, Kemerovo State Medical University, Kemerovo, Russia. E-mail: v.chervov@mail.ru

DANILOVA Larisa Nikolaevna, head of the department gynecological of L.A. Reshetova Regional Clinical Perinatal Centre, Kemerovo, Russia.

стероидогенез. В исследованиях на мышинных моделях в культивируемых интактных антральных фолликулах БА и метоксиклор (МОХ) ингибировали продукцию эстрадиола, тестостерона, андростендиона, эстрона, дегидроэпиандростерона и прогестерона [49]. А моно-(2-этилгексил)фталат (МЭГФ), ДЭГФ, полихлорированный дибензодиоксин (ПХДД) и полихлорированный дибензофуран (ПХДФ) ингибировали биосинтез эстрадиола путем снижения уровней стероидогенных ферментов [18].

В подобных исследованиях других авторов МЭГФ увеличивал инактивацию эстрадиола до эстрона в культивированных фолликулах у мышей и ингибировал продукцию эстрадиола в гранулезных клетках человека путем снижения экспрессии ароматазы [36].

Многие исследования также показывают, что ксенобиотики влияют на морфологическую структуру яичников. В одном из исследований было показано, что бензилбутилфталат индуцирует гибель гранулезных клеток человека [9]. По данным другого исследования, в котором использовались вспомогательные репродуктивные технологии с применением экстракорпорального метода оплодотворения, выявлено, что уровень хлорированных бифенилов в образцах фолликулярной жидкости ассоциировался со снижением уровня оплодотворения и снижением вероятности развития ооцитов в высококачественных эмбрионах у женщин [35].

В экспериментальных исследованиях на крысах низкая доза неонатального воздействия БА уменьшала количество всех типов фолликулов и приводила к их атрезии в постнатальном периоде жизни [11, 49]. Delclos K.B. et al. (2014) в своем исследовании показали, что высокие дозы воздействия БА в пренатальном периоде увеличивали частоту кистозной трансформации и уменьшали количество антральных фолликулов [11]. Влияние ДЭГФ в сочетании с бенз[а]пиреном в экспериментах на крысах ассоциировалось с повышенной атрезией и уменьшением числа фолликулов [48]. Схожие результаты были получены при исследовании влияния МОХ и его метаболитов на фолликулярный аппарат грызунов [16].

В исследованиях *in vitro*, как БА, так и МЭГФ и ДЭГФ, ингибировали рост культивируемых антральных фолликулов у исследуемых грызунов и индуцировали атрезию фолликулов [18, 49].

В конечном итоге, по данным многочисленных авторов, воздействие определенных гормоноподобных ксенобиотиков на структуру и функцию яичников может привести к формированию преждевременной недостаточности яичников и ранней менопаузе [16, 17, 40, 42].

Проспективное когортное исследование женщин, проходящих обследование по поводу бесплодия в Масачусетском госпитале (США), показало, что уровень пропила парабена в моче (консервант в продуктах

личной гигиены) был связан с меньшим количеством антральных фолликулов, а также с повышенным уровнем фолликулостимулирующего гормона (ФСГ) на 3-й день цикла (показатель «старения» яичников) в сравнении с контрольной группой [40]. Схожие данные предоставили Souter I. et al. (2013), где у обследуемых инфертильных женщин выявили связь между более высоким уровнем БА в сыворотке крови и меньшим количеством антральных фолликулов, что указывает на то, что воздействие БА способствовало формированию овариальной недостаточности [42].

В исследовании Grindler N.M. et al. (2015) у женщин с высоким уровнем метаболитов фталата в крови средний возраст наступления менопаузы был достоверно ниже по сравнению с женщинами контрольной группы [17].

В экспериментальных исследованиях, проведенных на животных, воздействие смеси из 13 химических веществ, включая фталаты, пестициды, БА, парабены, МОХ способствовало возникновению раннего репродуктивного старения у крыс [16].

По последним данным, рядом авторов описывается взаимосвязь между снижением фертильности, бесплодием и влиянием ксенобиотиков на организм женщины [7, 28, 33, 44].

Изучение беременных женщин из Польши, Украины и Гренландии показало связь между более высокими уровнями 2,2',4,4',5,5'-гексахлорбифенила и увеличением риска самопроизвольного выкидыша [44].

В африканском перекрестном исследовании 911 женщин, работающих на сельскохозяйственных предприятиях, где использовались различные пестициды, течение первого триместра беременности было связано с повышенным риском невынашивания беременности [33].

В исследовании Caserta D. et al. (2013) показано, что уровни БА были выше у инфертильных женщин по сравнению с контрольной группой [7].

По данным исследования Mahalingaiah S. et al. (2012) высокий уровень гексахлорбензола (ГХБ) значительно увеличивал вероятность нарушения имплантации у 720 женщин, перенесших ЭКО [28].

В совокупности, данные последних исследований убедительно свидетельствуют о том, что ряд ксенобиотиков отрицательно влияет на различные функции яичников, нарушает их морфологическую структуру, процесс стероидогенеза, препятствуя росту фолликулов, способствуют их атрезии и апоптозу, а также способствуют формированию преждевременной недостаточности яичников и ранней менопаузе, что негативно влияет на репродуктивную функцию женщины.

В настоящее время большое количество исследований посвящено влиянию ксенобиотиков на течение беременности и ее исходы [13, 15, 21, 22, 26, 31, 32, 39, 41]. По последним данным литературы,

Информация о финансировании и конфликте интересов

Исследование не имело спонсорской поддержки.

Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

наличие возможных тератогенных свойств ксенобиотиков, а также их воздействие на беременность и внутриутробное развитие плода, является крайне актуальным. В исследовании, проведенном в штате Массачусетс (США), показано, что МЭГФ и некоторые метаболиты ДЭГФ были связаны с увеличением вероятности преждевременных родов [15].

Кроме того, в исследовании случай-контроль у 156 женщин с преждевременными родами, по сравнению с 151 женщиной группы контроля, уровни гексахлорциклогексана (ГЦГ) и дихлордифенилдихлорэтиленов (ДДЭ) были значительно выше [32]. Mustafa M.D. et al. (2013) было показано, что наличие полиморфизмов в генотипах CYP1A1m2 и GSTM1 увеличивало риск преждевременных родов, предполагая взаимодействие генов и окружающей среды у беременных женщин [32].

Kadhel P. et al. (2014) проводили исследование в Гваделупе, где при определении концентрации хлордекона в сыворотке крови у 818 беременных женщин была выявлена связь с повышенным риском преждевременных родов [22].

По данным литературы, обнаружена связь бенз[а]пирена с риском преждевременного разрыва плодных оболочек, где выявлено характерное увеличение соотношений антител IgA–бенз[а]пирен / IgA–прогестерон, IgA–эстрадиол/IgA–прогестерон и IgG–бенз[а]пирен/IgG–прогестерон [13]. А в исследовании Крайслинковой К.С. и соавт. (2012) было доказано, что у беременных женщин в 4 раза возрастают риски возникновения патологии плода, при наличии определенного генотипа и высокого значения соотношений уровней антител IgA–бенз[а]пирен / IgA–прогестерон [26].

В голландском проспективном когортном исследовании авторами была выявлена ассоциация с воздействием метаболитов фталата и снижением роста плода (по фетометрии) во время беременности и уменьшением массы плаценты [41].

В когортном исследовании, проведенном у 11446 женщин во Франции, уровни метаболитов атразина и нитратов были связаны с фетометрией плодов, которые были антропометрически меньше в сравнении с гестационным возрастом [31].

В другом исследовании, проведенном у 2246 женщин-фермеров, использование пестицидного карбарила было связано с меньшим весом новорожденного [39].

Кроме того, два систематических обзора доказали взаимосвязь воздействия перфтороктановой кислоты (ПФОК) на массу новорожденного — 19,9 г (95% ДИ -29,8; -7,9) [21].

В последние годы активно изучается влияние ксенобиотиков на риск развития эндометриоза [5, 10, 29, 47]. Этиология эндометриоза до настоящего времени не известна. Однако большинством авторов подтверждается, что эндометриоз является эстрогензависимым заболеванием, а, следовательно, влияние гормоноподобных ксенобиотиков, преимущественно ксеноэстрогенов, может быть одним из факторов патогенеза этого заболевания [8, 16].

В исследовании Buck Louis G.M. et al. (2013) показано, что шесть метаболитов фталата были связаны с 2-кратным увеличением вероятности диагноза эндометриоз [5].

Исследование женщин в возрасте 18-40 лет, подвергшихся лапароскопии, показало значительную связь между высоким содержанием ароматических фунгицидов и повышенным риском эндометриоза [10]. Данные, предоставленные Wang Y. et al. (2010), свидетельствуют о том, что 2,3,7,8-тетрахлордibenзо-N-диоксин (ТХДД) увеличивает экспрессию тимуса, экспрессируемого хемокином, и способствует повышению инвазивности стромальных клеток эндометрия, увеличивая экспрессию матричной металлопротеиназы-2 и -9, что, в свою очередь, способствует возникновению и прогрессированию эндометриоза [47].

Кроме того, недавнее исследование Martnnez-Zamora M.A. et al. (2015) показало, что общая эквивалентность и концентрация диоксинов и ПХБ были выше у пациентов с глубоким инфильтративным эндометриозом, по сравнению с контрольной группой женщин без эндометриоза [29].

В настоящее время проведено большое количество исследований, изучавших взаимосвязь ксенобиотиков и онкологических заболеваний органов репродуктивной системы [12, 20, 23, 25, 27, 37, 46]. По данным литературы, существуют многочисленные ксенобиотические вещества, которые связаны как с развитием молочной железы, так и повышенным риском развития онкологического процесса в ней [8, 16].

Эпидемиологическое исследование в Чапаевске (Россия), регионе, загрязненном диоксином, показало повышенную смертность от рака молочной железы среди женщин, живущих вблизи химического завода [37].

В недавнем тематическом исследовании изучалась взаимосвязь между концентрациями фталата в моче и раком молочной железы у женщин северной Мексики. Фталаты были обнаружены у 82 % женщин, и концентрации моноэтилфталат (МЭФ) были выше у пациенток с раком молочной железы, чем в контрольных группах. Авторы пришли к выводу, что воздействие диэтилфталата, исходного соединения МЭФ, может быть связано с 2-кратным увеличением риска рака молочной железы [27].

В исследовании, проведенном на животных, показано, что пренатальное воздействие диоксина увеличивает количество химически индуцированных аденокарцином молочной железы у самок крыс [12]. Кроме того, исследование на мышах показало, что пренатальное воздействие ДЕС связано с повышенным риском развития опухолевого роста в молочных железах самок грызунов [23].

По данным литературы, помимо молочной железы, некоторые гормоноподобные ксенобиотики могут способствовать развитию опухолевого процесса в других органах репродуктивной системы женщин [16].

Исследование, проведенное в 2013 году Vieira V.M. et al. (2013), показало, что более высокие уровни перфтороктанового сульфоната (ПФОС) были связаны с риском возникновения рака яичников среди граж-

дан, живущих вблизи завода по производству тефлона [46].

В исследовании, проведенном Kogevinas M. et al. (1997), показано, что профессиональное воздействие диоксинов было связано с повышенным риском рака эндометрия у женщин, работающих на фабрике по производству пластмассовых изделий [25].

По данным Hiroi H. et al. (2004) установлено, что отсутствуют различия в уровнях сывороточного БА у пациенток с простой гиперплазией эндометрия по сравнению со здоровыми женщинами. Тем не менее, уровни БА были ниже у женщин с аденоматозной гиперплазией, чем у пациенток с раком эндометрия [20].

Таким образом, несмотря на существующие доказательства пагубного влияния различных ксенобиотиков на репродуктивное здоровье женщин, беременность и исходы родов, увеличение рисков возникновения онкологических заболеваний, необходимы новые, более масштабные и клинически значимые исследования по определению воздействия химических веществ на органы и системы женского организма, а также обобщение полученных доказательств. Понимание источников и масштабов воздействия различных ксенобиотиков на окружающую среду и здоровье человека необходимо для разработки комплексных профилактических мер.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES:

- Agency for Toxic Substances and Disease Registry (ATSDR) [Accessed May 1, 2015]; Toxicological Profile for Phenol. 2008. Available from: <http://www.atsdr.cdc.gov/ToxProfiles/tp115.pdf>.
- Birnbaum LS. The mechanism of dioxin toxicity: relationship to risk assessment. *Environ Health Perspect.* 1994; 102: 157-167.
- Bledzka D, Gromadzinska J, Wasowicz W. Parabens. From environmental studies to human health. *Environ Int.* 2014; 67: 27-42.
- Bodwell JE, Kingsley LA, Hamilton JW. Arsenic at very low concentrations alters glucocorticoid receptor (GR)-mediated gene activation but not GR-mediated gene repression: complex dose-response effects are closely correlated with levels of activated GR and require a functional GR DNA binding domain. *Chem Res Toxicol.* 2004; 17: 1064-1076.
- Buck Louis GM, Peterson CM, Chen Z et al. Bisphenol A and phthalates and endometriosis: the Endometriosis: Natural History, Diagnosis and Outcomes Study. *Fertil Steril.* 2013; 100: 162-169.
- Bulzomi P, Marino M. Environmental endocrine disruptors: Does a sex-related susceptibility exist? *Front Biosci (Landmark Ed).* 2011; 16: 2478-2498.
- Caserta D, Bordini G, Ciardo F et al. The influence of endocrine disruptors in a selected population of infertile women. *Gynecol Endocrinol.* 2013; 29: 444-447.
- Caserta D, Maranghi L, Mantovani A, Marci R, Maranghi F, Moscarini M. Impact of endocrine disruptor chemicals in gynaecology. *Human Reproduction Update.* 2008; 14(1): 59-72.
- Chen HS, Chiang PH, Wang YC et al. Benzyl butyl phthalate induces necrosis by AhR mediation of CYP1B1 expression in human granulosa cells. *Reprod Toxicol.* 2012; 33: 67-75.
- Cooney MA, Buck Louis GM, Hediger ML, Vexler A, Kostyniak PJ. Organochlorine pesticides and endometriosis. *Reprod Toxicol.* 2010; 30: 365-369.
- Delclos KB, Camacho L, Lewis SM et al. Toxicity evaluation of bisphenol A administered by gavage to Sprague Dawley rats from gestation day 6 through postnatal day 90. *Toxicol Sci.* 2014; 139: 174-197.
- Desaulniers D, Leingartner K, Russo J et al. Modulatory effects of neonatal exposure to TCDD, or a mixture of PCBs, p,p'-DDT, and p,p'-DDE, on methylnitrosourea-induced mammary tumor development in the rat. *Environ Health Perspect.* 2001; 109: 739-747.
- Elizarova NN, Artymuk NV, Polenok EG. Immunological features of women with premature rupture of membranes in 22+0-36+6 weeks of pregnancy. *Fundamental and Clinical Medicine.* 2017; 2(3): 58-62. Russian (Елизарова Н.Н., Артымук Н.В., Поленок Е.Г. Иммунологические особенности женщин с преждевременным разрывом плодных оболочек в 22+0-36+6 недель беременности // Фундаментальная и клиническая медицина. 2017. Т. 2, № 3. С. 58-62.)
- Ewa B, Danuta M-S. Polycyclic aromatic hydrocarbons and PAH-related DNA adducts. *Journal of Applied Genetics.* 2017; 58(3): 321-330.
- Ferguson KK, McElrath TF, Meeker JD. Environmental phthalate exposure and preterm birth. *JAMA Pediatr.* 2014; 168: 61-67.
- Gore AC, Chappell VA, Fenton SE et al. EDC-2: The Endocrine Society's Second Scientific Statement on Endocrine-Disrupting Chemicals. *Endocrine Reviews.* 2015; 36(6): E1-E150.
- Grindler NM, Allsworth JE, Macones GA, Kannan K, Roehl KA, Cooper AR. Persistent organic pollutants and early menopause in U.S. women. *PLoSOne.* 2015; 10: e0116057.
- Gupta RK, Singh JM, Leslie TC, Meachum S, Flaws JA, Yao HH. Di-(2-ethylhexyl) phthalate and mono-(2-ethylhexyl) phthalate inhibit growth and reduce estradiol levels of antral follicles in vitro. *Toxicol Appl Pharmacol.* 2010; 242: 224-230.
- Hauser R, Calafat AM. Phthalates and human health. *Occup Environ Med.* 2005; 62(11): 806-818.
- Hiroi H, Tsutsumi O, Takeuchi T et al. Differences in serum bisphenol A concentrations in premenopausal normal women and women with endometrial hyperplasia. *Endocr J.* 2004; 51: 595-600.
- Johnson PI, Sutton P, Atchley DS et al. The Navigation Guide-evidence-based medicine meets environmental health: systematic review of human evidence for PFOA effects on fetal growth. *Environ Health Perspect.* 2014; 122: 1028-1039.
- Kadhel P, Monfort C, Costet N et al. Chlordecone exposure, length of gestation, and risk of preterm birth. *Am J Epidemiol.* 2014; 179: 536-544.
- Kawaguchi H, Miyoshi N, Miyamoto Y et al. Effects of fetal exposure to diethylstilbestrol on mammary tumorigenesis in rats. *J Vet Med Sci.* 2009; 71: 1599-1608.
- Kazantseva EV. Influence of anthropogenic chemicals on the course of pregnancy. *Obstetrics and gynecology.* 2013; 2: 18-23. Russian (Казанцева Е.В. Влияние антропогенных химических веществ на течение беременности // Акушерство и гинекология. 2013. № 2. С. 18-23.)
- Kogevinas M, Becher H, Benn T et al. Cancer mortality in workers exposed to phenoxyherbicides, chlorophenols, and dioxins. An expanded and updated international cohort study. *Am J Epidemiol.* 1997; 145: 1061-1075.
- Krasnikova KS, Polenok EG, Anosova TP, Anosov MP, Gordeeva LA, Glushkova OA. Association of the immune response to xeno- and endobiotics and polymorphism of the genes of enzymes of their biotransformation with the onset of congenital malformations of the fetus. *Acta Biomedica Scientifica.* 2012; 3-2(85): 96-99. Russian (Красильникова К.С., Поленок Е.Г., Аносова Т.П., Аносов М.П., Гордеева Л.А., Глушкова О.А. и др. Ассоциация иммунного ответа на ксено- и эндобактерии и полиморфизма генов ферментов их биотрансформации с возникновением врожденных пороков развития плода // Acta Biomedica Scientifica. 2012. № 3-2(85). С. 96-99.)
- Lopez-Carrillo L, Hernandez-Ramirez RU, Calafat AM et al. Exposure to phthalates and breast cancer risk in northern Mexico. *Environ Health Perspect.* 2010; 118: 539-544.
- Mahalingaiah S, Missmer SA, Maity A et al. Association of hexachlorobenzene (HCB), dichlorodiphenyltrichloroethane (DDT), and dichlorodiphenyldichloroethylene (DDE) with in vitro fertilization (IVF) outcomes. *Environ Health Perspect.* 2012; 120: 316-320.
- Martinez-Zamora MA, Mattioli L, Parera J et al. Increased levels of dioxin-like substances in adipose tissue in patients with deep infiltrating endometriosis. *Hum Reprod.* 2015; 30: 1059-1068.

30. Matsui K, Nishii S, Oka M. P450 aromatase inhibition assay using a competitive ELISA. *J Pharm Biomed Anal.* 2005; 38: 307-312.
31. Migeot V, Albouy-Llaty M, Carles C et al. Drinking-water exposure to a mixture of nitrate and low-dose atrazine metabolites and small-for-gestational age (SGA) babies: a historic cohort study. *Environ Res.* 2013; 122: 58-64.
32. Mustafa MD, Banerjee BD, Ahmed RS, Tripathi AK, Guleria K. Gene-environment interaction in preterm delivery with special reference to organochlorine pesticides. *Mol Hum Reprod.* 2013; 19: 35-42.
33. Naidoo S, London L, Burdorf A, Naidoo R, Kromhout H. Spontaneous miscarriages and infant deaths among female farmers in rural South Africa. *Scand J Work Environ Health.* 2011; 37: 227-236.
34. OECD. [Accessed May 1, 2015]; OECD Environmental Outlook to 2030. 2008 Available from: http://www.keepeek.com/Digital-Asset-Management/oecd/environment/oecd-environmental-outlook-to-2030_9789264040519-en#page1.
35. Petro EM, Leroy JL, Covaci A et al. Endocrine-disrupting chemicals in human follicular fluid impair in vitro oocyte developmental competence. *Hum Reprod.* 2012; 27: 1025-1033.
36. Reinsberg J, Wegener-Toper P, van der Ven K, van der Ven H, Klingmueller D. Effect of mono-(2-ethylhexyl) phthalate on steroid production of human granulosa cells. *Toxicol Appl Pharmacol.* 2009; 239: 116-123.
37. Revich B, Akse E, Ushakova T et al. Dioxin exposure and public health in Chapaevsk, Russia. *Chemosphere.* 2001; 43: 951-966.
38. Rissman EF, Adli M. Minireview: transgenerational epigenetic inheritance: focus on endocrine disrupting compounds. *Endocrinology.* 2014; 155: 2770-2780.
39. Sathyanarayana S, Basso O, Karr CJ et al. Maternal pesticide use and birth weight in the Agricultural Health Study. *J Agromedicine.* 2010; 15: 127-136.
40. Smith KW, Souter I, Dimitriadis I et al. Urinary paraben concentrations and ovarian aging among women from a fertility center. *Environ Health Perspect.* 2013; 121: 1299-1305.
41. Snijder CA, teVelde E, Roeleveld N, Burdorf A. Occupational exposure to chemical substances and time to pregnancy: a systematic review. *Hum Reprod Update.* 2012; 18: 284-300.
42. Souter I, Smith KW, Dimitriadis I et al. The association of bisphenol-A urinary concentrations with antral follicle counts and other measures of ovarian reserve in women undergoing infertility treatments. *Reprod Toxicol.* 2013; 42: 224-231.
43. Suhit GT, Adamyan LV. Reproductive health care is an important part of healthcare modernization. In: Problems of reproduction. Special issue: materials of the 6th International Congress on Reproductive Medicine, January 17-20, 2012, Moscow. M.: MediaSphere; 2012. S. 5-10. Russian (Сухих Г.Т., Адамьян Л.В. Охрана репродуктивного здоровья – важный раздел модернизации здравоохранения. В сб.: Проблемы репродукции. Специальный выпуск: матер. VI Междунар. конгресса по репрод. медицине, 17-20 января 2012, Москва. М.: МедиаСфера; 2012. С. 5-10.)
44. Toft G, Thulstrup AM, Jonsson BA et al. Fetal loss and maternal serum levels of 2,2',4,4',5,5'-hexachlorobiphenyl (CB-153) and 1,1-dichloro-2,2-bis(p-chlorophenyl)ethylene (p,p'-DDE) exposure: a cohort study in Greenland and two European populations. *Environ Health.* 2010; 9: 22.
45. Vabre P, Gatimel N, Moreau J et al. Environmental pollutants, a possible etiology for premature ovarian insufficiency: a narrative review of animal and human data. *Environmental Health.* 2017; 16: 37.
46. Vieira VM, Hoffman K, Shin HM, Weinberg JM, Webster TF, Fletcher T. Perfluorooctanoic acid exposure and cancer outcomes in a contaminated community: a geographic analysis. *Environ Health Perspect.* 2013; 121: 318-323.
47. Wang Y, Yu J, Luo X et al. Abnormal regulation of chemokine TECK and its receptor CCR9 in the endometriotic milieu is involved in pathogenesis of endometriosis by way of enhancing invasiveness of endometrial stromal cells. *Cell Mol Immunol.* 2010; 7: 51-60.
48. Xu C, Chen JA, Qiu Z et al. Ovotoxicity and PPAR-mediated aromatase downregulation in female Sprague-Dawley rats following combined oral exposure to benzo[a]pyrene and di-(2-ethylhexyl) phthalate. *Toxicol Lett.* 2010; 199: 323-332.
49. Ziv-Gal A, Craig ZR, Wang W, Flaws JA. Bisphenol A inhibits cultured mouse ovarian follicle growth partially via the aryl hydrocarbon receptor signaling pathway. *Reprod Toxicol.* 2013; 42: 58-67.

* * *

Статья поступила в редакцию 9.01.2018 г.

Елгина С.И., Никулина Е.Н.

Кемеровский государственный медицинский университет,
Областная детская клиническая больница,
г. Кемерово, Россия

«ПЕРИНАТАЛЬНЫЙ СЛЕД» В РЕПРОДУКТИВНОЙ СИСТЕМЕ У ДЕВУШЕК-ПОДРОСТКОВ, РОЖДЕННЫХ НЕДОНОШЕННЫМИ

Цель. Определение основных показателей репродуктивной системы девушек-подростков, рожденных недоношенными.

Материалы и методы. 200 девушек-подростков 15-16 лет, рожденных недоношенными и доношенными, исследованные общеклиническим, гинекологическим, инструментальным, статистическим методами.

Результаты. Установлены статистически значимые различия основных показателей, характеризующих репродуктивную систему у девочек-подростков, рожденных недоношенными, по отношению к рожденным доношенными, а именно, менструальной функции, полового развития, размеров таза, гинекологических заболеваний.

Заключение. Невынашивание беременности вносит изменение в формирование становления репродуктивной системы в постнатальном периоде и способствует возникновению ее патологии.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: девушки-подростки, рожденные недоношенными и доношенными; показатели репродуктивной системы.

Yelgina S.I., Nikulina E.N.

Kemerovo State Medical University,
Regional Children Clinical Hospital, Kemerovo, Russia

PERINATAL TRAIL OF THE REPRODUCTIVE SYSTEM IN ADOLESCENT GIRLS BORN PRETERM

Objective: To assess the reproductive system of adolescent girls born preterm.

Materials and methods: Two hundred adolescent girls aged 15-16 born preterm and full-term were studied with laboratory, ultrasound, statistical methods.

Results: Statistically significant difference in the main indicators of the reproductive system in adolescent girls born preterm compared to those born full-term, namely, menstrual functions, sexual maturation, the size of the pelvis and gynecologic diseases has been estimated.

Conclusion: Miscarriage makes a change in the formation of the reproductive system in the postnatal period and contributes to its pathology.

KEY WORDS: *adolescent girls born preterm and full-term;
the reproductive system findings.*

В период внутриутробного развития формируется основа репродуктивного здоровья и, часто — нездоровья человека. «Перинатальный след» патологии репродуктивной системы имеет место, по-видимому, гораздо чаще, чем мы себе представляем. Это связано с тем, что реализация патологии носит отсроченный характер — в период полового созревания или даже позднее [1, 2].

Проблема невынашивания беременности является одной из актуальных в акушерстве. В многочисленных исследованиях на морфологическом материале показано, что при невынашивании беременности изменяются органомерметрические параметры и гистологическая структура органов репродуктивной системы. У плодов и новорожденных при невынашивании беременности, кроме нормопластического типа развития органов, встречаются два варианта дисхроний: с замедлением формирования и созревания органа или ретардацией, и с ускорением темпов развития или гиперзрелостью. Ретардация сопровождается гипопункцией органа и является морфологическим субстратом синдрома задержки внутриутробного развития плода, а гиперзрелость характеризуется не только опережающими структурными преобразованиями, но и истощением компенсаторных возможностей с последующей гипопункцией органа в постнатальном периоде [3-5].

В связи с вышеизложенным, изучение основных показателей репродуктивной системы девушек-под-

ростков, рожденных недоношенными, является актуальным.

Цель исследования — определение основных показателей репродуктивной системы девушек-подростков, рожденных недоношенными.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Исследование проводилось на базе ГАУЗ КО «Областная детская клиническая больница» (г. Кемерово). Исследование одобрено комитетом по этике и доказательности медицинских исследований ФГБОУ ВО КемГМУ Минздрава России и соответствовало этическим стандартам биоэтического комитета, разработанным в соответствии с Хельсинкской декларацией Всемирной ассоциации «Этические принципы проведения научных медицинских исследований с участием человека» с поправками 2013 г. и «Правилами клинической практики в Российской Федерации», утвержденными Приказом Минздрава России от 19.06.2003 г. № 266. Все девушки-подростки дали письменное информированное согласие на участие в исследовании.

Дизайн исследования: ретроспективное аналитическое исследование случай-контроль. В исследование включены: 200 девушек-подростков 15-16 лет. I группа — 100 девушек-подростков, рожденных недоношенными в сроке беременности от ≥ 32 до ≤ 36 недели. II группа — 100 девушек-подростков, рожденных доношенными. Критерии включения в I группу: девушки-подростки, рожденные недоношенными в сроке от ≥ 32 до ≤ 36 недели, от практически здоровых матерей, не имевших соматических заболеваний либо находящихся в стадии компенсации на момент родов, проживающие на территории Кемеровской области. Критерии исключения из I группы: девушки-

Корреспонденцию адресовать:

ЕЛГИНА Светлана Ивановна,
650029, г. Кемерово, ул. Ворошилова, д. 22 а,
ФГБОУ ВО КемГМУ Минздрава России.
Тел.: +7 (3842) 73-48-56.
E-mail: elginas.i@mail.ru

Сведения об авторах:

ЕЛГИНА Светлана Ивановна, доктор мед. наук, доцент, профессор кафедры акушерства и гинекологии № 1, ФГБОУ ВО КемГМУ Минздрава России, г. Кемерово, Россия. E-mail: elginas.i@mail.ru
НИКУЛИНА Елена Николаевна, врач акушер-гинеколог, ГАУЗ КО «ОДКБ», г. Кемерово, Россия. E-mail: impossible2005@mail.ru

Information about authors:

YELGINA Svetlana Ivanovna, doctor of medical sciences, docent, professor of department of obstetrics and gynecology N 1, Kemerovo State Medical University, Kemerovo, Russia. E-mail: elginas.i@mail.ru
NIKULINA Elena Nikolaevna, obstetrician-gynecologist, Regional Children Clinical Hospital, Kemerovo, Russia. E-mail: impossible2005@mail.ru

подростки, рожденные недоношенными, от матерей с соматической патологией в стадии декомпенсации на момент родов, приезжих. Критерии включения во II группу: девушки-подростки, рожденные доношенными, от практически здоровых матерей, не имевших соматические заболевания, либо находящихся в стадии компенсации на момент родов, проживающие на территории Кемеровской области. Критерии исключения из II группы: девушки-подростки, рожденные доношенными, от матерей с соматической патологией в стадии декомпенсации, приезжих.

По возрасту женщин-матерей группы были сопоставимы, средний возраст – $26,21 \pm 5,31$ лет и $26,81 \pm 4,72$ лет, соответственно ($p = 0,9201$). Однако беременность у матерей девушек-подростков, рожденных недоношенными, чаще была первой ($p = 0,0388$), протекала на фоне угрозы прерывания ($p = 0,0002$).

Срок беременности недоношенных девушек-подростков при рождении устанавливался на основании анамнестических данных, а также путем выкопировки данных из амбулаторных карт (выписка из истории родов).

Исследованы основные показатели состояния репродуктивной системы: соматическое здоровье, физическое, половое развитие, менструальная функция, размеры таза, гинекологические заболевания.

Анализ состояния здоровья проведен на основании обращаемости, диспансеризации, периодических и специальных осмотров группой специалистов: педиатра, оториноларинголога, невролога, офтальмолога, хирурга, гинеколога.

Общее заключение о состоянии здоровья девочки делал педиатр.

Оценка физического развития проводилась по унифицированной методике с использованием антропометрических измерений: роста и массы тела.

Менструальная функция оценивалась на основании возраста менархе, становления, продолжительности менструального цикла, длительности и болезненности менструации.

Половое развитие исследовано на основании измерения основных размеров таза и степени выраженности вторичных половых признаков по Таннеру. Уровень полового развития изучен по степени развития молочных желез (Ma_0-Ma_5), лонного оволосения (P_0-P_5), подмышечного оволосения (Ax_0-Ax_3), состоянию менструальной функции (Me_0-Me_3). Степень развития вторичных половых признаков интегрировалась в половую формулу (Ma, P, Ax, Me) [6].

Таблица 1
Соматическое здоровье девушек-подростков, рожденных недоношенными и доношенными

Table 1
Somatic health of adolescent girls born prematurely and full-term

Показатель	Девушки-подростки рожденные недоношенными (n = 100)	Девушки-подростки рожденные доношенными (n = 100)	p
Заболевания мочевыделительной системы	25	24	0,0911
Заболевания дыхательной системы (бронхиальная астма)	13	12	0,8515
Заболевания дыхательной системы (хронический бронхит)	32	22	0,1214
Заболевания сердечно-сосудистой системы (пролапс митрального клапана)	19	5	0,0025
Заболевания эндокринной системы (заболевания щитовидной железы)	35	30	0,8515
Заболевания эндокринной системы (ожирение)	4	11	0,0653
Заболевания нервной системы (вегетососудистая дистония по гипертоническому типу)	13	16	0,5279
Заболевания нервной системы (вегетососудистая дистония по гипотоническому типу)	25	25	0,9676
Заболевания нервной системы (астено-невротический синдром)	31	21	0,1166
Заболевания желудочно-кишечного тракта (хронический гастрит)	24	31	0,2498
Болезни органов зрения (миопия)	31	8	0,0000
Заболевания костно-мышечной системы (сколиоз)	25	12	0,0440

Примечание: p - достигнутый уровень значимости различий между показателями у девушек-подростков, рожденных недоношенными и доношенными.

Note: p - the achieved level of significance of the differences between the indices of adolescent girls born prematurely and full-term.

Таблица 2
Антропометрические показатели девушек-подростков, рожденных недоношенными и доношенными

Table 2
Anthropometric indicators of adolescent girls born prematurely and full-term

Показатель	Девушки-подростки рожденные недоношенными (n = 100)			Девушки-подростки рожденные доношенными (n = 100)			p
	Me	25-й квартиль	75-й квартиль	Me	25-й квартиль	75-й квартиль	
Рост, см	160,0	156,0	163,0	160,0	156,0	163,0	0,7766
Вес, кг	56,0	56,0	60,0	56,0	52,0	58,5	0,7507

Примечание: p - достигнутый уровень значимости различий между показателями у девушек-подростков, рожденных недоношенными и доношенными.

Note: p - the achieved level of significance of the differences between the indices of adolescent girls born prematurely and full-term.

Для характеристики костного таза использовано измерение основных его размеров: d. spinarum, d. cristarum, d. trochanterica, c. externa.

Заключение о наличии или отсутствии гинекологических заболеваний у девочки делал детский гинеколог.

Проведен сравнительный анализ в параллельных группах девочек-подростков, рожденных недоношенными и доношенными.

Статистический анализ данных проводился с использованием пакета прикладных программ Microsoft Office Excel 2003 (лицензионное соглашение 74017-640-0000106-57177) и StatSoft Statistica 6.1 (лицензионное соглашение BXXR006D092218FAN11). Характер распределения данных оценивали с помощью критерия Шапиро-Уилка. В зависимости от вида распределения признака применялись различные алгоритмы статистического анализа. Для представления качественных признаков использовали относительные показатели (доли, %). Количественные данные представлены центральными тенденциями и рассеянием: среднее значение (M) и стандартное отклонение (s) признаков, имеющих приближенно нормальное распределение, медиана (Me) и интерквартильный размах (25-й и 75-й процентиля) в случае распределения величин отличного от нормального. Сравнение двух независимых групп по одному или нескольким признакам, имеющим хотя бы в одной из групп распределение, отличное от нормального, или если вид распределений не анализировался, проводилось путем проверки статистической гипотезы о равенстве средних рангов с помощью критерия Манна-Уитни (Mann-Whitney U-test). Для оценки различий относительных величин использовали анализ таблиц сопряженности (χ^2). При частотах меньше 5 применялся двусторонний точный критерий Фишера p (Fisher exact p). Сравнение относительных частот в двух группах проводилось путем сравнения 95% ДИ относительных частот. Если ДИ не перекрываются, то различия частот можно считать статистически значимыми (с уровнем значимости 0,05). Если интервалы перекрываются, то различия статистически не значимы.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Соматическое здоровье девочек-подростков, рожденных недоношенными и доношенными, не имело статистически значимых различий по основным заболеваниям: мочевыделительной, дыхательной, пищеварительной, эндокринной и нервной систем (табл. 1). Однако девочки-подростки, рожденные недоношенными, чаще имели пролапс митрального клапана ($p = 0,0025$), сколиоз ($p = 0,0440$) и миопию ($p = 0,0000$). Данные заболевания являются маркерами дисплазии соединительной ткани.

Антропометрические показатели девочек-подростков, рожденных недоношенными и доношенными, не имели статистически значимых различий (табл. 2).

Характеристика менструальной функции девочек-подростков, рожденных недоношенными и доношен-

ными, представлена в таблице 3. Возраст начала менархе у девушек-подростков, рожденных недоношенными и доношенными, не имел статистически значимых различий — $12,6 \pm 0,15$ лет и $12,47 \pm 0,06$ лет ($p = 0,9201$). Однако девушки-подростки, рожденные недоношенными, чаще, чем рожденные доношенными, имели нерегулярный ($p = 0,0000$) и пролонгированный (более 35 дней) менструальный цикл ($p = 0,0033$), продолжительность менструации более 7 дней ($p = 0,0000$), дисменорею ($p = 0,0002$).

Половое развитие девочек-подростков, рожденных недоношенными и доношенными, так же отличалось. Половая формула у девушек-подростков, рожденных недоношенными, соответствовала Ma_2, P_3, A_{x_3}, Me_2 ; у девушек-подростков, рожденных доношенными — Ma_3, P_3, A_{x_3}, Me_3 . Статистически значимые отличия были для развития молочных желез ($p = 0,0041$) и менструальной функции ($p = 0,0015$).

Размеры таза девочек-подростков, рожденных недоношенными и доношенными, имели статистически значимые различия по всем поперечным параметрам (табл. 4). У девушек-подростков, рожденных недоношенными, все поперечные размеры таза меньше, чем у рожденных доношенными.

Сексуальный опыт имели десять девушек-подростков, рожденных недоношенными, и двадцать четыре девушки-подростка, рожденные доношенными ($p =$

Таблица 3
Менструальная функция девочек-подростков, рожденных недоношенными и доношенными
Table 3
Menstrual function of adolescent girls born prematurely and full-term

Показатель	Девушки-подростки рожденные недоношенными (n = 100)	Девушки-подростки рожденные доношенными (n = 100)	p
Менструации установились сразу	24	76	0,0000
Длительность менструального цикла:			
- 28 дней	17	28	0,0033
- от 29 до 35 дней	36	47	0,0033
- более 35 дней	48	25	0,0033
Продолжительность менструации:			
- 3-4 дня	40	18	0,0000
- 5-6 дней	30	76	0,0000
- 7 и более	31	6	0,0000
Болезненные менструации	52	26	0,0002

Примечание: p - достигнутый уровень значимости различий между показателями у девочек-подростков, рожденных недоношенными и доношенными.

Note: p - the achieved level of significance of the differences between the indices of adolescent girls born prematurely and full-term.

Информация о финансировании и конфликте интересов

Исследование не имело спонсорской поддержки.

Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

0,0077). Начало половой жизни с 15 лет было у трех девушек-подростков, рожденных недоношенными, и у десяти рожденных доношенными ($p = 0,0490$).

Гинекологические заболевания (табл. 5) статистически чаще встречались у девушек-подростков, рожденных недоношенными, чем доношенными ($p = 0,0085$). Среди гинекологических заболеваний преобладали воспалительные процессы — вагиниты ($p = 0,0031$).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В структуре гинекологической патологии у девушек-подростков в Российской Федерации первое место занимают нарушения менструальной функции, которые составляют 4925,2 на 100000 девушек-подростков. Частота и структура гинекологических заболеваний у девушек-подростков имеет региональные особенности [7, 8]. В Кемеровской области гинекологическая заболеваемость девочек-подростков в 2016 году составила 19,3 ‰. В структуре общей гинекологической заболеваемости преобладают воспалительные заболевания наружных половых органов (40,7 %), расстройства менструации (29,8 %), кисты яичников (4,3 %), нарушения полового развития (2,5 %). По данным профилактических осмотров, нарушения менструальной функции составили 36,7 % [8].

Одним из важных критериев сохранения репродуктивной функции девушек-подростков является снижение гинекологической заболеваемости за счет внедрения современных технологий в ранней диагностике, лечении и профилактике [8, 9].

На основании внедрения современных технологий в лечебно-диагностический процесс получены новые данные этиологии и патогенеза нейроэндокринных нарушений в подростковом возрасте, хромосомной и наследственной патологии [10, 11].

Формирование основных звеньев репродуктивной системы девушек-подростков начинается с раннего эмбрионального периода. Заболевания перинатального периода являются факторами риска нарушений репродуктивной системы в период ее становления [1, 2, 12, 13].

В последние годы в медицинской литературе большое внимание уделяется медико-социальным факторам формирования репродуктивного здоровья у девушек-подростков как будущих матерей [14-16].

Невынашивание беременности является актуальной проблемой акушерства и перинатологии. Частота невынашивания беременности составляет 10-25 % от всех беременностей, 6-10 % — преждевременные роды. Нес-

Таблица 4
Размеры таза девушек-подростков, рожденных недоношенными и доношенными
Table 4

The pelvic dimensions of adolescent girls born prematurely and full

Показатель	Девушки-подростки рожденные недоношенными (n = 100)			Девушки-подростки рожденные доношенными (n = 100)			p
	Me	25-й квартиль	75-й квартиль	Me	25-й квартиль	75-й квартиль	
d. spinarum, см	22,0	21,0	22,0	23,0	22,0	23,0	0,0000
d. cristarum, см	24,0	23,0	25,0	26,0	26,0	27,0	0,0000
d. trochanterica, см	27,0	26,0	28,0	28,0	27,0	29,0	0,0000
c. externa, см	18,0	17,0	19,0	18,0	17,0	18,0	0,3032

Примечание: p - достигнутый уровень значимости различий между показателями у девушек-подростков, рожденных недоношенными и доношенными.

Note: p - the achieved level of significance of the differences between the indices of adolescent girls born prematurely and full-term.

Таблица 5
Гинекологические заболевания у девушек-подростков, рожденных недоношенными и доношенными
Table 5

Gynecological diseases in adolescent girls born prematurely and full-term

Показатель	Девушки-подростки рожденные недоношенными (n = 100)	Девушки-подростки рожденные доношенными (n = 100)	p
Гинекологически больны	43	25	0,0085
Вагинит	43	23	0,0031
Сальпингит	0	2	0,2463

Примечание: p - достигнутый уровень значимости различий между показателями у девушек-подростков, рожденных недоношенными и доношенными.

Note: p - the achieved level of significance of the differences between the indices of adolescent girls born prematurely and full-term.

мотря на ее медико-социальную значимость, состояние репродуктивного здоровья у девушек-подростков, рожденных недоношенными, изучено недостаточно.

Нами установлены статистически значимые различия основных показателей, характеризующих репродуктивную систему девочек-подростков, рожденных недоношенными, по отношению к сверстницам, рожденным доношенными. Девочки-подростки, рожденные недоношенными, чаще имели нерегулярный и пролонгированный (более 35 дней) менструальный цикл, дисменорею, воспалительные заболевания, более узкие поперечные размеры таза.

Таким образом, невынашивание беременности вносит изменение в формирование становления репродуктивной системы в постнатальном периоде и способствует развитию ее патологии.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES:

1. Bystritskaya TS, Shtel NN, Lysiak DS. Prediction of placental insufficiency in pregnant women with the menstrual function formation pathology in puberty. *Bulletin of physiology and pathology of respiration*. 2011; (42): 55-59. Russian (Быстрицкая Т.С., Штель Н.Н., Лысяк Д.С. Прогнозирование плацентарной недостаточности у беременных с нарушением становления менструальной функции в пубертатном периоде //Бюллетень физиологии и патологии дыхания. 2011. № 42. С. 55-59.)

2. Shtel NN, Lysiak DS. Pregnancy, childbirth and neonatal status in women with impaired formation of the reproductive system. *Bulletin of physiology and pathology of respiration*. 2011; (41): 62-65. Russian (Штель Н.Н., Лысяк Д.С. Беременность, роды и состояние новорожденных у женщин с нарушением становления системы репродукции //Бюллетень физиологии и патологии дыхания. 2011. № 41. С. 62-65.)
3. Ryjavskaia IB. Histophysiological characteristics of the neonates' ovaries - normal and in complicated gestation process: extended abstract of Cand. med. sci. abstract diss. Vladivostok, 2008. 22 p. Russian (Рыжавская И.Б. Гистофизиологическая характеристика яичников новорожденных в норме и при осложненном гестационном процессе: автореф. дис. ... канд. мед. наук. Владивосток, 2008. 22 с.)
4. Yelgina SI, Ushakova GA. Functioning of reproductive system in neonate girls with full-term and preterm pregnancy. XII All Russia research forum Mother and Child proceedings. Moscow, 2011: 362-365. Russian (Елгина С.И., Ушакова Г.А. Функциональное состояние репродуктивной системы новорожденных девочек при доношенной и недоношенной беременности //Матер. XII Всерос. науч. форума «Мать и Дитя», М., 2011. С. 362-365.)
5. Yelgina SI, Ushakova GA, Nikulina EN. Assessment of the reproductive system and ovarian reserve in full-term and preterm neonate girls. *Fundamental and clinical medicine*. 2016; (3): 39-45. Russian (Елгина С.И., Ушакова Г.А., Никулина Е.Н. Репродуктивная система доношенных и недоношенных новорожденных девочек //Фундаментальная и клиническая медицина. 2016. № 3. С. 39-45.)
6. Marshall WA, Tanner JM. Variations in pattern of pubertal changes in girls. *Arch. Dis. Child*. 1969; 44(235): 291-303.
7. Uvarova EV, Buraklina NA. Current ideas about the reproductive health of girls (Review). *Reproductive health of children and adolescents*. 2010; (2): 12-31. Russian (Бураклина Н.А., Уварова Е.В. Современные представления о репродуктивном здоровье девочек (обзор литературы) //Репродуктивное здоровье детей и подростков. 2010. № 2. С. 12-31.)
8. Sukhikh GT, Serov VN, Baranov II. The Research Centre of Obstetrics and Gynecology is 70 years old. *Obstetrics and gynecology*. 2014; (2): 3-8. Russian (Сухих Г.Т., Серов В.Н., Баранов И.И. Научному центру акушерства и гинекологии – 70 лет //Акушерство и гинекология. 2014. № 2. С. 3-8.)
9. Gurieva VA, Kurakina VA, Voloshchenko LG. Assessment of ovarian reserve and prognostic significance of damaging factors in adolescent girls with secondary amenorrhea. *Reproductive health of children and adolescents*. 2012; (3): 33-41. Russian (Гурьева В.А., Куракина В.А., Волощенко Л.Г. Оценка овариального резерва и прогностической значимости повреждающих факторов у девочек-подростков с вторичной аменореей //Репродуктивное здоровье детей и подростков. 2012. № 3. С. 33-41.)
10. Gasparov AS, Dubinskaya ED, Titov DS. Biochemical markers for assessment of ovarian reserve (review). *Gynecology*. 2014; 16(3): 60-63. Russian (Гаспаров А.С., Дубинская Е.Д., Титов Д.С. Биохимические маркеры оценки овариального резерва (обзор литературы) //Гинекология. 2014. Т. 16, № 3. С. 60-63.)
11. Kokhno NI, Makieva MI, Uvarova EV, Timofeeva LA. New facilities for pelvic ultrasound in girls in the neonatal period. *Children and Adolescents' reproductive health*. 2014; (2): 28-39. (Кохно Н.И., Макиева М.И., Уварова Е.В., Тимофеева Л.А. Новые возможности ультразвукового исследования органов малого таза у девочек в период новорожденности //Репродуктивное здоровье детей и подростков. 2014. № 2. С. 28-39.)
12. Belokrinitskaya TE, Frolova NI, Belozertseva EP. Dysmenorrhea, premenstrual syndrome and premenstrual dysphoric disorder in female students. *Reproductive health of children and adolescents*. 2012; (1): 22-28. Russian (Белокриницкая Т.Е., Фролова Н.И., Белозертцева Е.П. Дисменорея, предменструальный синдром и синдром предменструального дисфорического расстройства у девушек-студенток //Репродуктивное здоровье детей и подростков. 2012. № 1. С. 22-28.)
13. Brin IL, Dunaikin ML, Dolzhenko IS. Factors of nervous and mental dysontogenesis of adolescent girls with disorders in the menstrual cycle. *Reproductive health of children and adolescents*. 2013; (3): 38-39. Russian (Брин И.Л., Дунайкин М.Л., Долженко И.С. Факторы нервно-психического дизонтогенеза девочек-подростков с расстройствами менструального цикла //Репродуктивное здоровье детей и подростков. 2013. № 3. С. 38-39.)
14. Dankova IV, Goncharova SV. The peculiarities of physical development and ovarian reserve in adolescent girls born with intrauterine growth retardation. *Reproductive health of children and adolescents*. 2013; (4): 114-124. Russian (Данькова И.В., Гончарова С.В. Особенности физического развития и овариального резерва у девочек-подростков, родившихся с задержкой внутриутробного развития //Репродуктивное здоровье детей и подростков. 2013. № 4. С. 114-124.)
15. Oktay K, Bedoschi G. Oocyte cryopreservation for fertility preservation in postpubertal female children at risk for premature ovarian failure due to accelerated follicle loss in Turner syndrome or cancer treatments. *J. Pediatr. Adolesc. Gynecol.* 2014; 27(6): 342-346.
16. Thomas-Teinturier C, Allodji RS, Svetlova E, Frey MA, Oberlin O, Millischer AE et al. Ovarian reserve after treatment with alkylating agents during childhood. *Hum Reprod*. 2015; 30(6): 1437-1446.

* * *

Статья поступила в редакцию 13.12.2017 г.

Новикова О.Н., Соломатина О.А.

Кемеровский государственный медицинский университет,
г. Кемерово, Россия

ИНДУЦИРОВАННЫЕ РОДЫ: ИСХОДЫ БЕРЕМЕННОСТЕЙ И РОДОВ, ВЛИЯНИЕ НА СОСТОЯНИЕ НОВОРОЖДЕННЫХ

Цель работы – изучение особенностей течения беременности и родов, состояния новорожденных при индуцированных родах.

Материалы и методы. Проведено ретроспективное исследование случай-контроль 216 историй родов и историй развития новорожденных за 2016 год по данным родильного дома № 1 МБУЗ ОКБ СМП им. М.А. Подгорбунского. Основную (первую) группу составили 108 женщин и их новорожденные с индуцированными родами, группу контроля (вторую) – 108 женщин и их новорожденные с самопроизвольными родами. Критерии включения в основную группу: срок беременности 37-41 неделя беременности, индукция родов, одноплодная беременность. Критерии исключения из основной группы: недоношенная беременность любого срока, наличие заболеваний или состояний матери и плода заведомо предполагающих абдоминальное оперативное родоразрешение.

Результаты. Показаниями для родовозбуждения явились обострение соматической патологии у 42 пациенток (32,1 %), преэклампсия, устойчивая к консервативному лечению – у 33 (27,2 %); преждевременное излитие околоплодных вод

и отсутствие регулярной родовой деятельности при доношенной беременности – у 16 (11,3 %), переношенная беременность – у 27 пациенток (22,9 %).

При оценке по шкале E.H. Bishop до 6 баллов шейку матки оценивали как «незрелую», 6-8 баллов – «недостаточно зрелую», более 8 баллов – «зрелую». «Незрелая» шейка матки была у 10 беременных (9,6 %), «недостаточно зрелая» – у 27 (26,0 %) и «зрелая» – у 69 (65,4 %).

У 10 женщин (9,2 %) во время беременности по результатам УЗИ была выявлена низкая плацентация, у 12 (11,1 %) – нарушенное количество околоплодных вод; у 29 плодов (26,8 %) выявлены нарушения КТГ по типу пограничных состояний деятельности сердца.

Наиболее частыми осложнениями в родах были: родовой травматизм в основной группе – у 66 женщин (66,7 %), в контрольной – у 18 (60 %), $p < 0,05$; аномалии родовой деятельности – у 37 (34,2 %) и 4 (13,8 %), соответственно, $p < 0,05$; в том числе слабость родовой деятельности в 1 группе – у 21 (18,7 %), во второй – у 2 (3,1 %), $p < 0,05$; дискоординированная родковая деятельность в первой группе – у 17 (15,5 %), во второй – у одной (2,6 %), $p < 0,05$.

Заключение. Установлено, что, индуцированные роды достоверно чаще вызывают увеличение кровопотери, частоту возникновения аномалий родовой деятельности, травматизм родовых путей, время пребывания новорожденного в стационаре.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: индуцированные роды; исходы родов; осложнения родов; методы индукции.

Novikova O.N., Solomatina O.A.

Kemerovo medical state university, Kemerovo

LABOR INDUCTION: PREGNANCY AND CHILDBIRTH OUTCOMES, ITS IMPACT ON NEWBORNS STATUS

Aim: To study specific characteristics of the course of pregnancy and labor, newborn status in labor induction.

Materials and Methods. 216 maternal/newborn medical records in the maternity hospital N 1, State Autonomous Healthcare Institution «Podgorbunsky M.A. Regional Clinical Hospital of Emergency Health Service» in 2016, were retrospectively reviewed. The study group (Group 1, $n = 108$) included women and their newborns after induction of labor, and the control group (Group 2, $n = 108$) – women and their newborns after spontaneous labor. Inclusion criteria were as follows: 37-41 weeks of gestation, induction of labor, singleton pregnancy. Exclusion criteria were as follows: premature birth, the presence of maternal/fetal diseases or conditions, requiring C-section.

Results. Indications for labor induction included an exacerbation of somatic pathology in 42 patients (32,1 %), preeclampsia, resistant to conservative management – in 33 (27,2 %); premature rupture of membranes (PROM) without any signs of spontaneous labor in full term pregnancy – in 16 (11,3 %), postterm pregnancy – in 27 patients (22,9 %).

The Bishop score of less than 6 points indicates an unripe cervix, 6-8 points – a poor cervical ripening, over 8 points – a ripe cervix. Thus, 10 patients (9,6 %) had unripe cervixes, 27 (26,0 %) – a poor cervical ripening and 69 (65,4 %) – ripe cervixes. At 10 (9,2 %) during pregnancy by results of ultrasonography the low placentation, at 12 (11,1 %) the broken amount of amniotic waters was revealed; at 29 fruits (26,8 %) violations of KTG as borderline cases of action of the heart are revealed. The most common labor complications were trauma in labor: 66 patients (66,7 %) in the study group vs. 18 patients (60 %) in the control group, $p < 0,05$, abnormal labor (37 patients (34,2 %) vs. 4 patients (13,8 %), $p < 0,05$, respectively) including uterine inertia (21 patients (18,7 %) vs. 2 patients (3,1 %), $p < 0,05$, respectively) and incoordinate uterine activity (17 patients (15,5 %) vs. 1 patient (2,6 %), $p < 0,05$, respectively).

Conclusions. Labor induction is associated with increased blood loss, higher rates of abnormal labor, birth canal trauma and prolonged postnatal hospital stay in newborns.

KEY WORDS: labor induction; labor outcomes; labor complications; methods for inducing labor.

Несмотря на интенсивное изучение индуцированных родов, в литературе нет единой позиции относительно их безопасности и эффективности. Наряду с исследованиями, показывающими улучшение исходов беременности и родов в случае применения индукции, существуют противоположные мнения, в которых отмечено увеличение частоты кесарева сечения и применения инструментальных пособий при родах [1-4]. В свете разноречивости и разрозненности данных литературы, Американская ассоциация акушеров-гинекологов регламентирует применение индуцированных родов только в случае, если риск родоразрешения для матери и плода ниже, чем пролонгирование беременности [5]. По данным американского и канадского национальных статистических центров, доля индуцированных родов в Се-

верной Америке составляет более 20 % [6]. В РФ этот показатель колеблется от 5 % до 18 % [7].

Неблагоприятное влияние на здоровье матери и ее новорожденного могут оказывать осложнения беременности (гестоз, фетоплацентарная недостаточность, иммунологический конфликт по резус-фактору, перенашивание), крупные размеры плода, особенно в сочетании с анатомическим сужением таза беременной, экстрагенитальные заболевания женщины [8]. В связи с этим, для обеспечения безопасного материнства, рождения живого, здорового ребенка нередко приходится решать вопрос о необходимости досрочного родоразрешения. Одним из возможных путей решения данной проблемы являются индуцированные роды [2].

Индукция родов (родовозбуждение, программированные роды) – искусственная стимуляция начала родового процесса до спонтанного развития родовой деятельности. Показаниями к родовозбуждению являются: преэклампсия при отсутствии эффекта от консервативного лечения, перенашивание (срок гестации более 42 недель), программированные роды у беременных высокой группы перинатального рис-

Корреспонденцию адресовать:

НОВИКОВА Оксана Николаевна,
650029, г. Кемерово, ул. Ворошилова, д. 22А,
ФГБОУ ВО КеГМУ Минздрава России.
Тел.: +7-903-985-33-39.
E-mail: oxana777_07@mail.ru

ка, заболевания матери, при которых пролонгирование беременности приведет к перинатальной и материнской заболеваемости и смертности (сахарный диабет, хроническая артериальная гипертензия и др.), мертвый плод, резус-сенсибилизация и гемолитическая болезнь плода [6].

В настоящее время предложены различные методики родовозбуждения: амниотомия, отслаивание плодных оболочек с последующей амниотомией и стимуляцией внутривенно капельно утеротониками (окситоцин, простагландин Е2), интрацервикальное и интравагинальное введение простагландин Е2 геля, внутривенное капельное введение простагландина Е2 при преждевременном излитии околоплодных вод [9-11].

Согласно литературным данным, амниотомия с последующим внутривенным капельным введением окситоцина с целью родовозбуждения при «зрелой» шейке матки сопровождается укорочением времени продолжительности родов за счет уменьшения латентного периода, увеличением частоты децелераций сердечного ритма плода и, соответственно, увеличением частоты оперативного родоразрешения [1, 12-14].

По мнению ряда исследователей, при проведении индуцированных родов наблюдается значительное снижение частоты кесарева сечения — до 4,0 % [9].

В каждом случае необходимо проводить выбор метода индукции родов индивидуально, с учетом состояния шейки матки, срока беременности, внутриутробного состояния плода, показаний и противопоказаний [11, 15].

Проведение индуцированных родов должно заключаться в целенаправленной дорожной подготовке, достижении «зрелых» родовых путей, родовозбуждении путем амниотомии, наблюдением за развитием родовой деятельности с возможной ее регуляцией путем введения утеротонических средств под строгим акультативным, кардиотокографическим и доплерометрическим контролем [9].

Индуцированные роды достоверно чаще вызывают кровотечения, увеличивают частоту возникновения аномалий родовой деятельности, увеличивают время пребывания новорожденного в стационаре, ухудшают неврологический статус новорожденных [2, 3].

Цель исследования — изучить особенности течения беременности и родов, состояния новорожденных при индуцированных родах.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Проведено ретроспективное исследование случай-контроль 216 историй родов и историй развития новорожденных за 2016 год по данным родильного дома № 1 МБУЗ ОКБ СМП им. М.А. Подгорбунского. Основную (первую) группу составили 108 женщин и их новорожденные с индуцированными родами, группу контроля (вторую) — 108 женщин и их новорожденные с самопроизвольными родами. Оценивали эффективность различных методов родовозбуждения, исход родов, их длительность, величину кровопотери в родах, частоту возникновения аномалий родовой деятельности, состояние здоровья новорожденного.

Критерии включения в основную группу: срок беременности 37-41 неделя беременности, индукция родов, одноплодная беременность. Критерии исключения из основной группы: недоношенная беременность менее 36 недель, наличие заболеваний или состояний матери и плода, заведомо предполагающих абдоминальное оперативное родоразрешение.

Критерии включения в группу контроля: срок беременности 37-41 неделя, самопроизвольное начало родовой деятельности, одноплодная беременность. Критерии исключения из группы контроля: недоношенная беременность сроком менее 36 недель, дорожное излитие околоплодных вод, наличие заболеваний или состояний матери и плода заведомо предполагающих абдоминальное оперативное родоразрешение.

Обработка полученных результатов проводилась при помощи пакета программ STATISTICA 6.0 (модуль BasicStatistic/Tables). Для проверки нулевой статистической гипотезы об отсутствии различий между относительными частотами в двух группах использовали t-тест (модуль «Основная статистика/Таблицы», «Различия между двумя пропорциями» программы Статистика 6.0). Во всех процедурах статистического анализа критический уровень значимости p принимали равным 0,05.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Средний возраст женщин I группы составил $29 \pm 2,5$ лет, II группы — $28 \pm 2,5$ лет ($p \geq 0,05$). Наиболее частыми осложнениями беременности в обеих группах были угрожающее прерывание беременности (23,2 % и 16,6 %, соответственно, $p = 0,34$),

Сведения об авторах:

НОВИКОВА Оксана Николаевна, доктор мед. наук, профессор кафедры акушерства и гинекологии № 1, ФГБОУ ВО КемГМУ Минздрава России, г. Кемерово, Россия. E-mail: oxana777_07@mail.ru

СОЛОМАТИНА Ольга Александровна, студентка 6 курса лечебного факультета, ФГБОУ ВО КемГМУ Минздрава России, г. Кемерово, Россия. E-mail: olga.solomatina.1993@mail.ru

Information about authors:

NOVIKOVA Oxana Nikolaevna, doctor of medical sciences, professor, department of the obstetrics and gynecology N 1, Kemerovo State Medical University, Kemerovo, Russia. E-mail: oxana777_07@mail.ru

SOLOMATINA Olga Alexandrovna, 6th year student of the faculty of medicine, Kemerovo State Medical University, Kemerovo, Russia. E-mail: olga.solomatina.1993@mail.ru

обострение соматической патологии (16,06 % и 7,4 %, $p < 0,05$), преэклампсия (28,1 % и 12,03 %, $p = 0,30$), патология плодных оболочек (маловодие и многоводие) (14,4 % и 11,1 %, $p = 0,20$), инфекционный процесс (16,5 % и 14,8 %, $p = 0,52$).

Показаниями для родовозбуждения явились: обострение соматической патологии — у 42 пациенток (32,1 %); преэклампсия, устойчивая к консервативному лечению — у 33 (27,2 %); преждевременное излитие околоплодных вод и отсутствие регулярной родовой деятельности при доношенной беременности — у 16 (11,3 %), переношенная беременность — у 27 пациенток (22,9 %).

Перед родовозбуждением учитывали степень «зрелости» шейки матки по шкале Е.Н. Bishop. Определяли положение шейки матки по отношению к оси таза, длину и консистенцию шейки матки, раскрытие наружного зева, местоположение предлежащей части плода. При оценке по шкале Е.Н. Bishop до 6 баллов шейку матки оценивали как «незрелую», 6–8 баллов — «недостаточно зрелую», более 8 баллов — «зрелую». «Незрелая» шейка матки была у 10 беременных (9,6 %), «недостаточно зрелая» — у 27 (26,0 %) и «зрелая» — у 69 (65,4 %).

Перед решением вопроса о необходимости индукции родов и методе ее проведения оценивали также состояние плода (ультразвуковое исследование, кардиотокография, доплерометрия), соответствие размеров таза матери и головки плода, уточняли срок гестации, брали информированное согласие беременной на проведение родовозбуждения соответствующим методом.

По результатам ультразвукового исследования, кардиотокографии, доплерометрии получены следующие данные: у 10 (9,2 %) во время беременности по результатам УЗИ была выявлена низкая плацентация, у 12 (11,1 %) нарушенное количество околоплодных вод; у 29 плодов (26,8 %) выявлены нарушения кардиотокографии по типу пограничных состояний деятельности сердца. Нарушений маточно-плацентарного и плодово-плацентарного кровотока доплерометрия не выявила.

В родах проводилось постоянное кардиомониторное наблюдение за состоянием плода и сократительной активностью матки, в активную фазу проводили адекватное обезболивание и профилактику острой гипоксии плода.

Амниотомия была проведена 83 беременным (76,8 %) при «зрелой» шейке матки, из них у 28 (33,7 %) развилась хорошая родовая деятельность, у 52 (62,6 %) потребовалось родовозбуждение путем внутривенного капельного введения окситоцина, при этом в 8 случаях (9,6 %) оно оказалось неэффективным. Следует отметить, что у 34 пациенток (32,4 %) этой группы роды закончены оперативным вмешательством, показанием к которому явилось: отсутствие эффекта от родовозбуждения — 13 женщин (12,0 %),

слабость родовой деятельности — 17 (15,7 %), дискоординация родовой деятельности — 20 (18,5 %), острая гипоксия плода — 2 (1,8 %).

При родовозбуждении простагландинами Е2 (интрацервикально и интравагинально) в случае «незрелой» и «недостаточно зрелой» шейки матки полный эффект был получен у 12 пациенток (47,8 %), частичный — у 11 (43,6 %), отсутствие эффекта — у 2 (6,6 %). При этом роды закончились оперативным путем у 5 пациенток (21,7 %).

Наиболее частыми осложнениями в родах были: родовой травматизм в основной группе — у 66 женщин (66,7 %), в контрольной — у 32 (29,6 %), $p < 0,05$; аномалии родовой деятельности — у 37 (34,2 %) и 15 (13,8 %), $p < 0,05$; в том числе слабость родовой деятельности в I группе — у 21 (18,7 %), во второй — у 4 (3,7 %), $p < 0,05$; дискоординированная родовая деятельность в первой группе — у 17 (15,5 %), во второй — у 3 (2,7 %), $p < 0,05$.

Средняя кровопотеря в родах у родильниц основной группы составила $320,6 \pm 44,2$ мл, контрольной группы — $264,7 \pm 37,4$ мл ($p = 0,51$). Длительность безводного промежутка при индуцированных родах составила $9,8 \pm 2,4$ ч, при спонтанных родах — $3,9 \pm 2,2$ ч ($p = 0,03$). Увеличение средней продолжительности безводного промежутка не привело к увеличению частоты гнойно-септических осложнений в основной группе. Послеродовый период у пациенток основной и контрольной групп протекал без осложнений.

В основной группе родились 85 доношенных детей и 23 ребенка, рожденных на пограничном сроке 37 недель, отнесенных неонатологом к недоношенным; в контрольной — 108 детей, рожденных в срок. Антропометрические данные доношенных детей в основной группе достоверно превышали таковые в контрольной: масса тела в среднем составила $3440,6 \pm 425,6$ г и $3250,1 \pm 364,9$ г, соответственно ($p = 0,04$); длина — $51,3 \pm 3,1$ см и $48,5 \pm 5,5$ см ($p < 0,05$), что связано с увеличением числа крупных плодов при индуцированных родах. Оценка ребенка по шкале Апгар в основной группе составила $7,6 \pm 0,7$ баллов, в группе контроля — $8,7 \pm 1$ баллов ($p < 0,05$). Неонатальный период осложнился церебральной ишемией в первой группе у 41 ребенка (34,4 %), во второй — у 11 детей (10,2 %) ($p < 0,05$); синдромом формирующихся двигательных нарушений в первой группе — у 38 (32,6 %), во второй патология отсутствовала; кривошеей в основной группе — у 2 (6,05 %), во II группе не отмечалось.

При гистологическом исследовании плацент достоверно чаще в основной группе встречалось полнокровие сосудов плаценты — 15 плацент (31 %), инфаркты — 9 (18 %). Во второй группе таких патологий не наблюдалось. Воспалительные изменения (хориамнионит, децидуит) отмечены в 7 плацентах (10 %) в первой группе и в 10 плацентах (9,2 %) во второй группе ($p = 0,05$).

Информация о финансировании и конфликте интересов

Исследование не имело спонсорской поддержки.

Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

ВЫВОДЫ

Проведение индуцированных родов увеличивает кровопотерю, частоту возникновения аномалий родо-

вой деятельности, травматизма родовых путей, время пребывания новорожденного в стационаре. Эффективность метода индукции родов зависит от «зрелости» шейки матки, срока беременности, состояния плода.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES:

1. Mukhametova EE, Kzylbaeva M, Kanatova M, Kenesbaeva N, Nurbolatkyzy A, Temirbekov A. Analysis of outcomes depending on induction techniques induction. *Vestnik KazNMU*. 2016; 1: 26-27. Russian (Мухаметова Э.Е., Кзылбаева М., Канатова М., Кенесбаева Н., Нурболаткызы А., Темирбеков А. Анализ исходов индуцированных родов в зависимости от методов индукции // Вестник КазНМУ. 2016. № 1. С. 26-27.)
2. Betticher OA, Zazerskaya IE, Popova PV, Kustarov VN. Outcomes of induction in patients with gestational diabetes mellitus. *Diabetes*. 2016; 19(2): 158-163. Russian (Беттихер О.А., Зазерская И.Е., Попова П.В., Кустаров В.Н. Исходы индуцированных родов у пациенток с гестационным сахарным диабетом // Сахарный диабет. 2016. № 19(2). С. 158-163.)
3. Blagodarniy GV, Mozgovaya EV. Evaluation of the efficacy and safety of rodovozbuzhdeniya methods with prostaglandin E1. *Journal of Midwifery and Women's Diseases*. 2017; 66(1): 9-20. Russian (Благодарный Г.В., Мозговая Е.В. Оценка эффективности и безопасности методов родовозбуждения с применением простагландина E1 // Журнал акушерства и женских болезней. 2017. Т. 66, № 1. С. 9-20.)
4. Baev OR, Rummyantseva VP, Tsyachnyu OV, Kozlova OA, Sukhikh GT. Outcomes of mifepristone usage for cervical ripening and induction of labour in full-term pregnancy. Randomized controlled trial. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2017; 217: 144-149. doi: 10.1016/j.ejogrb.2017.08.038.
5. Beksultanova GA, Tanysheva GA, Kinajatova ShK. The influence of methods of induction of labour on maternal and perinatal outcomes of birth. *Science and health*. 2015; 5: 42-51. Russian (Бексултанова М.У., Танышева Г.А., Кинаятлова Ш.К. Влияние методов индукции родов на материнские и перинатальные исходы родов // Наука и здравоохранение. 2015. № 5. С. 42-51.)
6. Naumov AD, Podgurskaya KV, Krishtal VS, Kosinets MV. A comparative analysis of the ways to prepare the cervix for labor and birth outcome. Features of application of Mifepristone for the preparation of the cervix for childbirth. *The Young Scientist*. 2016; 10(114): 517-520. Russian (Наумов А.Д., Подгурская К.В., Кришталь В.С., Косинец М.В. Сравнительный анализ способов подготовки шейки матки к родам и исход родов. Особенности применения мифепристона для подготовки шейки матки к родам // Молодой ученый. 2016. № 10(114). С. 517-520.)
7. Baev OR, Tsyachnyu OV, Rummyantseva VP, Usova EA. The effectiveness of cervical preparation and induction of labor using the antiprogesterin mifepristone regimen. *Medical Council*. 2015; 9: 72-76. Russian (Баев О.Р., Тысячный О.В., Румянцева В.П., Усова Е.А. Эффективность подготовки шейки матки и родовозбуждения в схеме с использованием антипрогестина мифепристон // Медицинский совет. 2015. № 9. С. 72-76.)
8. Recommendations WHO for induction of labor. World Health Organization. Geneva: WHO Publishing, 2014. 38 p. Russian (Рекомендации ВОЗ по индукции родов. Всемирная организация здравоохранения. Женева: Изд-во ВОЗ, 2014. 38 с.)
9. Baev OR, Rummyantseva VP, Kan EN. Preparation of the cervix for childbirth and labor induction. *Obstetrics and Gynecology*. 2012; 4(2): 1-16. Russian (Баев О.Р., Румянцева В.П., Кан Е.Н. Подготовка шейки матки к родам и родовозбуждение // Акушерство и гинекология. 2012. № 4(2). С. 1-16.)
10. Faucett AM, Daniels K, Lee HC, El-Sayed YY, Blumenfeld YJ. Oral misoprostol versus vaginal dinoprostone for labor induction in nulliparous women at term. *J Perinatol*. 2014; 34(2): 95-99. doi: 10.1038/jp.2013.133. Epub 2013 Oct 24.
11. Sister Morning Star. The times and tools of induction. *Midwifery Today Int Midwife*. 2013; (107): 15-18.
12. Ashwal E, Hadar E, Chen R, Aviram A, Hirsch L, Gabbay-Benziv R. Effect of fetal gender on induction of labor failure rates. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2017; 30(24): 3009-3013. doi: 10.1080/14767058.2016.1271410. Epub 2017 Jan 4. PMID: 27936988.
13. Policiano C, Pimenta M, Martins D, Clode N. Outpatient versus inpatient cervix priming with Foley catheter: A randomized trial. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2017; 210: 1-6. doi: 10.1016/j.ejogrb.2016.11.026. Epub 2016 Nov 27. PMID: 27923165.
14. Kehl S, Bohm L, Weiss C, Heimrich J, Dammer U, Baier F et al. Timing of sequential use of double-balloon catheter and oral misoprostol for induction of labor. *J Obstet Gynaecol Res*. 2016; 42(11): 1495-1501. doi: 10.1111/jog.13089. Epub 2016. Sep 19. PMID: 27642010.
15. Esin S, Yirci B, Yalvac S, Kandemir O. Use of translabial three-dimensional power Doppler ultrasound for cervical assessment before labor induction. *J Perinat Med*. 2017; 45(5): 559-564. doi: 10.1515/jpm-2016-0206. PMID: 27977408.

* * *

Статья поступила в редакцию 18.10.2017 г.

Гончарова Т.А.

Донецкий национальный медицинский университет им. М. Горького,
г. Донецк, Украина

ФУНКЦИОНАЛЬНОЕ СОСТОЯНИЕ МЕТАБОЛИЧЕСКОГО ЗВЕНА КЛЕТОЧНОГО ЭНЕРГЕТИЧЕСКОГО ОБМЕНА ПРИ ВНЕБОЛЬНИЧНОЙ ПНЕВМОНИИ У ДЕТЕЙ С ПЕРИНАТАЛЬНЫМ ПОРАЖЕНИЕМ ЦНС

Цель исследования – изучение особенностей функционального состояния метаболического звена клеточного энергетического обмена при неосложненной и осложненной внебольничной пневмонии у детей с перинатальным поражением ЦНС.

Материалы и методы. Обследовано 87 детей в возрасте от 6 месяцев до 3 лет с внебольничной пневмонией (ВП) и сопутствующим поражением ЦНС. Пациенты распределены на 2 группы. В состав I группы вошли 44 ребенка (56,6 %) с осложненным течением ВП. II группа состояла из 43 больных (49,4 %) с неосложненным течением пневмонии. У па-

циентов определяли характер нарушений метаболического звена клеточного энергетического обмена по данным содержания лактата и пирувата в крови. В исследовании использовали автоматический биохимический анализатор COBAS INTEGRA 400 plus и спектрофотометр ПЭ-5300 ВИ.

Результаты и их обсуждение. Средние значения содержания лактата и пирувата в крови и определение коэффициента их соотношения у больных в обеих группах показали, что наибольшее значение коэффициента ($20,4 \pm 0,72$) установлено среди детей с перинатальным поражением ЦНС, у которых пневмония характеризовалась тяжелым осложненным течением. В группе пациентов с неосложненным течением ВП изучаемый показатель составил $16,2 \pm 0,49$ ($p < 0,001$), а в контрольной группе – $9,8 \pm 0,30$.

Заключение. При осложненной пневмонии доминирующим метаболизмом является анаэробный гликолиз, указывающий на декомпенсацию энергетического гомеостаза организма больных, а также собственные им, наряду с гипоксемией, гиперкапнией, выраженные метаболические нарушения в виде лактоацидоза.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: внебольничная пневмония; дети раннего возраста; перинатальное поражение ЦНС; лактат; пируват.

Goncharova T.A.

Donetsk National Medical University of M. Gorky, Donetsk, Ukraine

FUNCTIONAL STATUS OF METABOLIC COMPONENT OF CELLULAR ENERGY METABOLISM BY COMMUNITY-ACQUIRED PNEUMONIA IN CHILDREN WITH PERINATAL AFFECT OF CNS

The aim of this study – to investigate the characteristics of the functional state of the metabolic level of cell energy metabolism in uncomplicated and complicated community-acquired pneumonia in children with perinatal CNS involvement.

Materials and methods. There were examined 87 children aged from 6 months to 3 years with community-acquired pneumonia (CAP) and associated CNS involvement. The patients were divided into 2 groups. The I group consisted of 44 children (56,6 %) with complicated course of CAP. The II group consisted of 43 patients (49,4 %) with uncomplicated pneumonia. Under the data of content of lactate and pyruvate in blood there was determined the character of disorders of metabolic level of cell energy metabolism. The automated biochemical analyzer COBAS INTEGRA 400 plus and a spectrophotometer PE-5300 VI were used in the study.

Results and their discussion. The average values of the content of lactate and pyruvate in blood and determination of their ratio in patients in both groups showed that the greatest coefficient value ($20,4 \pm 0,72$) was among children with perinatal CNS involvement, who had the severe complicated course the pneumonia. In the group of patients with uncomplicated CAP course test characteristic was $16,2 \pm 0,49$ ($p < 0,001$) and in the control group – $9,8 \pm 0,30$.

Conclusion. In complicated pneumonia dominant metabolism is anaerobic glycolysis indicating decompensation of energy homeostasis of patients' body, as well as attributable to them expressed metabolic disorders in form of lactat acid acidosis along with hypoxemia, hypercapnia.

KEY WORDS: community-acquired pneumonia; young children; perinatal CNS damage; lactate; pyruvate.

По данным экспертов ВОЗ пневмония является главной причиной детской смертности во всем мире. В последнее десятилетие, благодаря изучению вопросов этиологии, патогенеза и диагностики внебольничной пневмонии (ВП), удалось существенно изменить представление о многих аспектах данной проблемы, оптимизировать диагностическую и лечебную тактику [1-7]. Вместе с тем, несмотря на современные достижения, заболеваемость ВП во многих регионах стран ближнего и дальнего зарубежья еще остается на достаточно высоком уровне. Это определяет необходимость дальнейшего углубленного исследования нарушенных патогенетических механизмов заболевания и поиска соответствующих способов их коррекции. В последние годы в педиатрии активно изучается научное направление, связанное с изучением энергетических процессов различных уровней как основы или фона для многих заболеваний [8-9].

В этой связи, одной из актуальных задач следует считать изучение у детей с ВП функционального состояния метаболического звена клеточного энер-

гетического обмена (КЭО). Особый научно-практический интерес будет представлять исследование состояния данного звена КЭО у детей раннего возраста с сопутствующим перинатальным поражением ЦНС.

Цель работы – изучение особенностей функционального состояния метаболического звена клеточного энергетического обмена при неосложненной и осложненной внебольничной пневмонии у детей с перинатальным поражением ЦНС.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Обследованы 87 детей в возрасте от 6 месяцев до 3 лет с внебольничной пневмонией (ВП) и сопутствующим поражением ЦНС. Пациенты были распределены на 2 группы. В состав первой группы (основной) вошли 44 ребенка (56,6 %) с осложненным течением ВП. Вторая группа (сравнения) состояла из 43 больных (49,4 %) с неосложненным течением пневмонии. Наряду с общепринятым клинико-лабораторным и рентгенологическим обследованием, определяли частоту и характер нарушений метаболического звена КЭО по данным о состоянии активности анаэробного гликолиза путем изучения содержания лактата (молочная кислота) и пирувата (пирувиноградная кислота) в крови, а также по определению показателя их соотношения (лактат/пируват).

Уровень лактата в крови больных пневмонией определяли путем использования автоматического биохимического анализатора.

Корреспонденцию адресовать:

ГОНЧАРОВА Татьяна Александровна,
83003, Украина, г. Донецк, пр. Ильича, д. 16,
ДонНМУ им. М. Горького.
Тел.: +38-050-347-82-62.
E-mail: tania.silva@mail.ru

мического анализатора COBAS INTEGRA 400 plus). Определение содержания пирувиноградной кислоты в крови осуществляли на спектрофотометре ПЭ-5300ВИ.

Контрольную группу составили 23 здоровых ребенка в возрасте от 6 месяцев до 3 лет.

Статистическая обработка материала обследования выполнена с помощью прикладных программ «STATISTICA v.7.0 © STATSOFT» с использованием критерия в модификации Пирсона [11].

Исследование выполнено в соответствии со стандартами надлежащей клинической практики (Good Clinical Practice) и принципами Хельсинкской Декларации. Протокол исследования одобрен Этическими комитетами всех участвующих клинических центров. До включения в исследование у всех родственников больных детей получено письменное информированное согласие.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

В областную детскую клиническую больницу дети поступали, как правило, в тяжелом (59 больных — 67,8 %) и очень тяжелом (20 — 23 %) состоянии. Только в 8 случаях (9,2 %) состояние было оценено как средней тяжести. Из числа гнойных и негнойных осложнений наиболее часто диагностировали плеврит (26 больных — 59 %). Пневмоторакс развился у 5 пациентов (11,4 %), единичные абсцессы констатировали в двух случаях (4,5 %).

У 14 детей имели место признаки токсико-септического состояния (31,8 %). У 2-х больных наблюдались проявления ДВС-синдрома (4,5 %). Различной степени выраженности одышка, преимущественно смешанного характера, зарегистрирована у всех детей. При поступлении оксигенозависимость наблюдалась во всех случаях с показателем сатурации кислорода у больных в пределах 80-88 %.

Известно, что в анаэробных условиях, при недостаточном поступлении кислорода, пируват преобразуется в лактат. В условиях пневмонического процесса, на фоне гипоксии и вследствие уменьшения доставки кислорода к тканям, весьма ожидаемым было развитие лактоацидоза.

Исследование содержания лактата в крови у обследованных детей с ВП свидетельствовало об отчетливых нарушениях его допустимого содержания. У всех больных обнаружены показатели, превышающие референтные значения, в том числе: с умеренной (от 2,21 ммоль/л до 2,70 ммоль/л) или высокой (от 2,71 ммоль/л и более) степенью нарушения содержания лактата. При этом референтный интервал, определяющий нормальное значение молочной кислоты (МК), составляет от 0,50 ммоль/л до 2,20 ммоль/л.

При конкретном рассмотрении значений содержания МК у детей с осложненным и неосложненным течением ВП выяснилось, что средний показатель содержания лактата в крови у детей I группы составил $2,78 \pm 0,26$ ммоль/л (табл. 1).

Данный показатель оказался статистически существенно выше ($p \leq 0,001$), не только по сравнению с соответствующим показателем детей контрольной группы ($0,65 \pm 0,06$ ммоль/л), но и по отношению к показателю, установленному у больных с неосложненной пневмонией ($1,46 \pm 0,14$ ммоль/л; $p \leq 0,001$).

Что касается степени отклонения от норматива уровня лактата, то у больных осложненной пневмонией выявлено очень выраженное ($t \geq 13,8$; $p \leq 0,001$) увеличение уровня лактата, а у больных неосложненной пневмонией — умеренное ($t \geq 5,3$; $p \leq 0,001$) его увеличение. Следовательно, значимость увеличения лактата в плазме больных осложненной пневмонией в 2,6 раза превышает таковую больных неосложненной пневмонией ($p \leq 0,001$).

Приступая к изложению результатов исследования содержания пирувата необходимо заметить, что пируваты в виде солей пирувиноградной кислоты являются конечным продуктом метаболизма глюкозы в процессе гликолиза. Одна молекула глюкозы превращается при этом в две молекулы пирувиноградной кислоты. Дальнейший метаболизм пирувиноградной кислоты возможен двумя путями — аэробным и анаэробным [12]. В условиях достаточного поступления кислорода пирувиноградная кислота превращается в ацетил-кофермент А, являющийся основ-

Таблица 1
Показатели исходного содержания
молочной кислоты у детей
с внебольничной пневмонией (M ± m)

Table 1
Indices of the initial content
of lactic acid in children
with community-acquired pneumonia (M ± m)

Группы обследованных детей	Молочная кислота (ммоль/л)
Дети с осложненной пневмонией, n = 44	$2,78 \pm 0,26$, $p \leq 0,001$
Дети с неосложненной пневмонией, n = 43	$1,46 \pm 0,14$, $p \leq 0,001$, $p_1 \leq 0,001$
Дети здоровые (контрольная группа), n = 23	$0,65 \pm 0,06$

Примечание: p - по отношению к соответствующему показателю детей контрольной группы; p_1 - по отношению к соответствующему показателю детей с осложненной пневмонией.

Note: p - with regard to corresponding index of children from the control group; p_1 - with regard to corresponding index of children with complicated pneumonia.

Сведения об авторах:

ГОНЧАРОВА Татьяна Александровна, канд. мед. наук, ассистент, кафедра педиатрии и неонатологии, ДонНМУ им. М. Горького, г. Донецк, Украина. E-mail: tania.silva@mail.ru

Information about authors:

GONCHAROVA Tatyana Aleksandrovna, candidate of medical sciences, assistant, Department of Pediatrics and Neonatology, M. Gorky Donetsk National Medical University, Donetsk, Ukraine. E-mail: tania.silva@mail.ru

ным субстратом для серии реакций, известных как цикл Кребса (дыхательный цикл, цикл трикарбоновых кислот).

Применительно к настоящему исследованию следует иметь в виду, что в случаях нарастающей кислородной недостаточности пировиноградная кислота подвергается анаэробному расщеплению с образованием молочной кислоты. При анаэробном дыхании в клетках пируват, образуемый в условиях гликолиза, при помощи фермента лактатдегидрогеназы и кофермента никотинамидадениндинуклеотидфосфата превращается в процессе лактатной ферментации в лактат [12]. Таким образом, гликолитические процессы выполняют роль внутриклеточного компенсаторного механизма образования энергии, активируясь при нарушении процесса оксигенации.

Результаты изучения исходной частоты регистрации нарушенных показателей содержания пирувата у детей с внебольничной пневмонией (ВП) позволили констатировать сходную тенденцию, связанную с определением повышенного содержания лактата преимущественно у детей с тяжелым, осложненным течением пневмонии. Так, более высокие и значимые показатели пирувата наблюдались среди больных, у которых наблюдалось, во-первых, двухстороннее поражение легких, во-вторых — деструктивные формы пневмонии с проявлениями синдрома системного воспалительного ответа и, наконец, более выраженные признаки поражения ЦНС. Таких пациентов оказалось 31 из 44 (70,5 %). В остальных случаях (29,5 %) показатели повышенного содержания пирувата соответствовали умеренной степени нарушения. В группе детей с неосложненным течением пневмонии высокие показатели зарегистрированы только в каждом десятом случае (11,6 %; $p < 0,001$), т.к. в подавляющем большинстве исследований преобладали значения пирувата в крови, соответствующие умеренной степени отклонения.

Конкретные средние значения, отражающие содержание пирувата в крови, распределились следующим образом. В I группе показатель оказался равным $0,14 \pm 0,007$ ммоль/л, во II группе — $0,094 \pm 0,003$ ммоль/л. В то же время изучаемый показатель у здоровых детей контрольной группы составил $0,05 \pm 0,001$ ммоль/л. При этом уровень пирувата оказался достоверно выше, как по сравнению с контролем ($p < 0,001$), так и с большими неосложненной пневмонией ($p < 0,001$).

Анализ степени отклонения от нормального значения содержания пирувата показал, что у детей с осложненной пневмонией имело место очень выраженное ($t < 13,8$; $p < 0,001$), а у больных неосложненной пневмонией выраженное ($t < 8,1$; $p < 0,001$) увеличение пирувата. Выяснилось также, что значимость повышения уровня пирувата у больных осложненной пневмонией в 1,7 раза оказалась выше, чем у пациентов с неосложненной пневмонией ($p < 0,001$).

Располагая полученными средними значениями содержания лактата и пирувата в крови обследованных больных в обеих группах, определение коэффициента их соотношения показало (табл. 2), что наибольшее значение ($20,4 \pm 0,72$) установлено среди детей с перинатальным поражением ЦНС, у которых пневмония характеризовалась тяжелым осложненным течением. В группе пациентов с неосложненным течением ВП изучаемый показатель составил $16,2 \pm 0,49$ ($p < 0,001$), а в контрольной группе — $9,8 \pm 0,30$. При этом следует заметить, что в нормальных, физиологических условиях соотношение между лактатом и пируватом постоянное и выражается отношением $10 : 1$ [1].

Резюмируя результаты исследования функционального состояния метаболического звена клеточного энергетического обмена путем определения содержания лактата и пирувата в крови у детей с ВП, следует констатировать их повышение во всех без исключения случаях. Преимущественно высокие значения показателя лактата и пирувата в крови наблюдаются у больных с тяжелым, осложненным течением ВП, особенно в случаях развития деструктивных форм и проявлений системного воспалительного ответа.

Однако учитывая, что у пациентов обеих групп отмечено повышение содержания как пирувата, так и лактата, полученные значения коэффициента лактат/пируват не могут адекватно отразить характер нарушений метаболического звена энергетического обмена организма больных детей. В этом плане более информативным может явиться показатель соотношения, степени увеличения пирувата и лактата, определяемый с помощью t -критерия (рис.).

Как следует из рисунка, у больных неосложненной пневмонией степень уровня пирувата ($t = 8,1$) выше, чем увеличение содержания лактата ($t = 5,3$), вследствие чего показатель их соотношения имел значение ниже единицы (0,65). У больных с осложнен-

Таблица 2
Показатели исходного содержания лактата, пирувата и их соотношения у детей с внебольничной пневмонией ($M \pm m$)
Table 2
Indices of the initial content of lactate, pyruvate and their ratio in children with community-acquired pneumonia ($M \pm m$)

Группы обследованных детей	Лактат (ммоль/л)	Пируват (ммоль/л)	Лактат/Пируват
Дети с осложненной пневмонией, $n = 44$	$2,86 \pm 0,11$ $p < 0,001$	$0,14 \pm 0,02$ $p < 0,001$	$20,4 \pm 0,72$
Дети с неосложненной пневмонией, $n = 43$	$1,46 \pm 0,04$ $p < 0,001$ $p_1 < 0,001$	$0,09 \pm 0,003$ $p < 0,001$ $p_1 < 0,001$	$16,2 \pm 0,49$ $p < 0,001$ $p_1 < 0,001$
Дети здоровые (контрольная группа), $n = 23$	$0,67 \pm 0,03$	$0,05 \pm 0,001$	$9,8 \pm 0,30$

Информация о финансировании и конфликте интересов

Исследование не имело спонсорской поддержки.

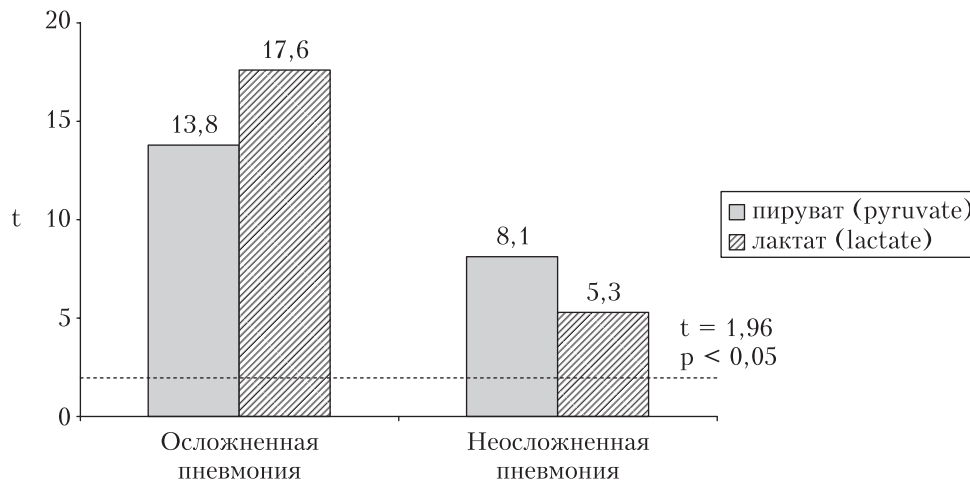
Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Рисунок

Соотношение степени увеличения содержания пирувата и лактата у детей с внебольничной пневмонией

Figure

The ratio of the increase range of the content of pyruvate and lactate in blood of children with community-acquired pneumonia



ной пневмонией, наоборот, степень увеличения уровня пирувата ($t = 13,8$) оказалась ниже, чем лактата ($t = 17,6$), в связи с чем показатель приобрел значение больше единицы (1,78). Из этого следует, что при неосложненной пневмонии только часть пирувата превращается в лактат, а часть, по-видимому, превращается обратно в глюкозу в процессе глюконеогенеза. Последнее свидетельствует о явлениях компенсации среди больных данной группы.

У пациентов осложненной пневмонией не только весь пируват превращается в лактат, но и происходит накопление последнего за счет несбалансированности этих процессов. Это свидетельствует о том, что при осложненной пневмонии доминирующим метаболизмом является анаэробный гликолиз, указывающий на декомпенсацию энергетического гомеостаза организма больных.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Следует полагать, что в очаге пневмонического воспаления метаболизм углеводов претерпевает очевидные изменения, выражающиеся в преобладании процессов гликолиза. В свою очередь, активация процессов анаэробного гликолиза сопровождается накоплением в клетках и во внеклеточной жидкости избыточного содержания промежуточных продуктов этого процесса, в т.ч. лактата, что объясняет формирование метаболического ацидоза у детей раннего возраста, страдающих пневмонией. Подводя итоги настоящего исследования необходимо констатировать, что осложненное течение пневмонии у детей с сопутствующим поражением ЦНС, наряду с гипоксемией, гиперкапнией, сопровождается выраженными метаболическими нарушениями в виде лактоацидоза.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES:

1. Community-acquired pneumonia in children. Clinical recommendations. M.: Layout original, 2015. 64 p. Russian (Внебольничная пневмония у детей. Клинические рекомендации. М.: Оригинал-макет, 2015. 64 с.)
2. Geppе NA, Malakhov AB, Volkov IK, Kozlova LV, Dronov IA. On the issue of the further development of the scientific and practical program on community-acquired pneumonia in children. *Russkij medicinskij zhurnal*. 2014; 22(3):188-193. Russian (Геппе Н.А., Малахов А.Б., Волков И.К., Козлова Л.В., Дронов И.А. К вопросу о дальнейшем развитии научно-практической программы по внебольничной пневмонии у детей //Русский медицинский журнал. 2014. Т. 22, № 3. С. 188-193.)
3. Tatchenko VK. Diseases of the respiratory system in children: a practical guide. M.: «Pediatric», 2012. 480 p. Russian (Таточенко В.К. Болезни органов дыхания у детей: практическое руководство. М.: «Педиатр», 2012. 480 с.)
4. Zar HJ, Madhi SA, Aston SJ, Gordon SB. Pneumonia in low and middle income countries: progress and challenges. *Thorax*. 2013; 68: 1052-1056.
5. Leung DT, Chisti MJ, Pavia AT. Prevention and Control of Childhood Pneumonia and Diarrhea. *Pediatr. Clin. N. Am.* 2016; 63: 67-79.
6. Esposito S, Patria MF, Tagliabue C et al. CAP in children. European Respiratory Monograph 63: Community-Acquired Pneumonia. 2014. P. 130-139.
7. Kondratova IYu. The role of cell energy metabolism in pathogenesis of complicated pneumonia in infants: cand. med. sci. abstracts diss. Kharkiv, 2010. 20 p. Ukrainian (Кондратова И.Ю. Роль клітинного енергетичного обміну у патогенезі ускладненого перебігу пневмонії у дітей першого року життя: автореф. дис. ... канд. мед. наук. Харків, 2010. 20 с.)
8. Senatorova AS, Kondratova IYu, Omelchenko EV. Violation of energy metabolism in pediatric practice. *Children doctor*. 2013; 7-8: 9-16. Ukrainian (Сенаторова А.С., Кондратова И.Ю., Омельченко Е.В. Нарушение энергетического обмена в практике педиатра //Дитячий лікар. 2013. № 7-8. С. 9-16.)
9. Senatorova AS, Kondratova IYu Sukhorukov VS. Energy deficiency states as a risk factor for complicated course of pneumonia in children of the first year of life. *Health of child*. 2009; 5: 16-19. Ukrainian (Сенаторова А.С., Кондратова И.Ю. Сухоруков В.С. Энергодефицитные состояния как фактор риска осложненного течения пневмоний у детей первого года жизни //Здоровье ребенка. 2009. № 5. С. 16-19.)

* * *

Кошко Н.Н., Блинова Н.Г., Караульнова Д.В.

*Кузбасский региональный центр психолого-педагогической, медицинской и социальной помощи «Здоровье и развитие личности»,
Кемеровский государственный университет,
г. Кемерово, Россия*

ВЛИЯНИЕ ФАКТОРОВ ПРЕНАТАЛЬНОГО ОНТОГЕНЕЗА НА ФИЗИЧЕСКОЕ И ПСИХОФИЗИОЛОГИЧЕСКОЕ РАЗВИТИЕ ПОДРОСТКОВ

В период пренатального и раннего постнатального развития организм является наиболее чувствительным к воздействию экзогенных и эндогенных факторов. Индивидуальные особенности развития, сформировавшиеся в период раннего развития под воздействием различных средовых факторов, могут сохраняться на более поздних этапах онтогенеза.

Цель – изучение влияния факторов пренатального и раннего постнатального онтогенеза на особенности физического и психофизиологического развития подростков.

Материалы и методы. Проведен анализ факторов пренатального и раннего постнатального онтогенеза, выделены факторы «риска». Изучены особенности морфофункционального и психофизиологического развития подростков с учётом воздействия факторов пренатального и раннего постнатального онтогенеза.

Результаты. Определены факторы «риска» периода пренатального онтогенеза, результат воздействия которых сохраняется до подросткового возраста. Наличие преэклампсии и осложнений в родах оказывают влияние на показатели физического развития, а стрессовое состояние матери в период беременности и вредные производственные условия труда родителей приводят к снижению уровня развития психодинамических функций подростков.

Заключение. Установлено влияние факторов риска пренатального и раннего постнатального периодов онтогенеза на показатели физического развития и психодинамических функций подростков.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: физическое развитие; психофизиологические показатели; подростки; факторы раннего онтогенеза.

Koshko N.N., Blinova N.G., Karaulnova D.V.*Kuzbass regional center for psychological and educational, health and social care «Health and personal development»,
Kemerovo State University, Kemerovo*

INFLUENCE FACTORS PRENATAL ONTOGENESIS THE PHYSICAL AND PSYCHOPHYSIOLOGICAL DEVELOPMENT OF ADOLESCENTS

During prenatal and early postnatal development, the organism is most sensitive to the effects of exogenous and endogenous factors. The features of development that were formed during the period of early development under the influence of various environmental factors may persist at later stages of ontogeny.

Purpose – study of the influence of prenatal and early postnatal ontogeny factors on the characteristics of the physical and psychophysiological development of adolescents.

Materials and methods. The analysis of factors of prenatal and early postnatal ontogenesis, established risk factors. The features of morphofunctional and psychophysiological development of adolescents were studied taking into account the influence of prenatal and early postnatal ontogeny factors.

Results. Factors of «risk» of the period of prenatal ontogeny, the result of which is preserved until adolescence, are determined. Preeclampsia and childbirth complications affect the physical development, and stress, and unhealthy working conditions of parents leads to a decrease in the level of development of psychodynamic functions teenagers.

The conclusion. The influence of risk factors for prenatal and early postnatal periods of ontogenesis on physical development and psychodynamic functions teenagers.

KEY WORDS: physical development; psychophysiological indicators; adolescents; factors of early ontogeny.

Исследование влияния экзо- и эндогенных факторов среды в период раннего онтогенеза на развитие ребёнка является одной из важнейших актуальных проблем индивидуального развития человека, поскольку на этапе пренатального и

раннего постнатального развития организм наиболее чувствителен к действию любых средовых влияний [1, 2]. В ряде исследований показано, что наличие у родителей вредных привычек, хронических заболеваний, вредных производственных факторов, а также преждевременные роды, отрицательно влияли на состояние здоровья новорожденного ребенка [3-5]. Преэклампсия, отсутствие грудного вскармливания и родоразрешение путём кесарева сечения оказывают неблагоприятное воздействие на особенности физического и психофизиологического развития детей к семилетнему возрасту [6-9].

Корреспонденцию адресовать:

КОШКО Наталья Николаевна,
650023, г. Кемерово, пр. Ленина, д. 126а,
ГОО «Кузбасский РЦППМСП».
Тел.: +7 (3842) 57-41-62; +7-906-924-65-52.
E-mail: koshko80@mail.ru

Преэклампсия является основной причиной перинатальной заболеваемости, ведёт к нарушению роста и развития плода, рождению недоношенных детей, формированию перинатальных поражений гипоксического характера и негативно влияет на состояние здоровья детей в последующие годы жизни [6, 10, 11]. В исследовании Т.С. Копосовой с соавторами [5] установлено, что патология щитовидной железы у матери коррелирует с рядом психофизиологических функций у ребенка школьного возраста: развитием слуховой памяти, речи, креативности мышления, умственной работоспособностью.

В то же время, недостаточно анализируются результаты воздействия эндогенных и экзогенных факторов в период раннего онтогенеза на особенности морфологического и психофизиологического развития детей к подростковому возрасту.

Цель настоящего исследования — изучение влияния факторов пренатального и раннего постнатального онтогенеза на особенности физического и психофизиологического развития подростков.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В исследовании приняли участие 58 подростков обоего пола, учащихся 7-х классов гимназии г. Кемерово. Факторы периода раннего онтогенеза учащихся изучались методом анкетирования родителей [12]. Оценка гармоничности физического развития подростков проводилась по результатам антропометрических измерений и сравнения с возрастными половыми региональными оценочными таблицами. Степень жировоголожения оценивалась с помощью измерения толщины кожно-жировых складок в 6 точках по методу В.П. Чичикина. Изучались психофизиологические показатели: простая зрительно-моторная реакция (ПЗМР), уровень функциональной подвижности нервных процессов (УФП), образная память (ОП), объем внимания (ОВ) с использованием автоматизированной психофизиологической программы PFK.

Математическая обработка результатов исследования проводилась с помощью программы «Statistica 6.0», для каждого изучаемого параметра вычислялись среднее значение (М) и ошибка средней (m). Достоверность различий признаков (р) в сравниваемых группах определялась по критерию Манна-Уитни.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Результаты анкетирования родителей показали, что большинство опрошенных в период рождения ребенка находились в возрастном промежутке от 20 до 29 лет и у 59 % матерей это были первые роды (табл. 1). Большинство родителей до рождения ре-

бенка не имели хронических заболеваний (87 %) и не контактировали с вредными производственными факторами (95 %), но треть отцов и пятая часть матерей до рождения ребенка курили. У половины анкетированных матерей в первую половину беременности наблюдался токсикоз, наличие преэклампсии отмечалось только у трети респондентов. Во время беременности анкетированные матери не принимали лекарственные препараты, не рекомендованные в период беременности и лактации, не пили алкогольные

Таблица 1
Результаты анкетирования родителей
Table 1
The results of the survey of parents

Вопросы	Вариант ответа	%
Возраст матери в период рождения ребенка	20-29 лет	72
	30 и более лет	27
Возраст отца в период рождения ребенка	20-29 лет	60
	30 и более лет	38
Порядковый номер родов	1-е	59
	2-е	34
	3-е и более	7
Наличие токсикоза в первую половину беременности	Нет	54
	Да	46
Наличие состояния преэклампсии	Нет	72
	Да	26
Болела ли мать до беременности хроническими заболеваниями?	Нет	87
	Да	12
Болел ли отец до рождения ребенка хроническими заболеваниями?	Нет	93
	Да	7
Испытывала ли мать в период беременности стресс?	Нет	85
	Да	15
Курила ли мать до беременности?	Нет	84
	Да	16
Курит ли отец?	Нет	66
	Да	33
Как протекали роды?	Без осложнений	90
	С осложнениями	9
Укажите, какие осложнения	Преждевременные роды	12
	Родовая слабость	25
	Кесарево сечение	62
Укажите исход родов	Доношенный ребенок	96
	Переношенный ребенок	4
Вес ребенка при рождении	2500-4000 г	96
	До 2500 г	4
Рост ребенка при рождении	50 см	10
	Более 50 см	90
Сколько месяцев ребенок получал только грудное молоко?	6 месяцев и больше	72
	До 6 месяцев	28

Сведения об авторах:

КОШКО Наталья Николаевна, канд. биол. наук, ГОУ «Кузбасский РЦППМСР», г. Кемерово, Россия. E-mail: koshko80@mail.ru

БЛИНОВА Нина Геннадьевна, канд. биол. наук, профессор кафедры физиологии человека и психофизиологии, ФГБОУ ВО КеМГУ, г. Кемерово, Россия. E-mail: ngb_valeo@mail.ru

КАРАУЛЬНОВА Дарья Викторовна, магистрант, кафедра физиологии человека и психофизиологии, ФГБОУ ВО КеМГУ, г. Кемерово, Россия. E-mail: ngb_valeo@mail.ru

напитки, но незначительное число опрошенных (15 %) испытывали стресс или чувство повышенного напряжения. У 62 % матерей родоразрешение протекало путем кесарева сечения, у отдельных респондентов наблюдалась ослабленная родовая деятельность, у остальных опрошенных матерей роды протекали без осложнений. Все обследуемые дети родились доношенными, со значениями веса и роста в пределах нормы. Треть детей были на грудном вскармливании до 6 месяцев, а остальные — более 6 месяцев.

Результаты антропометрических измерений подростков показали, что средние значения длины, массы тела и окружности груди соответствуют возрастнo-половым нормам, а половые отличия были выявлены только по двум показателям: девочки характеризовались достоверно большими значениями двувертельного размера, а толщина кожно-жировой складки на кисти была достоверно больше у мальчиков.

Индивидуальная оценка физического развития установила значительные различия: 25 % мальчиков и 38 % девочек отличались высоким ростом, 13 % мальчиков и 16 % девочек — избыточной массой тела. Остальные подростки характеризовались гармоничным физическим развитием.

Средние значения ПЗМР, УФП, МП, ОВ подростков также соответствовали возрастнo-половым нормам и большинство подростков (70-80 %) характеризовались средним и высоким уровнем развития нейродинамических характеристик. В то же время, низкий уровень развития механической памяти установлен у 37 % девочек и 41 % мальчиков, а низкий уровень объема внимания — у 23 % девочек и 59 % мальчиков, что может быть обусловлено нейроэндокринными изменениями пубертатного периода, ведущими к снижению уровня когнитивных функций.

Проведение сравнительного анализа антропометрических и психофизиологических показателей подростков, пренатальное развитие которых характеризовалось наличием либо отсутствием рассматриваемых факторов риска, позволило установить, что наличие вредных условий производства у родителей оказало негативное влияние на состояние психодинамических функций у детей к подростковому возрасту. Подростки, профессиональная деятельность родителей которых была связана с вредными условиями труда, отличались достоверно низкими показателями памяти и внимания (табл. 2). В исследованиях Казаковой Е.В. и Соколовой Л.В. (2013) показано, что характер протекания психофизиологических процессов развития ребенка в пренатальном, интранатальном и постнатальном периодах определяет особенности дальнейшего формирования операционных умственных навыков (обобщения, классификации,

Таблица 2
Средние значения показателей психических функций подростков с учётом воздействия факторов риска в пренатальном периоде

Table 2
Mean values of mental functions of adolescents taking into account the impact of risk factors in the prenatal period)

Показатели	Наличие стресса у матери во время беременности		Наличие вредных условий производства у родителей	
	было	не было	было	не было
Память, балл	2,5 ± 0,29	5,4 ± 0,22	3,0 ± 0,58	5,3 ± 0,21
Внимание, балл	5,5 ± 0,29	6,8 ± 0,35	5,8 ± 0,29	6,9 ± 0,36

Примечание: Все приведенные значения являются достоверными при $P < 0,05$.

Note: All the values given are reliable at $P < 0.05$.

анализа, синтеза и т.д.) [13]. Факторы риска раннего дизонтогенеза, оказывающие более выраженное «повреждающее воздействие» — курение матери, вредные условия труда родителей и принятие лекарственных средств матерью во время беременности, провоцирующие развитие гипоксии плода, оказывают существенное влияние на формирование вербальной функции у детей.

Подобные различия были установлены при сравнении психофизиологических показателей групп подростков, выделенных на основании наличия либо отсутствия стрессовых ситуаций у матери во время беременности (табл. 2), что согласуется с современными исследованиями, подтверждающими влияние пренатального и перинатального эмоционального опыта ребёнка на развитие основных психических функций [14, 15]. Полученные результаты можно объяснить тем, что воздействие рассматриваемых негативных факторов в период внутриутробного развития может приводить к возникновению лёгких мозговых дисфункций, проявляющихся в снижении уровня психодинамических функций, особенно в критические периоды развития, к которым относится подростковый возраст [16].

Установлены различия антропометрических показателей подростков в зависимости от наличия или отсутствия преэклампсии и осложнений при родах у матери. Девочки и мальчики, матери которых испытывали состояние преэклампсии, характеризовались достоверно меньшим средним групповым значением длины тела и достоверно большим значением толщины кожно-жировых складок (табл. 3). Полученные результаты согласуются с исследованиями О.В. Туляковой, в работах которой представлены данные о влиянии преэклампсии на снижение прироста длиннотных размеров тела у детей 7-8 лет [8]. Следова-

Information about authors:

KOSHKO Natalia Nikolaevna, candidate of biological sciences, Kuzbass regional center for psychological and educational, health and social care «Health and personal development», Kemerovo, Russia. E-mail: koshko80@mail.ru

Blinova Nina Gennadiyevna, candidate of biological sciences, professor of the department of human physiology and psychophysiology, Kemerovo State University, Kemerovo, Russia. E-mail: ngb_valeo@mail.ru

KARAUINOVA Darya Viktorovna, graduate student, department of human physiology and psychophysiology, Kemerovo State University, Kemerovo, Russia. E-mail: ngb_valeo@mail.ru

тельно, наличие преэклампсии матери приводит к снижению темпов роста ребёнка, наиболее проявляющихся в критические периоды развития, когда происходит интенсивное увеличение длинных размеров тела. Задержка пубертатного «скачка роста» у подростков, пренатальный период развития которых характеризуется наличием преэклампсии матери, приводит к сохранению у них более выраженного кожно-жирового компонента.

Подростки, рожденные путем кесарева сечения, отличались меньшей массой тела, меньшими обхватными и поперечными размерами тела и меньшей толщиной кожно-жировых складок по сравнению с подростками, рожденными естественным путем (табл. 3). Ранее было показано, что новорожденные дети, рожденные через кесарево сечение, медленнее набирают вес [17], что во многом связано с непосредствен-

ными причинами родоразрешения данным путём — патологиями состояния здоровья матери и плода. В нашей работе установлено сохранение влияния воздействия кесарева сечения до подросткового возраста.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Полученные результаты позволяют сделать заключение о том, что разные факторы пренатального и раннего постнатального периодов онтогенеза подростка оказывают влияние на развитие определенных физиологических систем и функций: наличие преэклампсии и осложнений при родах — на показатели физического развития, а стрессовое состояние матери в период беременности и вредные производственные условия труда родителей приводят к снижению уровня развития психодинамических функций.

Таблица 3
Средние значения антропометрических показателей подростков с учётом особенностей протекания беременности и родов

Table 3
Mean values of anthropometric indicators of adolescents taking into account the peculiarities of the course of pregnancy and childbirth

Показатели	Наличие преэклампсии		Осложнение при родах (Кесарево сечение)	
	было	не было	было	не было
Длина тела, см	154,4 ± 1,53	160,2 ± 1,44	-	-
Масса тела, кг	-	-	39,4 ± 2,24	50,6 ± 1,25
Дву плечевой размер, см	-	-	32,5 ± 0,61	34,9 ± 0,29
Двувертельный размер, см	-	-	25,0 ± 0,71	28,3 ± 0,32
Обхват грудной клетки в покое, см	-	-	64,5 ± 1,27	73,5 ± 0,85
Обхват грудной клетки при вдохе, см	-	-	67,2 ± 1,38	76,8 ± 0,87
Толщина кж. складки на животе, мм	17,3 ± 2,1	11,3 ± 0,78	7,5 ± 0,63	14,5 ± 0,75
Толщина кж. складки на лопатке, мм	11,4 ± 1,49	7,9 ± 0,65	5,9 ± 0,27	9,7 ± 0,58
Толщина кж. складки на бицепсе, мм	9,6 ± 1,32	6,1 ± 0,38	-	-
Толщина кж. складки на трицепсе, мм	14,3 ± 1,36	10,3 ± 0,69	7,5 ± 1,02	11,5 ± 0,55
Толщина кж. складки на голени, мм	12,7 ± 2,19	9,2 ± 0,56	7,0 ± 0,71	10,8 ± 0,64
Толщина кж. складки на кисти руки, мм	4,4 ± 0,59	3,3 ± 0,24	-	-

Примечание: Все приведенные значения являются достоверными при $P < 0,05$.

Note: All the values given are reliable at $P < 0.05$.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES:

- Kaygorodova NZ. Optimization of the child's entry into the school in the context of schoolchildren's health. Barnaul: Altai State University, 2008. 157 p. Russian (Кайгородова Н.З. Оптимизация вхождения ребёнка в школу в контексте здоровья школьников. Барнаул: Изд-во Алт. Ун-та, 2008. 157 с.)
- Nikityuk BA., Kornetov NA. Integrative biomedical anthropology. Tomsk, 1998. 182 p. Russian (Никитюк, Б.А., Корнетов Н.А. Интергративная биомедицинская антропология. Томск, 1998. 182 с.)
- Yefimova NV, Abramateys YeA, Tikhonova IV. The influence of the chemical factor on the health of children, taking into account the early stages of ontogeny. *Hygiene and Sanitation*. 2014; 6: 83-86. Russian (Ефимова Н.В., Абраматец Е.А., Тихонова И.В. Влияние химического фактора на здоровье детей с учетом ранних этапов онтогенеза // Гигиена и санитария. 2014. № 6. С. 83-86.)
- Iglina NG, Kosolap SS. Influence of various factors on the course of pregnancy and the state of health of newborns. *Health and Life Sciences*. 2006; 1: 28-31. Russian (Иглина Н.Г., Косолап С.С. Влияние различных факторов на протекание беременности и состояние здоровья новорожденных детей // Валеология. 2006. № 1. С. 28-31.)
- Koposova TS, Vasil'yeva YeV, Morozova LV, Sokolova LV. Early ontogeny and psychophysiological status of the child. *Russian Journal of Physiology*. 2004; 90(8): 374-375. Russian (Копосова Т.С., Васильева Е.В., Морозова Л.В., Соколова Л.В. Ранний онтогенез и психофизиологический статус ребенка // Российский физиологический журнал им. И.М. Сеченова. 2004. Т. 90, № 8. С. 374-375.)
- Perfilova VN, Mikhajlova LI, Tyurenkov IN. Consequences of preeclampsia. *Russian Bulletin of Perinatology and Pediatrics*. 2014; 2: 13-18. Russian (Перфилова В.Н., Михайлова Л.И., Тюреньков И.Н. Последствия гестоза (преэклампсии) // Российский вестник перинатологии и педиатрии. 2014. № 2. С. 13-18.)

Информация о финансировании и конфликте интересов

Исследование не имело спонсорской поддержки.

Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

7. Sapego A.V. Influence of early ontogeny factors on psychophysiological features of children of 8 years of age: cand. biol. sci. abstracts dis. Novosibirsk, 1998. 21 p. Russian (Сапего А.В. Влияние факторов раннего онтогенеза на психофизиологические особенности детей 8-летнего возраста: автореф. дис. ... канд. биол. наук. Новосибирск, 1998. 21 с.)
8. Tulyakova O.V. Influence of pathological course of pregnancy on maternal indicators of physical development of children at birth, at 1 year and 7-8 years. *Human Ecology*. 2012; 7: 38-40. Russian (Тулякова О.В. Влияние патологического течения беременности матери на показатели физического развития детей при рождении, в 1 год и в 7-8 лет // *Экология человека*. 2012. № 7. С. 38-40.)
9. Shabasheva S.V. Influence of solar activity in prenatal ontogenesis on somatic and psychophysiological features of children of seven years of age: cand. biol. sci. abstracts dis. Tomsk, 2002. 19 p. Russian (Шабашева С.В. Влияние солнечной активности в пренатальном онтогенезе на соматические и психофизиологические особенности детей семилетнего возраста: автореф. дис. ... канд. биол. наук. Томск, 2002. 19 с.)
10. Tuovinen S, Raikkonen K, Pesonen AK et al. Hypertensive disorders in pregnancy and risk of severe mental disorders in the offspring in adulthood: the Helsinki Birth Cohort Study. *J Psychiat Res*. 2012; 46(3): 303-310.
11. Whitehouse AJ, Robinson M, Newnham JP et al. Do hypertensive diseases of pregnancy disrupt neurocognitive development in offspring? *Pediatric and Perinatal Epidemiology*. 2012; 26(2): 101-108.
12. Naumenko Yu V. Health-saving activities of the school: performance monitoring. M.: Planeta, 2011. 208 p. Russian (Науменко Ю.В. Здоровьесберегающая деятельность школы: мониторинг эффективности. М.: Планета, 2011. 208 с.)
13. Kazakova YeV, Sokolova LV. Risk factors in early ontogenesis and peculiarities of verbal development of seven-to-eight-year-old children who live in the conditions of the far north region. *Experimental Psychology*. 2013; 6(3): 122-135. Russian (Казакова Е.В., Соколова Л.В. Факторы риска в раннем онтогенезе и особенности вербального развития детей-северян 7-8 лет г. Архангельска и г. Мезени // *Экспериментальная психология*. 2013. Т. 6, № 3. С. 122-135.)
14. Petros'yan SN. Prenatal and perinatal periods of child development as a crisis stage in the development of personality. *The Bulletin of Adyge State University. Series «Pedagogy and Psychology»*. 2016; 3(183): 114-122. Russian (Петросьян С.Н. Пренатальный и перинатальный периоды развития ребенка как кризисный этап становления личности // *Вестник АГУ. Серия «Педагогика и психология»*. 2016. № 3(183). С. 114-122.)
15. Sokolova OA. Possibility of influence of the emotional states of the mother during pregnancy on the formation of the dominant emotional states of the child. Institute of Psychology of Russian Academy of Sciences. M., 2002. P. 144-145. Russian (Соколова О.А. Возможность влияния эмоциональных состояний матери во время беременности на формирование доминирующих эмоциональных состояний ребенка // *Современная психология: состояние и перспективы: тез. докл. конф. Института психологии РАН*. М., 2002. С. 144-145.)
16. Sirotyuk AL. Neuropsychological and psychophysiological support of training. M.: Sfera, 2003. 288 p. Russian (Сиротюк А.Л. Нейропсихологическое и психофизиологическое сопровождение обучения. М.: ТЦ Сфера, 2003. С. 288.)
17. Oden M. Cesarean section: a safe exit or a threat to the future? M., 2006. 187 p. Russian (Оден М. Кесарево сечение: безопасный выход или угроза будущему? М., 2006. 187 с.)



Статья поступила в редакцию 9.01.2018 г.

Елгина С.И., Золоторевская О.С., Разумова В.А., Кратовский А.Ю.
*Кемеровский государственный медицинский университет,
ГБУЗ КО «Клиническая поликлиника № 20»,
г. Кемерово, Россия*

МЕДИКО-СОЦИАЛЬНЫЙ ПОРТРЕТ ЖЕНЩИН ПЕРЕД ПРЕРЫВАНИЕМ БЕРЕМЕННОСТИ В РАННИЕ СРОКИ

Цель – определить медико-социальный портрет женщин перед прерыванием беременности в ранние сроки.

Материалы и методы. 299 женщин репродуктивного возраста, обратившиеся в женскую консультацию в ГБУЗ КО «Клиническая поликлиника № 20» в 2016 году для прерывания беременности в сроке до 12 недель.

Результаты. Установлено, что с целью прерывания беременности в ранние сроки чаще всего обращаются женщины в возрасте 25-35 лет, состоящие в официальном браке, работающие, имеющие в анамнезе роды и аборт, редко использующие методы контрацепции. Основными причинами, по которым женщины прерывали беременность, были неудовлетворительное финансовое положение, отсутствие жилья, нежеланная беременность.

Заключение. Наше исследование определило медико-социальный портрет женщин перед прерыванием беременности в ранние сроки, который показал не только экономическую, но и медицинскую проблему абортов, в первую очередь, применение контрацепции среди женщин репродуктивного возраста.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: женщины репродуктивного возраста; прерывание беременности в ранние сроки; медико-социальный портрет.

Elgina S.I., Zolotorevskaya O.S., Razumova V.A., Kratovskiy A.Y.
*Kemerovo State Medical University,
Clinical polyclinic N 20, Kemerovo, Russia*

MEDICAL AND SOCIAL PROFILE OF WOMEN BEFORE TERMINATION OF PREGNANCY AT AN EARLY STAGE

Objective – to determine the medical and social profile of women before termination of pregnancy at an early stage.

Materials and methods. 299 women of reproductive age who attended the female consulting centre of Clinical polyclinic N 20 in 2016 to have pregnancy terminated before 12 weeks of gestation.

Results. It was found out that women aged 25-35, married, employed, who had deliveries and abortions in the past and rarely use contraceptives more often attend the centre for abortion at an early stage of gestation. The main reasons to have pregnancy terminated were: poor financial situation, lack of housing, an unwanted pregnancy.

Conclusion. Our study identified the medical and social profile of women before termination of pregnancy at the early stages. It showed not only economic but medical problem of abortion in the first place, use of contraceptives among women of reproductive age.

KEY WORDS: *women of reproductive age; termination of pregnancy at the early stages of gestation; medical and social profile.*

Аборты в России разрешены законом и оплачиваются из государственного бюджета. При сроке беременности до 12 недель медицинский аборт может быть проведен по желанию женщины; при сроке 12-22 недели — если беременность наступила в результате изнасилования; на любом сроке беременности — при наличии медицинских показаний [1-2].

Российская Федерация стала первым государством мира, узаконившим прерывание беременности в 1920 году. Для сравнения, в Великобритании аборт узаконен в 1967 году, в США — в 1973, во Франции — в 1975, в Западной Германии — в 1976 году.

С 1936 по 1955 гг. в СССР действовал запрет на аборт (за исключением абортов по медицинским показаниям), который многие обходили нелегальным путём. Начиная с 1990 года, общее количество абортов в России ежегодно снижается, хотя и остаётся сравнительно высоким. Как показывают исследования, аборт, как метод регулирования количества и времени рождения детей в России, уступает место использованию современных методов контрацепции, в первую очередь среди молодёжи. Хотя в настоящее время тенденция к снижению количества абортов совпадает с тенденцией к повышению рождаемости, исследователи указывают, что в целом прямой связи между уровнем рождаемости и количеством абортов не существует [3].

Согласно пункту 3 статьи 70 закона «Об основах охраны здоровья граждан», российские врачи имеют право отказаться от проведения аборта по личным убеждениям, кроме случаев, если аборт требу-

ется по медицинским показаниям, или если замена врача невозможна. Если совершеннолетняя женщина была признана недееспособной, то аборт ей может быть сделан принудительно по решению суда, принимаемому по заявлению её законного представителя. С 1 июля 2014 года Госдума РФ установила штрафы за совершение нелегальных абортов, которые теперь рассматриваются как административное правонарушение [4].

Всемирная организация здравоохранения более 30 лет назад признала аборт серьезной проблемой охраны репродуктивного здоровья женщин во многих странах. Около 20 млн абортов являются небезопасными. При этом 13 % обусловленных беременностью смертей приходится на осложнения, связанные с небезопасным абортом, что соответствует приблизительно 67 тыс. смертей ежегодно. Для медикаментозного аборта ранних сроков частота ранних осложнений невелика и не превышает 0,1-5,4 %. В России Росздравнадзор утвердил технологию медикаментозного аборта 8 сентября 2009 года. Кемеровская область была первым регионом, где губернатор, восприняв убедительную аргументацию руководителей здравоохранения, выделил дополнительные средства на медикаментозный аборт не только юным и нерожавшим, но вообще всем решившимся на эту операцию [5-10].

В связи с актуальностью проблемы абортов, определение медико-социального портрета женщин перед прерыванием беременности в ранние сроки представляет научный интерес.

Цель исследования — определить медико-социальный портрет женщин перед прерыванием беременности в ранние сроки.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Исследование проводилось на базе ГБУЗ КО «Клиническая поликлиника № 20», г. Кемерово. У обсле-

Корреспонденцию адресовать:

ЕЛГИНА Светлана Ивановна
650029, г. Кемерово, ул. Ворошилова, д. 22а,
ФГБОУ ВО КеГМУ Минздрава России.
Тел.: 8 (3842) 73-48-56.
E-mail: elginas.i@mail.ru

Сведения об авторах:

ЕЛГИНА Светлана Ивановна, доцент, доктор мед. наук, профессор кафедры акушерства и гинекологии № 1, ФГБОУ ВО КеГМУ Минздрава России, г. Кемерово, Россия. E-mail: elginas.i@mail.ru

ЗОЛОТОРЕВСКАЯ Ольга Сергеевна, врач акушер-гинеколог, ГБУЗ КО «Клиническая поликлиника № 20», г. Кемерово, Россия. E-mail: halepa-o@yandex.ru

РАЗУМОВА Виктория Анатольевна, студентка 5 курса лечебного факультета, ФГБОУ ВО КеГМУ Минздрава России, г. Кемерово, Россия. E-mail: vivatraz@mail.ru

КРАТОВСКИЙ Алексей Юрьевич, студент 5 курса лечебного факультета, ФГБОУ ВО КеГМУ Минздрава России, г. Кемерово, Россия. E-mail: vivatraz@mail.ru

Information about authors:

YELGINA Svetlana Ivanovna, docent, doctor of medical sciences, professor of the department of obstetrics and gynecology N 1, Kemerovo State Medical University, Kemerovo, Russia. E-mail: elginas.i@mail.ru

ZOLOTOREVSKAYA Olga Sergeevna, obstetrician-gynecologist, Clinical polyclinic № 20, Kemerovo, Russia. E-mail: halepa-o@yandex.ru

RAZUMOVA Victoria Anatolyevna, 5th year student of the medical faculty, Kemerovo State Medical University, Kemerovo, Russia. E-mail: vivatraz@mail.ru

KRATOVSKIY Aleksey Yurievich, 5th year student of the medical faculty, Kemerovo State Medical University, Kemerovo, Russia. E-mail: vivatraz@mail.ru

дующих женщин получали информированное согласие. Исследование одобрено комитетом по этике и доказательности медицинских исследований ФГБОУ ВО КемГМУ Минздрава России и соответствовало этическим стандартам биоэтического комитета, разработанным в соответствии с Хельсинкской декларацией Всемирной ассоциации «Этические принципы проведения научных медицинских исследований с участием человека» с поправками 2013 г. и «Правилами клинической практики в Российской Федерации», утвержденными Приказом Минздрава России от 19.06.2003 г. № 266.

Дизайн исследования: проспективное со смешанной когортой (проспективная и ретроспективная).

Объектом явились 299 женщин репродуктивного возраста, обследованные клинико-анамнестическими, социальными и статистическими методами.

Критерии включения в исследование: женщины репродуктивного возраста, территориально прикрепленные к ГБУЗ КО «Клиническая поликлиника № 20», проживающие на территории Кемеровской области, обратившиеся в женскую консультацию с целью прерывания беременности раннего срока по желанию за счет средств обязательного медицинского страхования. Критерии исключения из исследования: девушки-подростки до 18 лет включительно и женщины старше 47 лет, срок беременности более 12 недель, отсутствие информированного согласия для участия в исследовании.

Социальная составляющая оценивалась психологом путем доабортного консультирования женщин. При сборе научной информации у пациенток использовался анкетный метод. Анкеты для женщин включали вопросы относительно данных социального статуса, причин прерывания беременности, уверенности принятия решения, отношения родственников к проблеме, психологического состояния при обращении, обстоятельств для изменения решения, знаний о неблагоприятных последствиях аборта.

Статистический анализ данных проводился с использованием пакета прикладных программ Microsoft Office Excel 2010 (лицензионное соглашение 74017-640-0000106-57177) и Stat Soft Statistica 6.1 (лицензионное соглашение BXXR006D092218FAN11).

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Возраст женщин, обратившихся в женскую консультацию с целью прерывания беременности, составил от 18 до 47 лет.

Из них, 55,0 % состояли в официальном браке, 24 % — в гражданском. 46,0 % женщин имели постоянный источник дохода, работали, 26,0 % были домохозяйками, 6 % — учащимися, 1 % — инвалидами, 21,0 % в момент обращения находились в отпуске по уходу за ребенком.

Информация о финансировании и конфликте интересов

Исследование не имело спонсорской поддержки.

Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

53,8 % женщин при первом обращении в женскую консультацию имели срок беременности 6 недель.

В анамнезе 96,0 % женщин уже имели прерывание беременности. У 15,0 % женщин настоящая беременность была пятой, у 24,0 % — четвертая, у 23,0 % — третья, у 15,0 % — вторая.

Одного ребенка имели 43,0 % женщин, двух — 48,0 %, трех — 7,0 %. Только одиннадцать женщин, что составило 4 %, были первобеременными.

45,0 % семейных пар не использовали методы контрацепции. 31 % — предохранялись нерегулярно барьерными методами. 16 % женщин периодически принимали комбинированные оральные контрацептивы.

Самыми частыми причинами, по которым женщины приняли решение о прерывании беременности, были неудовлетворительное финансовое положение семьи и отсутствие собственного жилья, на это указали 31,0 % анкетированных. У 23,0 % женщин беременность была нежеланной. Как причину аборта «наличие уже детей в семье» отметили 16,0 % женщин, «плохое» состояние здоровья — 9,0 %, «слишком» молодой или напротив «зрелый» возраст — 7,0 %.

На момент обращения были уверены в принятом решении о прерывании беременности 226 женщин, что составило 76,0 %, при этом 53 женщины (17,0 %) переживали, 20 (7,0 %) — сомневались в принятом решении. Отнеслись к настоящей беременности нейтрально 44,0 % родственников женщин, 36,0 % — отрицательно, 20,0 % — положительно. 93,0 % женщин не испытывали какого-либо давления со стороны близких в принятии решения о прерывании беременности.

На вопрос «при каких обстоятельствах Вы сохранили бы беременность» 36,0 % женщин затруднились ответить, 29,0 % — отказались бы от прерывания беременности в случае стабильного финансового положения, наличия собственного жилья, 11,0 % женщин изменили бы свое решение, если бы в семье не было маленького ребенка, 9,0 % — в случае поддержки мужа. Практически все женщины (97,0 %) отметили, что знают о последствиях и осложнениях прерывания беременности.

После консультации психолога 44 женщины (15,0 %) изменили свою позицию и приняли решение о вынашивании беременности.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Основными демографическими показателями любой страны служат уровни рождаемости и смертности. Каждый из них зависит от множества факторов (возрастной состав нации, уровень здравоохранения, религиозные устои и т.д.), но определяющим будет экономическое развитие страны. В России сложилась неблагоприятная демографическая модель: смертность в стране все еще превышает рождаемость, что ведет к депопуляции (неуклонному снижению численности населения). К концу первой декады 21 века показат

тель смертности в России стабилизировался (14,2 случаев на 1000 наделения в год), отмечается рост рождаемости (12,4 случаев на 1000 населения в год). Однако естественная убыль населения (1,8 случаев на 1000 населения) все еще превышает аналогичный показатель в странах Западной Европы — 0,7 [11].

К сожалению, основным методом регулирования рождаемости в России остается искусственное прерывание беременности, которое оказывает неблагоприятное влияние на репродуктивное здоровье женщин и служит одной из причин материнской смертности. Комплекс мер, позволяющий каждой семье безопасное регулирование количества детей и время их зачатия, относится к планированию семьи. Важной составляющей планирования семьи является контрацепция, применение которой позволяет регулировать рождаемость главным образом путем предупреждения нежелательной беременности [12-14].

Нами установлено, что с целью прерывания беременности в ранние сроки чаще всего обращаются женщины в возрасте 25-35 лет, состоящие в официальном браке, работающие, имеющие в анамнезе роды и аборт, редко использующие методы контрацепции. Основными причинами, по которым женщины прерывали беременность, были неудовлетворительное финансовое положение, отсутствие жилья, нежеланная беременность.

ВЫВОДЫ

Таким образом, наше исследование определило медико-социальный портрет женщин перед прерыванием беременности в ранние сроки, который показал не только экономическую, но и медицинскую проблему абортов, в первую очередь, применение контрацепции среди женщин репродуктивного возраста.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES:

1. Order of the Ministry of Health and Social Development of the Russian Federation of December 3, 2007 N 736 «On approval of the list of medical indications for induced termination of pregnancy». Russian (Приказ Минздравсоцразвития РФ от 3.12.2007 г. № 736 «Об утверждении перечня медицинских показаний для искусственного прерывания беременности».)
2. Order of the Ministry of Health of the Russian Federation of November 12, 2012 N 572н «On approval of the procedure of rendering health care according to the specialty «obstetrics and gynecology (with the exception of the use of assisted reproductive technologies)». Russian (Приказ Минздрава РФ от 12 ноября 2012 г. № 572н «Об утверждении Порядка оказания медицинской помощи по профилю «акушерство и гинекология (за исключением использования вспомогательных репродуктивных технологий)».)
3. Key performance indicators of obstetrical and gynecological care in the Russian Federation in 2014. М., 2015. 31 p. Russian (Основные показатели деятельности акушерско-гинекологической службы в Российской Федерации в 2014 году. М., 2015. 31 с.)
4. Federal law of the Russian Federation of November 21, 2011 N 323-ФЗ «On the bases of citizens health protection in the Russian Federation». Russian (Федеральный закон Российской Федерации от 21 ноября 2011 г. № 323-ФЗ «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации».)
5. Schreiber CI, Creinin M. Mifepristone in abortion care. *Semin. Reprod. Med.* 2005; 23(1): 82-91.
6. Decamps-Mini D, Pelofi J, Treisser A. Off-label drug use of the misoprostol in gynecology&obstetrics: From a medico-economics benefit to a potential legal risk. *Gynecol. Obstet. Fertil.* 2015; 43(6): 453-458.
7. Schreiber CI, Creinin M. Mifepristone in abortion care. *Semin. Reprod. Med.* 2005; 23(1): 82-91.
8. Kulier RI, Kapp N, Gulmezoglu AM, Hofmeyr GJ, Cheng L, Campana A. Medical methods for first trimester abortion. *Cochrane Database of Systematic Reviews.* 2011; 9(11): CD002855.
9. Sukhikh GT, Serov VN, Prilepskaya VN, Kan NE et al. Medical abortion in the first trimester (clinical report). *Journal of Obstetrics and Women's Diseases.* 2014; LXIII(6): 66-86. Russian (Сухих Г.Т., Серов В.Н., Прилепская В.Н., Кан Н.Е. и др. Медикаментозное прерывание беременности в I триместре (клинический протокол) // Журнал акушерства и женских болезней. 2014. Т. LXIII, № 6. С. 66-86.)
10. Medical abortion. Clinical recommendations (treatment protocols). М., 2015. 29 p. Russian (Медикаментозное прерывание беременности. Клинические рекомендации (протокол лечения). М., 2015. 29 с.)
11. Royal College of Obstetricians and Gynaecologists (RCOG). The care of women requesting induced abortion. London (England). *Royal College of Obstetricians and Gynaecologists (RCOG).* 2011. 130 p.
12. Achilles SL, Reeves MF. Society of Family Planning. Prevention of infection after induced abortion. *Contraception.* 2011; 83(4): 295-309.
13. American College of Obstetricians and Gynecologists. A Clinician's Guide to Medical and Surgical Abortion. NAF's text book. 2012.
14. Manual on outpatient care in obstetrics and gynecology /ed. by VE Radzinsky. М.: GEOTAR-Media, 2014. 944 p. Russian (Руководство по амбулаторно-поликлинической помощи в акушерстве и гинекологии /под ред. В.Е. Радзинского. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2014. 944 с.)



Кострицова О.Н., Дубовая А.В.

Республиканская клиническая больница им. Н.А. Семашко,
г. Симферополь, Россия,Донецкий национальный медицинский университет им. М. Горького,
г. Донецк, Украина

ПРОГНОЗИРОВАНИЕ ВЫЖИВАЕМОСТИ ДЕТЕЙ С ПРЕНАТАЛЬНО ДИАГНОСТИРОВАННОЙ ПАТОЛОГИЕЙ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОЙ СИСТЕМЫ

Актуальной задачей современной медицины является разработка эффективных методик анализа и прогнозирования выживаемости новорожденных с пренатально диагностированными врожденными пороками развития сердечно-сосудистой системы (ВПР ССС).

Цель – разработать нейросетевую модель прогнозирования выживаемости детей с пренатально диагностированными ВПР ССС.

Материалы и методы. Для создания искусственных нейронных сетей был использован метод построения многофакторных математических моделей прогнозирования в пакете программного обеспечения Statistica 6.0. Уровень значимости факторов, влияющих на выживаемость детей с пренатально диагностированными ВПР ССС, определяли с использованием статистики Вальда. При проверке статистических гипотез критический уровень значимости принимали равным 0,05.

Результаты. Разработана нейросетевая модель определения вероятности выживания ребенка с пренатально диагностированным ВПР ССС, которая обладает высокой прогностической способностью – 0,88, чувствительность модели составила 77,6 %, специфичность – 86,4 %. Значение прогностической вероятности выживаемости находится в диапазоне от 0 до 100 %. При значении показателя более 80 % вероятность выживания ребенка с пренатально диагностированным ВПР ССС оценивается как высокая, в пределах от 20 % до 80 % – как средняя и менее 20 % – как низкая.

Заключение. В алгоритм прогнозирования выживаемости детей с пренатально диагностированными ВПР ССС необходимо включать сочетание с другой патологией ССС, с ВПР других органов и систем, с хромосомными аномалиями, с микроделеционными и моногенными синдромами.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: дети; врожденный порок развития;
сердечно-сосудистая система; прогнозирование.

Kostritsova O.N., Dubovaya A.V.

N.A. Semashko Republican clinical hospital, Simferopol, Russia,
M. Gorky Donetsk National medical university, Donetsk, Ukraine

FORECASTING OF SURVIVAL OF CHILDREN WITH THE PRENATALLY DIAGNOSED PATHOLOGY OF THE CARDIOVASCULAR SYSTEM

The development of effective methods for the analysis and prognosis of the survival of newborns with prenatally diagnosed congenital malformations of the cardiovascular system are the urgent task of modern medicine.

Objective – a neural network model for predicting the survival of children with prenatally diagnosed congenital malformations of the cardiovascular system was developed.

Materials and methods. To create the artificial neural networks, the method of constructing multifactor mathematical prediction models in the software package Statistica 6.0 was used. The significance level of the factors influencing the survival of children with prenatally diagnosed congenital malformations of the cardiovascular system was determined using Wald statistics. When checking statistical hypotheses, the critical level of significance was assumed to be 0,05.

Results. A neural network model for the determination of the probability of survival of a child with prenatally diagnosed congenital malformations of the cardiovascular system, which has a high prognostic ability of 0,88, sensitivity of the model was 77,6 %, specificity 86,4 %. The value of prognostic survival probability is in the range from 0 to 100 %. With an indicator value of more than 80 %, the probability of survival of a child with prenatally diagnosed congenital malformations of the cardiovascular system is estimated as high, ranging from 20 % to 80 % – as an average and less than 20 % – as low.

Conclusion. In the algorithm for predicting the survival of children with prenatally diagnosed congenital malformations of the cardiovascular system it is necessary to include a combination with other pathology of cardiovascular system, with other organs and systems, with chromosomal abnormalities, with microdeletion and monogenic syndromes.

KEY WORDS: children; congenital malformation;
cardiovascular system; prognosis.

Корреспонденцию адресовать:

ДУБОВАЯ Анна Валериевна,
83003, Украина, г. Донецк, пр. Ильича, д. 16,
ДонНМУ им. М. Горького.
Тел.: +38-099-790-33-56.
E-mail: dubovaya_anna@mail.ru

Врожденная патология сердечно-сосудистой системы – часто встречающаяся, тяжелая патология детского возраста [1-3]. По данным European Surveillance of Congenital Anomalies (EUROCAT), в 2011-2015 гг. врожденные пороки развития сердечно-сосудистой системы (ВПР ССС) встречались

в 76,46 случаях на 10000 родов, включая живых новорожденных, умерших плодов, прерванные беременности в связи с пренатально установленным диагнозом.

Для своевременного оказания медицинской помощи новорожденным с пренатально диагностированными ВПР ССС актуальной задачей является разработка эффективных методик анализа и прогнозирования их выживаемости [4]. В здравоохранении в настоящее время наиболее часто и успешно используются такие методики анализа и прогнозирования, как экстраполяция, линейный регрессионный анализ, непрямолинейные регрессии, ретроспективный эпидемиологический анализ [5-6]. При этом наиболее перспективными являются методики математического анализа «деревья классификации» [7] и прогнозирования на основе искусственных нейронных сетей. Последние представляют собой математические модели, а также их программные или аппаратные реализации, построенные по принципу организации и функционирования биологических нейронных сетей — сетей нервных клеток живого организма [8]. Основное преимущество нейронных сетей перед другими методами моделирования — их способность «учиться на примерах» (вместо целенаправленного построения модели для конкретной задачи) [9]. Искусственные нейронные сети чаще используются в клинических исследованиях для прогнозирования развития конкретных заболеваний, осложнений, исходов, эффективности лечения [5-6].

Вместе с тем, исследования по использованию искусственного интеллекта для прогнозирования выживаемости новорожденных с пренатально диагностированными ВПР ССС в настоящее время отсутствуют, что определяет актуальность данного исследования.

Цель исследования — разработать нейросетевую модель прогнозирования выживаемости детей с пренатально диагностированными ВПР ССС.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Для создания искусственных нейронных сетей был использован метод построения многофакторных математических моделей прогнозирования в пакете программного обеспечения Statistica 6.0. Для верификации построенной модели использовали метод построения кривых операционных характеристик (Receiver Operating Characteristic (ROC) Curve). Для случайной модели прогноза площадь под ROC-кривой (Area under the ROC curve (AUC)) составляла

0,5, приближение AUC к 1 свидетельствовало об адекватности модели.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Общее количество проанализированных показателей насчитывало 117 различных видов. Для выбора показателей, влияющих на выживаемость детей с пренатально диагностированными ВПР ССС, был использован генетический алгоритм отбора. В результате этого было выявлено пять наиболее значимых факторов, влияющих на прогноз выживаемости детей с пренатально диагностированными ВПР ССС: вид ВПР ССС, сочетание с другой патологией ССС, сочетание с ВПР других органов и систем, сочетание с хромосомными аномалиями, сочетание с микродефекционными и моногенными синдромами.

Разработка методики прогнозирования выживаемости детей с пренатально диагностированными ВПР ССС проведена в три этапа.

В ходе первого этапа была сформирована обучающая выборка, которую составили сведения о выживаемости детей Крымского региона с ВПР ССС за период с 2011 по 2016 гг. Из состава обучающей выборки сеть автоматически исключала некоторое количество значений для создания контрольной и тестовой выборок, необходимых для контроля над процессом «обучения».

На втором этапе осуществляли «обучение» искусственных нейронных сетей по подаваемому на сеть набору обучающих данных. Для выбора оптимального типа нейронной сети провели его обучение на моделях: линейной сети, многослойном персептроне и сети с радиальной базисной функцией. Программа автоматически выбирала из одной тысячи созданных моделей 5 наилучших [10]. Оптимальную архитектуру сети определяли в процессе эксперимента опытным путем. Выбор оптимальной модели осуществляли на основе показателя отношения стандартных отклонений, которое представляет собой отношение стандартного отклонения ошибки прогноза к стандартному отношению исходных данных. Модель оценивали как удачную, если отношение стандартного отклонения приближалось к нулю [3].

Критерием успешного обучения являлось последовательное уменьшение ошибки на обучающем множестве. Критерием остановки процесса обучения служил рост ошибки на контрольном множестве при продолжающемся ее уменьшении или остановке на обу-

Сведения об авторах:

КОСТРИЦОВА Ольга Николаевна, врач ультразвуковой диагностики, ГБУЗ РК «РКБ им. Н.А. Семашко», г. Симферополь, Россия. E-mail: kostritsova.olga@mail.ru

ДУБОВАЯ Анна Валериевна, канд. мед. наук, доцент, кафедра педиатрии и неонатологии факультета интернатуры и последипломного образования, ДонНМУ им. М. Горького, г. Донецк, Украина. Тел. +38-099-790-33-56. E-mail: dubovaya_anna@mail.ru

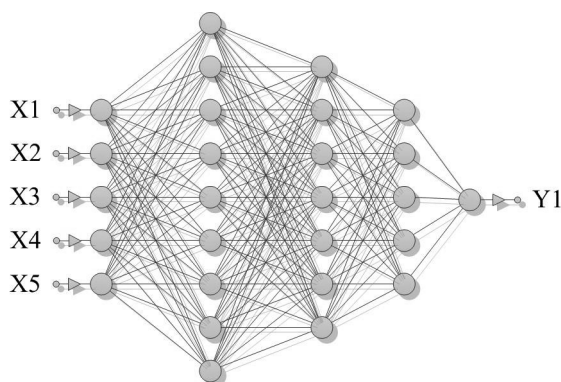
Information about authors:

Kostritsova Olga Nikolaevna, a doctor of ultrasound diagnostics, N.A. Semashko Republican clinical hospital, Simferopol, Russia. E-mail: kostritsova.olga@mail.ru

DUBOVAYA Anna Valerievna, candidate of medical sciences, docent, department of pediatrics and neonatology faculty internships and post-graduate education, M. Gorky Donetsk National Medical University, Donetsk, Ukraine. E-mail: dubovaya_anna@mail.ru

Рисунок 1
Архитектура нейронной сети для прогноза
выживаемости детей с пренатально
диагностированными ВПР CCC

Figure 1
Neural network architecture for predicting the survival
of children with prenatally diagnosed congenital
malformations of the cardiovascular system



чающем множестве. Это свидетельствовало о «переобучении» сети: сеть слишком близко аппроксимировала выборку, в результате чего снижалось качество прогноза при подаче на сеть новых данных [11, 12].

На третьем этапе выполняли тестирование модели путем сравнения прогнозируемых значений с набором известных данных, которые ранее на сеть не подавались. Верификация прогноза проводилась путем анализа качества прогноза с использованием абсолютных и сравнительных показателей его точности. В качестве обучающих данных нами были приняты значения выживаемости детей Крымского региона с пренатально диагностированными ВПР CCC за период с 2011 по 2016 гг. На вход нейронной сети подавали 272 наблюдения, из них при постоянном перемешивании выделяли по 15 % наблюдений для контроля и тестирования. С помощью мастера решений был запущен процесс «обучения».

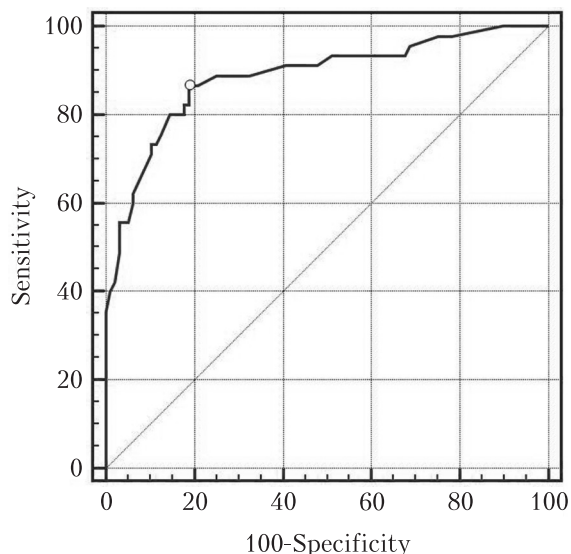
Из всех типов нейронной сети наилучший результат показал многослойный персептрон. Обучение его проводили методом сопряженных градиентов и обратного распространения ошибки. При этом оптимальный результат был получен при совместном их применении.

В ходе математического эксперимента определили наилучшую модель обученной нейросети для прогноза выживаемости детей с пренатально диагностированными ВПР CCC, архитектура которой представлена на рисунке 1.

Как представлено на рисунке 1, структура модели — это персептрон, который содержал во входном слое 5 нейронов: X1 — вид ВПР CCC, X2 — сочетание с другой патологией CCC (1 — да, 2 — нет), X3 — сочетание с ВПР других органов и систем (1 — да, 2 — нет), X4 — сочетание с хромосомными ано-

Рисунок 2
ROC-кривая для модели прогнозирования
выживаемости детей с пренатально
диагностированными ВПР CCC
(кривая построена на всех данных).

Figure 2
ROC-curve for the model of predicting
the survival rate of children with prenatally diagnosed
congenital malformations of the cardiovascular system
(the curve is constructed on all data)



малиями (1 — да, 2 — нет), X5 — сочетание с микроделеционными и моногенными синдромами (1 — да, 2 — нет). Выходной слой представлен одним нейроном Y1 — выживаемость детей с пренатально диагностированными ВПР CCC. Контрольная и тестовая ошибки равны 0,08 и 0,05, отношение стандартных отклонений — 0,25.

Для верификации модели использован метод ROC-анализа. Нами получена ROC-кривая модели, представленная на рисунке 2.

Как представлено на рисунке 2, площадь под кривой $AUC = 0,88 \pm 0,03$ статистически значимо отличается от 0,5 ($p < 0,001$), что подтверждает адекватность модели. Чувствительность модели составила 77,6 %, специфичность — 86,4 %.

Для удобства работы с математической моделью в практической деятельности врача создана оболочка на платформе программы Microsoft Excel. Для работы с программой необходимо выбрать из предлагаемого перечня вид ВПР CCC, сопутствующую патологию CCC, сопутствующие ВПР других систем, ассоциированную хромосомную патологию, сопутствующие моногенные и микроделеционные синдромы. Были сформированы диапазоны качественной оценки выживаемости детей с пренатально диагностированными ВПР CCC. Значение прогностической вероятности выживаемости находится в диапазоне от

Информация о финансировании и конфликте интересов

Исследование не имело спонсорской поддержки.

Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

0 до 100 %. Если показатель больше 80 %, то вероятность выживания ребенка с пренатально диагностированным ВПР ССС будет высокой, если прогностическая вероятность находится в пределах от 20 % до 80 % — вероятность выживания ребенка оценивается как средняя и менее 20 % — как низкая.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Сформированная нейросетевая модель определения вероятности выживания ребенка с пренатально диагностированным ВПР ССС обладает высокой прогностической способностью — 0,88, чувствительность модели составила 77,6 %, специфичность — 86,4 %. При построении модели с помощью генетического алгоритма отбора были выделены пять наиболее значимых факторов, влияющих на прогноз выживаемости

детей с пренатально диагностированными ВПР ССС: вид ВПР ССС, сочетание с другой патологией ССС, с ВПР других органов и систем, с хромосомными аномалиями, с микроделеционными и моногенными синдромами.

Значение прогностической вероятности выживаемости находится в диапазоне от 0 до 100 %. При значении показателя более 80 % вероятность выживания ребенка с пренатально диагностированным ВПР ССС оценивается как высокая, в пределах от 20 % до 80 % — как средняя и менее 20 % — как низкая.

Использование разработанной программы прогнозирования выживаемости детей с пренатально диагностированными ВПР ССС позволяет своевременно определить тактику ведения беременности, родоразрешения, объем и характер оказания медицинской помощи новорожденному.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES:

1. Abqari S, Gupta A, Shahab T, Rabbani MU, Ali SM, Firdaus U. Profile and risk factors for congenital heart defects: A study in a tertiary care hospital. *Ann Pediatr Cardiol*. 2016; 9(3): 216-221.
2. Bonnet D. Genetics of congenital heart diseases. *Presse Med*. 2017. S0755-4982(17)30252-X.
3. Holland BJ, Myers JA, Woods CR. Prenatal diagnosis of critical congenital heart disease reduces risk of death from cardiovascular compromise prior to planned neonatal cardiac surgery: a meta-analysis. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2015; 45(6): 631-638.
4. Igisheva LN, Tcoy YeG, Kurenkova OV., Artamonova GV. The modern organization of medical care by the newborn with critical congenital heart diseases at the presurgical stage. *Complex Issues of Cardiovascular Diseases*. 2013; (4): 56-61. DOI: 10.17802/2306-1278-2013-4-56-61. Russian (Игишева Л.Н., Цой Е.Г., Куренкова О.В., Артамонова Г.В. Современная организация медицинской помощи новорожденным с критическими врожденными пороками сердца на дооперационном этапе // Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний. 2013. № 4. С. 56-61. DOI: 10.17802/2306-1278-2013-4-56-61)
5. Zhidkova OI. Medical Statistics. M.: EKSMO, 2007. 21 p. Russian (Жидкова О.И. Медицинская статистика. М.: ЭКСМО, 2007. 21 с.)
6. Yunkerov VI, Grigoriev SG, Rezvantsev M.V. Mathematico-statistical processing of medical research data: 3rd ed., ext. St. Petersburg: VMA, 2011. 318 pp. Russian (Юнкеров В.И., Григорьев С.Г., Резванцев М.В. Математико-статистическая обработка данных медицинских исследований: 3-е изд., доп. СПб.: ВМА, 2011. 318 с.)
7. Tcoy YeG, Igisheva LN, Kurenkova OV, Maksimov SA, Kazakova LM. Clinical and instrumental data complex aggregative in fatal outcome risk prognosis in newborn with congenital heart diseases. *Mother and Child in Kuzbass*. 2017; 1(68): 36-43. Russian (Цой Е.Г., Игишева Л.Н., Куренкова О.В., Максимов С.А., Казакова Л.М. Комплексная оценка клинично-инструментальных данных в прогнозировании риска летального исхода у новорожденных с врожденными пороками сердца // Мать и Дитя в Кузбассе. 2017. № 1(68). С. 36-43.)
8. Zaharov IS, Kolpinskiy GI, Ushakova GA, Kagan ES. Model for Predicting the Risk of Osteoporotic Vertebral Fractures in Women Using Quantitative Computed Tomography. *Radiology – Practice*. 2015; 4(52): 19-27. Russian (Захаров И.С., Колпинский Г.И., Ушакова Г.А., Каган Е.С. Модель прогнозирования риска остеопоротических переломов позвонков у женщин с использованием количественной компьютерной томографии // Радиология – практика. 2015. № 4(52). С. 19-27.)
9. Fistol EY, Guryanov VG, Soloshenko VV. Mathematical model of forecasting for outcomes in victims of methane-coal mixture explosion. *Russian Sklifosovsky Journal «Emergency Medical Care»*. 2016; 3: 43-47. Russian (Фисталь Э.Я., Гурьянов В.Г., Солошенко В.В. Математическая модель прогнозирования исхода у пострадавших при взрывах метано-угольной смеси // Журнал имени Н.В. Склифосовского «Неотложная медицинская помощь». 2016. № 3. С. 43-47.)
10. Golovinova VYu, Kireyev SG, Kotenko PK, Minaev YuL, Shtamburg IN, Kuzmin SG. Neural network models for prediction of morbidity in organized personnel groups. *Bulletin of the Russian Military Medical Academy*. 2014; 3(47): 150-154. Russian (Головинова В.Ю., Киреев С.Г., Котенко П.К., Минаев Ю.Л., Штабург И.Н., Кузьмин С.Г. Нейросетевые модели прогнозирования заболеваемости в организованных коллективах // Вестник Российской военно-медицинской академии. 2014. № 3(47). С. 150-154.)
11. Abdulkadir M, Abdulkadir Z. A systematic review of trends and patterns of congenital heart disease in children in Nigeria from 1964-2015. *Afr Health Sci*. 2016; 16(2): 367-377.
12. Lyakh YuE, Gur'yanov VG, Khomenko VN et al. Fundamentals of computer biostatistics: analysis of information in biology, medicine and pharmacy statistical package Medstat. Donetsk: E. Papakina, 2006. 214 p. Russian (Лях Ю.Е., Гурьянов В.Г., Хоменко В.Н., Панченко О.А. и др. Основы компьютерной биостатистики: анализ информации в биологии, медицине и фармации статистическим пакетом MedStat. Донецк: Папкина Е.К., 2006. 214 с.)



Статья поступила в редакцию 9.02.2018 г.

Слизовский Г.В., Кужеливский И.И., Шикунова Я.В., Ситко Л.А., Сигарева Ю.А.

Сибирский государственный медицинский университет,

г. Томск, Россия,

Омский государственный медицинский университет,

г. Омск, Россия

ЛЕЧЕНИЕ АСЕПТИЧЕСКОГО НЕКРОЗА ГОЛОВКИ БЕДРЕННОЙ КОСТИ В ЭКСПЕРИМЕНТЕ С ПРИМЕНЕНИЕМ КРИОТЕХНОЛОГИЙ

Исследование проведено на 24 кроликах породы «шиншилла» обоего пола. Животным проведен ряд оперативных вмешательств на фоне асептического некроза головки бедренной кости по туннелизации и криовоздействию на очаг остеонекроза для оптимизации остеорепаративных процессов костной ткани. Контрольную группу составили 8 животных, которым оперативные вмешательства не проводились.

В настоящем исследовании впервые была реализована и оценена новая методика биостимулирующих операций на предложенной оригинальной модели асептического некроза головки бедренной кости. Согласно данным гистоморфологических исследований при различном увеличении выявлен активно протекающий процесс неоостеогенеза, что свидетельствует об эффективности экспозиции хладагента для оптимизации остеогистогенеза в условиях экспериментальной модели асептического некроза головки бедренной кости.

Результаты экспериментальных исследований позволяют применить предложенный разработанный способ криовоздействия на патологически измененную костную ткань при лечении болезни Легг-Кальве-Пертеса у детей с целью активизации репаративной регенерации в некротически измененной головке.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: криорегенерация; никелид титана; хладагент; остеохондропатия; болезнь Легг-Кальве-Пертеса.

Slizovskiy G.V., Kuzhelivskiy I.I., Shikunova Y.V., Sitko L.A., Sigareva Ju.A.

Siberian State Medical University, Tomsk,

Omsk State Medical University, Omsk, Russia

CRYOAPPLICATION IN ASEPTIC NECROSIS OF THE FEMORAL HEAD IN AN EXPERIMENT

The study included 24 rabbits of both sexes. After experimental detection of the optimal cryoregenerative refrigerant exposure, animals underwent a number of surgical interventions against asynthetic necrosis of the femoral head due to tunneling and cryoexposure to the focus of osteonecrosis for optimizing osteoreparative processes of bone tissue in the animals of the group, the group basis and tunneling without cryoexposure in animals of the comparison group. The control group consisted of 8 animals, which did not undergo surgical interventions.

According to the data of histomorphological studies, we detected an actively developing neo-osteogenesis, which indicates the effectiveness of the 3-second exposure procedure for optimizing osteohystogenesis under the experimental model of aseptic necrosis of the femoral head.

The obtained results of experimental studies make it possible to apply the proposed developed method of cryoapplication to pathologically altered bone tissue in the treatment of Legg-Calve-Perthes disease in a necrotically altered head.

KEY WORDS: titanium nickelide; kryoregeneration; osteochondropathy; the disease Legge-Calve-Perthes.

Проблема лечения заболеваний опорно-двигательного аппарата является одной из наиболее актуальных в современной науке. Главным фокусом для отечественной регенеративной медицины становятся способы лечения дегенеративно-дистрофических заболеваний костно-суставной системы у детей [1-3]. Нарушение опороспособности при заболеваниях крупных суставов влечет за собой нарушение социальной адаптации и снижение качества жизни. Многие исследования имеют профилактичес-

кую направленность, они нацелены на предупреждение развития заболевания либо его осложнений. Ряд работ посвящен апробированию способов регенеративной медицины в экспериментальных условиях с дальнейшим применением разработанных методик лечения дегенеративно-дистрофических заболеваний костно-суставной системы у детей в условиях стационара [3, 4].

К передовому методу регенеративной медицины относят криотехнологии [1, 4, 5]. Как правило, воздействие ультранизкой температуры на биологическую ткань в современной хирургии ассоциируется с её последующим разрушением [1]. Однако при условии постепенного отведения тепла или кратковременной экспозиции хладагента существует возможность использования другого свойства ультранизких тем-

Корреспонденцию адресовать:

КУЖЕЛИВСКИЙ Иван Иванович,
636027 г. Томск, ул. Лебедева, д. 18, кв. 110.
Тел.: +7-962-778-87-02.
E-mail: kuzhel@rambler.ru

ператур — эффекта субдеструктивного криовоздействия с последующей регенерацией ткани. Идея использования субдеструктивного криовоздействия в рассматриваемом случае сфокусирована на лечении асептического некроза головки бедренной кости у детей (болезнь Легг-Кальве-Пертеса) путём туннелизации шейки бедренной кости с последующим криовоздействием на очаг остеонекроза в головке. Перед применением предлагаемого способа в клинике, как известно, необходимо осуществление экспериментальных испытаний на лабораторных животных.

Цель исследования — оценка эффективности субдеструктивного криовоздействия на очаг остеонекроза головки бедренной кости экспериментальной модели, максимально приближенной к болезни Легг-Кальве-Пертеса.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Исследование было проведено на 24 кроликах породы «шиншилла» обоего пола, начиная с четырёхмесячного возраста, массой тела 2700–3500 грамм, после изоляции в карантинном отделении в течение 15 дней. Животных содержали в клетках в виварии, 12 часов день, 12 часов ночь. Питание стандартное в условиях вивария. Операции проводились под общей анестезией в соответствии с этическими требованиями к экспериментальной работе.

Экспериментальные исследования проводились на базе лаборатории биологических моделей ФГБОУ ВО СибГМУ Минздрава России. Гистологические исследования осуществлялись на базе кафедры патологической анатомии ФГБОУ ВО СибГМУ Минздрава России и на базе лаборатории электронной микроскопии. Рентгенологические исследования осуществлялись на базе отделения ветеринарии ветеринарной клиники при сельскохозяйственной академии г. Томска.

Все эксперименты проведены с учетом требований Хельсинкской Декларации обращения с живот-

ными и в строгом соответствии с Международными этическими и научными стандартами качества планирования и проведения исследований на животных и ТПК 125-2008* (02040). Экспериментальные исследования выполнены с соблюдением требований приказа Минздрава СССР № 176 от 12.08.1977 г. Этическим комитетом ФГБОУ ВО СибГМУ Минздрава России проведение научно-исследовательской работы по протоколу «Хирургическое лечение диспластических заболеваний у детей с использованием криотехнологий, имплантов никелида титана и методов ранней артропластики» (экспериментальная часть) было одобрено с заключением о соответствии запланированных экспериментальных исследований этическим нормам и регламентирующим правилам (регистрационный № 4669/1 от 21.03.2016 г.).

Животным после экспериментального выявления наиболее оптимальной криорегенеративной экспозиции хладагента [6] проведен ряд оперативных вмешательств на фоне АНГБК по туннелизации и криовоздействию на очаг остеонекроза для оптимизации остеорепаративных процессов костной ткани у животных группы № 1 (основная, $n = 8$) и туннелизация без криовоздействия у 8 животных группы № 2 (сравнения, $n = 8$). Группу № 3 (контрольную) составили 8 животных с АНГБК, им оперативные вмешательства не проводились.

Гистоморфологические исследования (электронная и световая микроскопия) проводились без выведения животных из эксперимента в различные сроки после операции с целью изучения активности регенеративных изменений костной структуры участка некроза головки бедренной кости, полученного в эксперименте, после туннелизации с криовоздействием и без такового. Поскольку результаты статистической обработки результатов гистологических исследований специфичны и актуальны для узких специалистов-морфологов и гистологов, авторы сочли целесообразным привести экспериментальный пример двух животных — основной группы и группы сравнения.

Сведения об авторах:

СЛИЗОВСКИЙ Григорий Владимирович, доктор мед. наук, доцент, зав/ кафедрой детских хирургических болезней, ФГБОУ ВО СибГМУ Минздрава России, г. Томск, Россия.

КУЖЕЛИВСКИЙ Иван Иванович, канд. мед. наук, доцент, доцент кафедры детских хирургических болезней, ФГБОУ ВО СибГМУ Минздрава России, г. Томск, Россия. E-mail: kuzhel@rambler.ru

ШИКУНОВА Яна Владимировна, канд. мед. наук, ассистент, кафедра детских хирургических болезней, ФГБОУ ВО СибГМУ Минздрава России, г. Томск, Россия.

СИТКО Леонид Александрович, засл. врач РФ, доктор мед. наук, профессор, кафедра детской хирургии, ФГБОУ ВО ОмГМУ Минздрава России, г. Омск, Россия.

СИГАРЕВА Юлия Андреевна, студентка 5 курса лечебного факультета, ФГБОУ ВО СибГМУ Минздрава России, г. Томск, Россия.

Information about authors:

SLIZOVSKIY Grigoriy Vladimirovich, candidate of medical sciences, head of the chair of paediatric surgical diseases, Siberian State Medical University, Tomsk, Russia.

KUZHELIVSKIY Ivan Ivanovich, candidate of medical sciences, docent, chair of paediatric surgical diseases, Siberian State Medical University, Tomsk, Russia. E-mail: kuzhel@rambler.ru

SHIKUNOVA Yana Vladimirovna, candidate of medical sciences, assistant, chair of paediatric surgical diseases, Siberian State Medical University, Tomsk, Russia.

SITKO Leonid Aleksandrovich, doctor of medical sciences, professor, chair of children surgery diseases, Omsk State Medical University, Omsk, Russia.

SIGAREVA Julia Andreevna, 5th year student of the medical faculty, Siberian State Medical University, Tomsk, Russia.

Экспериментальный пример

В условиях операционной под общей анестезией 0,5 мл рометара выбрито операционное поле. После внутривенного введения 0,2 мл калипсола проведен прямой разрез шкуры животного в проекции большого вертела правой бедренной кости длиной до 4 см. После разреза шкуры осуществлён доступ к большому вертелу бедренной кости. Далее произведена туннелизация шейки бедренной кости с использованием электрической дрели и сверла диаметром 3 мм. После доступа к большому вертелу и осуществления туннелизации в отверстие помещен проводник хладагента с наконечником-кондуктором из пористого никелида [7]. Наконечник имеет внутренний шаг резьбы 1,5 мм и навинчивается на универсальный медицинский криохирургический аппарат «Ледок». Проведено криохирургическое воздействие в субдеструктивной дозировке хладагента в количестве 3 сек. На третьей секунде субдеструктивного криовоздействия рана наполнилась паром от хладагента. Проводник удален из туннеля. Наличие пара от хладагента явилось дополнительным критерием достаточного субдеструктивного отведения тепла, поскольку совпало с требуемой экспозицией хладагента. После криовоздействия проведен контроль гемостаза в ране. Визуально в наружном отверстии туннеля отмечается кровяной сгусток. Остановка кровотечения и появление кровяного сгустка объясняют гемостатическое свойство ультранизких температур. Рана ушита послойно. Шов обработан антисептиком. Внутримышечно поставлен антибиотик (цефурабол) 0,3 мг однократно.

Все оперированные животные вышли из наркоза без осложнений, отпаивание и уход стандартный для послеоперационного животного. На 10-е сутки проведен забор регенерата у животных с проведенной туннелизацией и у животных, которым туннелизация была дополнена субдеструктивным криовоздействием. Всем животным проведено рентгенологическое исследование тазобедренных суставов в прямой проекции. В послеоперационном периоде самочувствие животных было удовлетворительным. Раза зажила вторичным натяжением. Животным группы сравнения проведены аналогичные оперативные вмешательства без криовоздействия на туннель в шейке бедренной кости.

РЕЗУЛЬТАТЫ

На 10-е сутки после проведенных оперативных вмешательств интраоперационно под наркозом был иссечен сформировавшийся регенерат в области туннеля проксимального отдела бедренной кости. Визуально определялись светлые плотно-эластичные белесоватые наслоения, внешне напоминающие соединительную ткань. Перед иссечением криорегенерата животному было проведено обзорная рентгенография

Рисунок 1
Обзорная рентгенография тазобедренных суставов экспериментального животного на десятые сутки после хирургического лечения путём криовоздействия 3 секунды

Figure 1
Overview of the radiography of the hip joints of the experimental animal on the tenth day after surgical treatment by cryoapplication 3 second



тазобедренных суставов (рис. 1). Однако в условиях эксперимента на животных малых размеров рентгенографические методы исследования малоинформативны и низкодоказуемы, поэтому наиболее предпочтительными являются микроскопические способы доказательства эффективности предложенной методики.

Далее проведен забор криорегенерата с использованием глазного скальпеля Optimum и микроложечки Фолькмана из области туннеля шейки бедренной кости для проведения морфологических исследований (световая и электронная микроскопия). Помимо забора криорегенерата, был произведен забор материала из туннеля шейки бедренной кости животных группы сравнения, не подвергшихся дополнительно криовоздействию.

Гистоморфологическое исследование регенерата группы сравнения демонстрирует обычное образование первичной костной мозоли через развитие хрящевой и соединительной ткани.

Далее представлены микроскопические исследования зоны криорегенерата в условиях модели АНГБК. Наиболее информативная картина неоостеогенеза, демонстрирующая активную кальцификацию регенерата и типичные признаки активного неоостеогенеза, представлена на 60-кратном и электронном микроскопическом увеличении.

Световая микроскопия криорегенерата при 60-кратном увеличении с трёхсекундной экспозицией хладагента демонстрирует интенсивную кальцинацию регенерата в условиях АНГБК. Микроскопическая картина схожа с трёхсекундной экспозицией на фоне пато-

Информация о финансировании и конфликте интересов

Исследование не имело спонсорской поддержки.

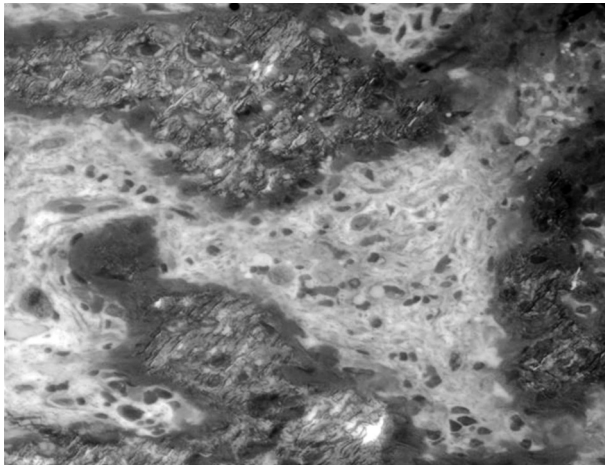
Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Рисунок 2

Криорегенерат из туннеля после трехсекундного криовоздействия. Полутонкий срез. Окраска – толуидиновый синий. Увеличение $\times 60$

Figure 2

Cryoregenerate from the tunnel after a three-second cryoapplication. Semi-thin section. Staining with toluidine blue. Increase $\times 60$



логически не изменённой кости. Первичная костная мозоль состоит из волокнистой и ретикулофиброзной ткани. Регенерат представлен цепочками остеобластов (рис. 2).

Микроскопически на увеличении 400 выявлена выраженная пролиферация остеобластов и фибробластов, васкуляризация с формированием мелких сосудов капиллярного типа, а также инфильтрация единичными лимфоцитами (рис. 3).

При исследовании электронных микроскопических снимков на увеличении 2500 выявлено, что остеокласты характеризуются большим количеством включений в цитоплазме, что характеризует активную ре-

Рисунок 4

Туннелизация с криовоздействием 3 сек. Остеокласт (стрелка) с включениями в цитоплазме. Остеобласт. Электронная микрофотография. Увеличение $\times 2500$

Figure 4

Tunneling with cryoapplication 3 seconds. Osteoclast (under an arrow) with inclusions in the cytoplasm. Osteoblast. Electron micrography. Increase $\times 2500$

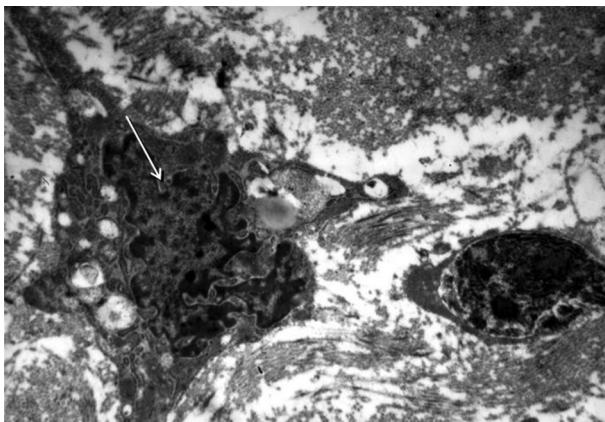
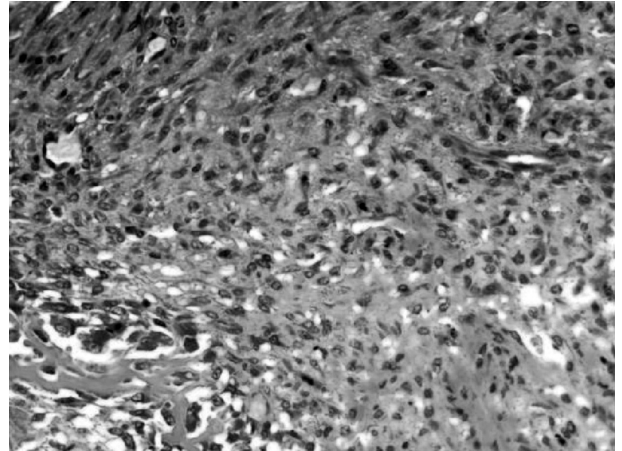


Рисунок 3

Выраженная пролиферация остеобластов, фибробластов, васкуляризация и инфильтрация единичными лимфоцитами в образце ткани после туннелизации подвергшейся криовоздействию на протяжении 3 секунд на фоне остеонекроза. Окраска гематоксилином и эозином. Увеличение $\times 400$

Figure 3

Expressed proliferation of osteoblasts, fibroblasts, vascularization and infiltration of single lymphocytes in a sample of tissue after tunneling undergoing cryoapplication for 3 seconds against osteonecrosis. Staining with hematoxylin and eosin. Increase $\times 400$



зорбию костной ткани. Отмечается наличие значительного количества остеобластов с цитоплазмой, богатой органеллами. Это свидетельствует о наличии активных процессов остеосинтеза, что является типичным для репарации костной ткани (рис. 4).

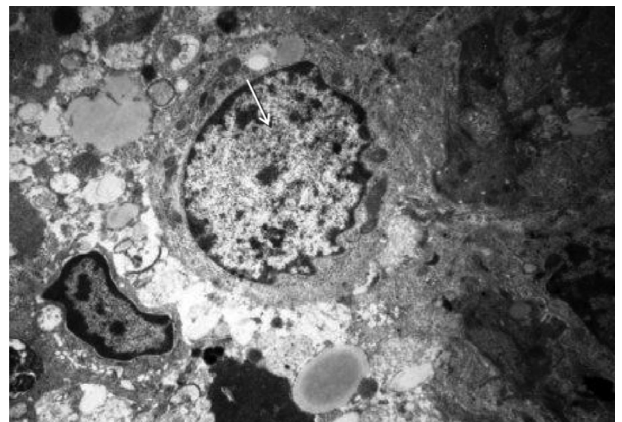
При исследовании электронных микроскопических снимков на увеличении 4500 также выявлены активные процессы регенерации. Остеобласты в большом количестве. Их цитоплазма содержит значитель-

Рисунок 5

Туннелизация с криовоздействием 3 секунды. Остеобласт (стрелка) с цитоплазмой, богатой органеллами. Увеличение $\times 4500$

Figure 5

Tunneling with cryoapplication 3 seconds. Osteoblast (under an arrow) with a cytoplasm containing lots of organelles. Increase $\times 4500$.



ное количество органелл, что свидетельствует о высокой синтетической активности. Остеоциты имеют неотличимое от нормального строение. Межклеточное вещество характеризуется наличием большого количества коллагеновых волокон. Определяется активное обызвествление костного матрикса (рис. 5).

ОБСУЖДЕНИЕ

Результаты гистоморфологических исследований при различном увеличении (световая, электронная микроскопия) показали активно протекающий процесс неоостеогенеза, что свидетельствует об эффективности методики 3-х секундной экспозиции хладагента для оптимизации остеогистогенеза в условиях экспериментальной модели АНГБК.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Проведенные экспериментальные исследования доказывают выраженный регенеративный эффект субдеструктивного криовоздействия на патологически измененную костную ткань с предложенной экспозицией 3 сек. Полученные результаты экспериментальных исследований позволяют применить предложенный разработанный способ криовоздействия на патологически измененную костную ткань при лечении асептического некроза головки бедренной кости у детей путём туннелизации шейки бедренной кости до патологически измененных очагов костной ткани и субдеструктивного криовоздействия с целью активизации репаративной регенерации в некротически измененной головке.

ЛИТЕРАТУРА /REFERENCES:

1. Krest'yashin IV, Razumovskiy AYU, Krest'yashin VM, Domarev AO, Slizovskiy GV, Kuzhelivskiy II. Modern technologies substituting outpatient for inpatient care in the work of the childrens centre of outpatient surgery, traumatology and orthopedics. *Siberian Medical Journal (Irkutsk)*. 2016; 146(7): 25-28. Russian (Крестьяшин И.В., Разумовский А.Ю., Крестьяшин В.М., Домарев А.О., Слизовский Г.В., Кужеливский И.И. Стационарзамещающие технологии как инструмент для успешной работы Детского центра амбулаторной ортопедии и хирургии //Сибирский медицинский журнал (Иркутск). 2016. Т. 146, № 7. С. 25-28.)
2. Sinyuk IV, Dudarev VA. Treatment of Perthes' disease by bone regeneration. *Mezhdunarodnyy zhurnal eksperimental'nogo obrazovaniya*. 2015; 5(5): 404-406. Russian (Синюк И.В., Дударев В.А. Лечение болезни Пертеса методом регенерации костной ткани //Международный журнал экспериментального образования. 2015. Т. 5, № 5. С. 404-406.)
3. Slizovskiy GV, Kuzhelivskiy II. State of the art of the treatment of bone pathology in children. *Bulletin of Siberian Medicine*. 2012; 11(2): 64-77 Russian (Слизовский Г.В., Кужеливский И.И. Современное состояние проблемы лечения костной патологии у детей //Бюллетень сибирской медицины. 2012. № 2. С. 64-77.)
4. Slizovskiy GV, Kuzhelivskiy II, Sitko LA. Current status of treatment for diseases of the osteoarticular system in children. *Mother and Baby in Kuzbass*. 2015; 63(4): 4-12. Russian (Слизовский Г.В., Кужеливский И.И., Ситко Л.А. Современное состояние проблемы лечения заболеваний костно-суставной системы у детей //Мать и Дитя в Кузбассе. 2015. Т. 63, № 4. С. 4-12.)
5. Slizovskiy GV, Kuzhelivskiy II, Sitko LA. Bone subdestructive kryoapplicaton in the experiment. *Vestnik eksperimental'noy i klinicheskoy khirurgii*. 2017; 10(1): 44-48. DOI: 10.18499/2070-478X-2017-10-1-44-48. Russian (Слизовский Г.В., Кужеливский И.И., Ситко Л.А. Субдеструктивное криовоздействие на костную ткань в эксперименте //Вестник экспериментальной и клинической хирургии. 2017. Т. 10, № 1. С. 44-48. DOI: 10.18499/2070-478X-2017-10-1-44-48.)
6. Slizovskiy GV, Maslikov VM, Gyunter VE, Titov MV, Kuznetsov EV, Kuzhelivskiy II. Surgical treatment of keeled chest in children using titanium nickelide materials. *Bulletin of Siberian Medicine*. 2011; 10(4): 161-165. Russian (Слизовский Г.В., Масликов В.М., Гюнтер В.Э., Титов М.В., Кузнецов Е.В., Кужеливский И.И. Хирургическое лечение килевидной деформации грудной клетки у детей с применением материалов из никелида титана //Бюллетень сибирской медицины. 2011. Т. 10, № 4. С. 161-165.)
7. Slizovskiy GV, Kuzhelivskiy II, Urazova OI. Device for surgical treatment of Perthes disease. Russian Federation patent RU 153023. 2015 Jun 27 Russian (Слизовский Г.В., Кужеливский И.И., Уразова О.И. Устройство для хирургического лечения болезни Пертеса. Патент РФ на полезную модель № 153023 от 27.06.2015 г.)



Статья поступила в редакцию 14.01.2018 г.

Захаров И.С., Мозес В.Г., Болотова С.Н., Демьянова Т.Н., Рыкова М.С., Васютинская Ю.В.

*Кемеровский государственный медицинский университет,
Областная клиническая больница скорой медицинской помощи им. М.А. Подгорбунского,
г. Кемерово, Россия*

БЕРЕМЕННОСТЬ В РУБЦЕ ПОСЛЕ КЕСАРЕВА СЕЧЕНИЯ – СЛЕДУЯ МЕЖДУНАРОДНОЙ КЛАССИФИКАЦИИ (СЛУЧАЙ ИЗ ПРАКТИКИ)

В статье представлен клинический случай орфанной патологии гестационного периода – эктопической беременности, локализованной в области рубца после перенесенного ранее кесарева сечения. Продемонстрирована сложность своевременной диагностики данного осложнения.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: эктопическая беременность в рубце после кесарева сечения;
клинический случай.

Zakharov I.S., Moses V.G., Bolotova S.N.,
Demyanova T.N., Rykova M.S., Vasyutinskaya U.V.
Kemerovo State Medical University,
Regional Clinical Hospital ambulance, Kemerovo, Russia

**PREGNANCY IN THE RUBBLE AFTER CESAREAN SECTION –
FOLLOWING THE INTERNATIONAL CLASSIFICATION (CASE OF PRACTICE)**

The article presents a clinical case of a fairly rare pathology of the gestational period, an ectopic pregnancy localized in the scar area after a previous cesarean section. The complexity of timely diagnosis of this complication is demonstrated.

KEY WORDS: ectopic pregnancy in the rumen after cesarean section; clinical case.

Одной из проблем современного акушерства и гинекологии является увеличение частоты кесарева сечения, влекущее за собой возникновение отдалённых рисков [1], к которым относится, в том числе, эктопическая локализация плодного яйца.

Внематочная беременность продолжает оставаться опасным осложнением гестационного периода. По данным различных авторов, в структуре заболеваний и осложнений, с которыми женщины обращаются в гинекологическое отделение, эктопическая беременность составляет около 1 % [2, 3]. Наиболее распространённой формой эктопии плодного яйца является беременность, локализованная в ампулярном отделе маточной трубы (до 95 % всех случаев), к более редким формам относятся: яичниковая, брюшная, шеечная, интерстициальная, гетеротопическая [4-6]. Кроме того, в клинические рекомендации 2017 года, утверждённые Российским обществом акушеров-гинекологов и согласованные с Минздравом России, в анатомическую классификацию внематочной беременности была включена беременность в рубце после кесарева сечения [7].

О частоте эктопической беременности в рубце после кесарева сечения судить сложно, так как данный вид патологического прикрепления плодного яйца встречается достаточно редко, и в литературе в основном представлены публикации в виде описания клинических случаев [8, 9]. По некоторым данным, частота беременностей в области рубца составляет 1 случай на 2000-2500 операций кесарева сечения [10]. Другие авторы приводят данные в 0,15 % от общего числа женщин, у которых были оперативные роды путём кесарева сечения [11].

В связи с тем, что публикации, касающиеся заявленной в названии данной статьи темы немногочисленны, ниже представлен клинический случай течения беременности, локализованной в рубце после кесарева сечения.

Клинический случай

Беременная К., 33 лет, 26 сентября 2017 г. в 17⁵⁵ обратилась в ГАУЗ КО «Областная клиническая больница скорой медицинской помощи им. М.А. Подгорбунского» с жалобами на боли внизу живота. Из анамнеза выяснено, что 20 августа 2017 г. были менструалоподобные выделения, при этом уровень ХГЧ соответствовал 199 МЕ/л. В связи с подозрением на внематочную беременность была проведена диагностическая лапароскопия, на основании которой данных за эктопическое расположение плодного яйца не выявлено. Сделано заключение о нарушении менструального цикла.

Корреспонденцию адресовать:

ЗАХАРОВ Игорь Сергеевич,
650056, г. Кемерово, ул. Ворошилова, д. 22а,
ФГБОУ ВО КемГМУ Минздрава России.
Тел.: 8 (3842) 46-51-62.
E-mail: isza@mail.ru

Сведения об авторах:

ЗАХАРОВ Игорь Сергеевич, доктор мед. наук, профессор, кафедра акушерства и гинекологии № 1, ФГБОУ ВО КемГМУ Минздрава России, г. Кемерово, Россия. E-mail: isza@mail.ru

МОЗЕС Вадим Гельевич, доктор мед. наук, профессор, зав. кафедрой акушерства и гинекологии № 1, ФГБОУ ВО КемГМУ Минздрава России, г. Кемерово, Россия.

БОЛОТОВА Светлана Николаевна, врач, отделение гинекологии, ГАУЗ КО ОКБСМП им. М.А. Подгорбунского, г. Кемерово, Россия.

ДЕМЬЯНОВА Тамара Николаевна, зав. отделением гинекологии, ГАУЗ КО ОКБСМП им. М.А. Подгорбунского, г. Кемерово, Россия.

РЫКОВА Марина Сергеевна, врач, отделение гинекологии, ГАУЗ КО ОКБСМП им. М.А. Подгорбунского, г. Кемерово, Россия.

ВАСЮТИНСКАЯ Юлия Валерьевна, зам. главного врача по акушерско-гинекологической помощи, ГАУЗ КО ОКБСМП им. М.А. Подгорбунского, г. Кемерово, Россия.

Information about authors:

ZAKHAROV Igor Sergeevich, doctor of medical sciences, professor, obstetrics and gynecology department N 1, Kemerovo State Medical University, Kemerovo, Russia. E-mail: isza@mail.ru

MOSES Vadim Gelyevich, doctor of medical sciences, head of obstetrics and gynecology department N 1, Kemerovo State Medical University, Kemerovo, Russia.

BOLOTOVA Svetlana Nikolaevna, doctor, gynecology department, Regional Clinical Emergency Hospital, Kemerovo, Russia.

DEMYANOVA Tamara Nikolaevna, head of the department of gynecology, Regional Clinical Emergency Hospital, Kemerovo, Russia.

RYKOVA Marina Sergeevna, doctor, gynecology department, Regional Clinical Emergency Hospital, Kemerovo, Russia.

VASYUTINSKAYA Yulia Valerievna, deputy chief physician at the obstetric care, Regional Clinical Emergency Hospital, Kemerovo, Russia.

С 25 сентября 2017 г. стали беспокоить боли внизу живота, уровень ХГЧ — 439 МЕ/л.

Из анамнеза жизни: женщина имеет пролапс митрального клапана I ст., страдает синдромом Вольфа-Паркинсона-Уайта. В связи с этим, в 2010 г. проводилось оперативное лечение. Также в анамнезе присутствует синдром Жильбера.

Из акушерско-гинекологического анамнеза: менструации с 13 лет, установились сразу, регулярные, по 5 дней, через 28 дней, скудные, безболезненные.

Паритет: пациентке в течение жизни проведен 1 медицинский аборт, было 5 самопроизвольных выкидышей. В 2008 г. — срочные роды путём операции кесарева сечения в связи с миопией высокой степени.

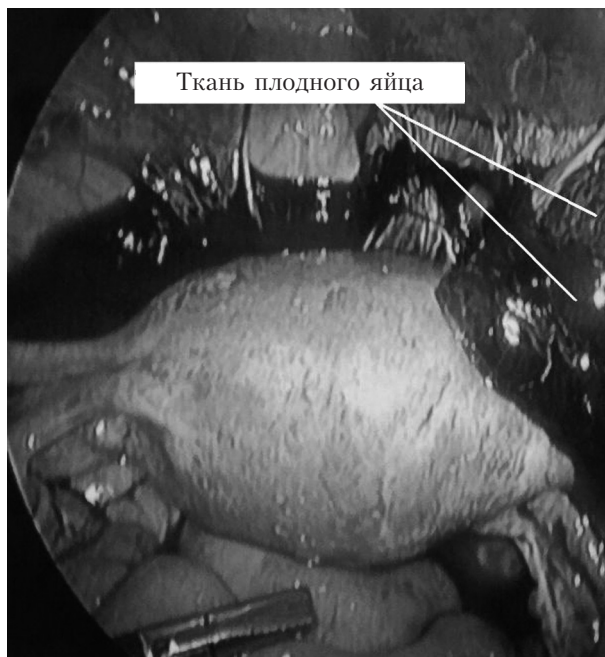
При поступлении в стационар общее состояние удовлетворительное, кожные покровы бледно-розовой окраски. Показатели гемодинамики (пульс, артериальное давление) в пределах нормы. Живот при пальпации мягкий, безболезненный.

При бимануальном осмотре тело матки нормальных размеров, подвижное, безболезненное при пальпации, тракционные движения за шейку матки болезненные. Придатки с обеих сторон не пальпировались, безболезненные. Своды свободные. Выделения без особенностей.

По данным ультразвукового исследования, проведенного 26 сентября 2017 г. в 18¹⁵, матка имела нормальные размеры, полость не расширена, не деформирована, справа от матки визуализировалось округлое анэхогенное образование с чёткими ровными контурами диаметром до 10 мм; небольшое количество свободной жидкости в заднем своде.

В связи с подозрением на наличие эктопической беременности в экстренном порядке проведена диагностическая лапароскопия, во время которой в брюшной полости была обнаружена тёмная кровь со сгустками; матка нормальных размеров; мочевого пузыря был подтянут и подпаян к передней поверхности матки (вследствие перенесенного кесарева сечения). В нижней трети передней стенки матки, ближе к правому ребру — плоскостные спайки, между которыми сгустки крови. После разведения спаек и эвакуации сгустков стала визуализироваться ткань, похожая на хорион, исходящая из дефекта в области рубца (рис.). Яичники с обеих сторон нормальных размеров, визуально не изменены. Обе маточные трубы нормальных размеров, несколько извиты, ампулярные отделы свободные, отделяемого не было. При панорамном осмотре органы брюшной полости визуально не изменены. Других источников кровотечения не выявлено. На основании полученной интраоперационной информации принято решение о лапаротомии — в асептических условиях брюшная полость вскрыта разрезом по Пфанненштилю с иссечением

Рисунок
Внематочная беременность, локализованная
в области рубца после кесарева сечения
Figure
Ectopic pregnancy localized
in the scar area after cesarean delivery



старого рубца. Спайки в пузырно-маточном пространстве рассечены, вскрыта пузырно-маточная складка справа до 5 см, под серозным слоем располагалось плодное яйцо, имело место частичная инвазия в миометрий. Ткань плодного яйца была вылущена, края миометрия иссечены, матка ушита двурядным швом.

При выполнении патолого-гистологического исследования выявлены элементы плодного яйца, что явилось подтверждением эктопической беременности.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Приведенный клинический случай эктопического расположения беременности в рубце после операции кесарева сечения интересен как с научной, так и практической точки зрения. Ключевую роль в патогенезе данного осложнения гестации сыграла изменённая ткань матки, где и произошла имплантация.

Учитывая тенденцию к увеличению частоты оперативного родоразрешения путём кесарева сечения, существует вероятность перехода эктопической беременности в рубце из разряда орфанных в категорию более частых патологий.

ЛИТЕРАТУРА/ REFERENCES:

1. Caesarean section. Indications, methods of anesthesia, surgical technique, antibiotic prophylaxis, maintenance of the postoperative period: Clinical recommendations (protocol of treatment). Approved by the Russian Society of Obstetricians and Gynecologists and coordinated with the Ministry of Health of Russia on May 6, 2014 No. 15-4/10/2-3190. 44 p. Russian (Кесарево сечение. Показания, методы обезболивания, хирургическая техника, антибиотикопрофилактика, ведение послеоперационного периода: Клинические рекомендации (про-

- токол лечения). Утверждены Российским обществом акушеров-гинекологов и согласованы с Минздравом России от 6 мая 2014 г. N 15-4/10/2-3190. 44 с.)
2. Strizhakov AN, Davydov AI, Shahlamova MN, Belotserkovtseva LD Ectopic pregnancy. M.: Medicine, 2001. 215 p. Russian (Стрижаков А.Н., Давыдов А.И., Шахламова М.Н., Белоцерковцева Л.Д. Внематочная беременность. М.: Медицина, 2001. 215 с.)
 3. Guriev TD, Sidorova IS Ectopic pregnancy. M.: Practical Medicine, 2007. 96 p. Russian (Гуриев Т.Д., Сидорова И.С. Внематочная беременность. М.: Практическая медицина, 2007. 96 с.)
 4. Strizhakov AN, Davydov AI, Shahlamova MN, Belotserkovtseva LD Ectopic pregnancy. M.: Medicine, 2001. 215 p. Russian (Стрижаков А.Н., Давыдов А.И., Шахламова М.Н., Белоцерковцева Л.Д. Внематочная беременность. – М.: Медицина, 2001. 215 с.)
 5. Nachkuruzov SG. Ultrasound diagnosis of ectopic pregnancy. M.: MEDpress-Inform, 2009. 448 p. Russian (Хачкурузов С.Г. Ультразвуковая диагностика внематочной беременности. М.: МЕДпресс-информ, 2009. 448 с.)
 6. Fetischeva LE, Zakharov IS, Ushakova GA, Moses VG, Demyanova TN, Vasyutinskaya JuV, Petrich LN. Interstitial pregnancy – difficult diagnosis. Mother and Baby in Kuzbass. 2017; 2: 55-58. Russian (Фетищева Л.Е., Захаров И.С., Ушакова Г.А., Мозес В.Г., Демьянова Т.Н., Васютинская Ю.В., Петрич Л.Н. Интерстициальная беременность – трудности диагностики //Мать и Дитя в Кузбассе. 2017. № 2. С. 55-58.)
 7. Ectopic (ectopic) pregnancy: Clinical recommendations (protocol of treatment). Approved by the Russian Society of Obstetricians and Gynecologists, the Society of Obstetric Anesthesiologists and Resuscitators and coordinated with the Ministry of Health of Russia of July 6, 2017 No. 15-4/10/2-729. 35 p. Russian (Внематочная (эктопическая) беременность: Клинические рекомендации (протокол лечения). Утверждены Российским обществом акушеров-гинекологов и согласованы с Минздравом России от 06.07.2017 г. № 15-4/10/2-729. 35 с.)
 8. He F, Li JQ, Tang XL, Lin Y, Su CH, Chen DJ. Expectant management of 11 cases of cesarean scar pregnancy. Zhonghua Fu Chan Ke Za Zhi. 2017; 52(9): 594-599.
 9. Caserta NMG, Bacha AM, Grassiotto OR. Cesarean scar ectopic pregnancy: invasion of the bladder wall detected by magnetic resonance imaging. Radiol Bras. 2017; 50(3):197-198.
 10. Makukhina TB, Pomortsev AV. Peculiarities of ultrasound diagnostics and treatment tactics in patients with cesarean scar pregnancy. Russian electronic journal of radiology. 2012; 2(3): 95-99. Russian (Макухина Т.Б., Поморцев А.В. Особенности ультразвуковой диагностики и лечебной тактики при ведении пациенток с беременностью в рубце после кесарева сечения //Российский электронный журнал лучевой диагностики. 2012. Т. 2, № 3. С. 95-99.)
 11. Seow K-M, Huang L-W, Lin Y-H. Cesarean scar pregnancy: issues in management. Ultrasound Obstet Gynecol. 2004; 23(3): 247-253.





**Кемеровская областная научная медицинская библиотека
представляет новые книги и статьи,
поступившие в фонд библиотеки, по теме:
"АКУШЕРСТВО И ГИНЕКОЛОГИЯ. ПЕДИАТРИЯ"**

1. Болезни желудка и двенадцатиперстной кишки у детей /под ред.: С.В. Бельмера, А.Ю. Разумовского, А.И. Хавкина. – Москва: МЕДПРАКТИКА-М, 2017. – 536 с. (Шифр 616.33- 053.2 Б 79).
2. Буланов, М.Н. Ультразвуковая диагностика заболеваний шейки матки: руководство для врачей /М. Н. Буланов. – Москва: Видар, 2017. – 304 с.: ил. (Шифр 618.146-073.432.1 Б-90)
3. Вольфф, Михель фон. Гинекологическая эндокринология и репродуктивная медицина: пер. с нем. /М. фон Вольфф, П. Шутте; под ред. Е.Н. Андреевой. – Москва: МЕДпресс-информ, 2017. – 512 с.: ил. (Шифр 618.1/2:616.43 В-72)
4. Гемолитическая болезнь плода и новорожденного при резус-конфликте (этиология, патогенез, профилактика и лечение. Многоцентровое исследование). – [б. м.]: Информ-навигатор, 2017. – 240 с. (Шифр 618.33-06 Г 33)
5. Грипп у детей в современных условиях: (методические рекомендации для врачей всех специальностей) /В.Н. Тимченко [и др.]. – Санкт-Петербург: СпецЛит, 2017. – 54 с. (Шифр 616.921.5-053.2 Г 85)
6. Детская онкология: клинические рекомендации по лечению пациентов с солидными опухолями /под ред.: М.Ю. Рыкова, В.Г. Полякова. – Москва: ГЭОТАР-Медиа, 2017. – 368 с. (Шифр 616-006-053.2 Д 38)
7. Диагностика и лечение заболеваний шейки матки. Современные возможности, анализ ошибок: учебное пособие /И.А. Кузнецова [и др.]; под ред. Л.В. Боровковой. – Нижний Новгород: НижГМА, 2017. – 60 с. (Шифр 618.146 Д 44)
8. Доброхотова, Ю.Э. Синдром постгистерэктомии: диагностика и лечение /Ю.Э. Доброхотова, И.Ю. Ильина. – Москва: ГЭОТАР-Медиа, 2017. – 208 с. (Шифр 618.14-089.87 Д-56)
9. Кильдиярова, Р.Р. Физикальное обследование ребенка: учебное пособие для студентов /Р.Р. Кильдиярова, Ю.Ф. Лобанов, Т.И. Легонькова. – 2-е изд., испр. и доп. – Москва: ГЭОТАР-Медиа, 2018. – 264 с.: ил. (Шифр 616-053.2-071(075 К 39)
10. Коган, И.Ю. Протоколы стимуляции яичников в циклах ЭКО: руководство для врачей /И.Ю. Коган, А.М. Гзгзян, Е.А. Лесик. – Москва: ГЭОТАР-Медиа, 2017. – 128 с.: ил. (Шифр 618.11-085.357 К 57)
11. Мини-инвазивная гинекологическая хирургия /под ред. О. Истре; пер. с англ. под ред.: В.Е. Радзинского, А.О. Духина. – Москва: ГЭОТАР-Медиа, 2017. – 288 с. (Шифр 618.1-089 М-61)
12. Мицкевич, В.А. Ортопедия первых шагов /В.А. Мицкевич. – Москва: Лаборатория знаний, 2017. – 359 с., ил. (Шифр 617.3-053.2 М 70)
13. Назаренко, Т.А. Эндокринные факторы женского и мужского бесплодия. Принципы гормонального лечения /Т.А. Назаренко. – Москва: МИА, 2017. – 132 с. (Шифр 618.177 Н+-19)
14. Национальная программа по оптимизации обеспеченности витаминами и минеральными веществами детей России (и использованию витаминных и витаминно-минеральных комплексов и обогащенных продуктов в педиатрической практике. – Москва: ПедиатрЪ, 2017. – 152 с. (Шифр 613.22 Н 35)
15. Непроходимость желудочно-кишечного тракта у детей: национальное руководство /под ред.: Ю.А. Козлова, В.В. Подкаменева, В.А. Новожилова. – Москва: ГЭОТАР-Медиа, 2017. – 752 с.: ил. (Шифр 616.34-007.272-05 Н 53)
16. Озолиня, Л.А. Влияние различных факторов на плод /Л.А. Озолиня, И.В. Бахарева, А.В. Тягунова. – Москва: ГЭОТАР-Медиа, 2017. – 224 с. (Шифр 618.33-02 О-47)
17. Онкопластическая хирургия молочной железы /под ред. А.Д. Каприна, А.Д. Зикиряходжаева. – Москва: ГЭОТАР-Медиа, 2017. – 312 с. (Шифр 618.19-006-089.84 О-58)
18. Первичная медико-санитарная помощь детям (ранний возраст): учебное пособие /Н.В. Иванова [и др.]. – Москва: ГЭОТАР-Медиа, 2018. – 240 с.: ил. (Шифр 614.253.52 П 26)
19. Привычное невынашивание беременности: причины, версии и контрарверсии, лечение /под ред. Г.Дж.А. Карпа; пер. с англ. под ред. В.Е. Радзинского. – Москва: ГЭОТАР-Медиа, 2017. – 592 с. (Шифр 618.39-07/.08 П 75)
20. Пушкар, Д.Ю. Ошибки и осложнения в урогинекологии /Д.Ю. Пушкар, Г.Р. Касян. – Москва: ГЭОТАР-Медиа, 2017. – 384 с. (Шифр 616.6-06-089 П-91)
21. Радзинский, В.Е. Акушерская агрессия, v.2.0 /В.Е. Радзинский. – Москва: StatusPraesens, 2017. – 872 с. (Шифр 618.2 Р 15)
22. Самсыгина, Г.А. Пневмонии у детей /Г.А. Самсыгина. – Москва: ГЭОТАР-Медиа, 2018. – 176 с. – (Библиотека врача-специалиста. Педиатрия). (Шифр 616.24-002-053.2 С 17)
23. Сингер, А. Предраковые заболевания шейки матки, влагалища, вульвы: диагностика и лечение /А. Сингер, А. Хан; пер. с англ. под ред. С.И. Роговской. – Москва: ГЭОТАР-Медиа, 2017. – 312 с. (Шифр 618.146-007.1 С-38)
24. Снетков, А.И. Диагностика и лечение доброкачественных опухолей и опухолеподобных заболеваний костей у детей /А.И. Снетков, С.Ю. Батраков, А.К. Морозов; под ред. С.П. Миронова. – Москва: ГЭОТАР-Медиа, 2017. – 352 с. (Шифр 616.71-006.5-053. С 53)
25. Стрелков, Н.С. Гематогенный остеомиелит у детей /Н.С. Стрелков, С.В. Фазин. – Москва: ГЭОТАР-Медиа, 2018. – 160 с. (Шифр 616.71-018.46 С 84)
26. Ультразвуковая диагностика в репродуктивной медицине. Достижения в обследовании и лечении бесплодия и вспомогательных репродуктивных технологиях /под ред. Л.А. Штадмауэр, А.Тур-Каспа; пер. с англ. под ред. А.И. Гуса. – Москва: ГЭОТАР-Медиа, 2017. – 488 с. (Шифр 618.177-073.432.1 У-51)
27. Ультразвуковое мультипараметрическое исследование молочных желез /А.Н. Сенча [и др.]. – Москва: ГЭОТАР-Медиа, 2017. – 360 с.: ил. (Шифр 618.19-073.43 У-51)
28. Хачкуров, С.Г. Ультразвуковая диагностика внематочной беременности /С.Г. Хачкуров. – 3-е изд. – Москва: МЕДпресс-информ, 2017. – 448 с. (Шифр 618.31-073.432.19 Х-29)
29. Хачкуров, С.Г. Ультразвуковое исследование при беременности раннего срока /С.Г. Хачкуров. – 7-е изд. – Москва: МЕДпресс-информ, 2017. – 248 с. (Шифр 618.2-073.432.19 Х-29)
30. Хомбург, Р. Стимуляция яичников: практическое руководство /Р. Хомбург; ред. И.Ю. Коган. – Москва: ГЭОТАР-Медиа, 2017. – 288 с.: ил. (Шифр 618.11-008.61 Х-76)
31. Цервикальная цитология по системе Бетесда: терминология, критерии и пояснения /под ред. Р. Найяр, Д. Уилбур; пер. Н.Ю. Полонская. – Москва: Практическая медицина, 2017. – 304 с.: ил. (Шифр 618.14-006.6-076.Ц-41)
32. Шамшева, О.В. Грипп и ОРВИ у детей /О.В. Шамшева. – Москва: ГЭОТАР-Медиа, 2017. – 112 с. (Шифр 616.921.5 Ш 19)
33. Эхография органов малого таза у женщин. Пограничные опухоли, рак и редкие опухоли яичников /В.Н. Демидов [и др.]. – Москва: БИНОМ, 2017. – 184 с. (Шифр 618.1-073.432.19 Э-95)

Выпуски экспресс-информации «Акушерство», «Гинекология», «Неонатология», «Педиатрия» за текущий и предыдущие годы выставлены на сайте Кемеровской областной научной медицинской библиотеки по адресу <http://www.medlib.kuzdrav.ru>

КЕМЕРОВСКАЯ ОБЛАСТНАЯ НАУЧНАЯ МЕДИЦИНСКАЯ БИБЛИОТЕКА

✉ 650066 г. Кемерово, пр. Октябрьский, 22;
☎ (8-3842) 52-19-91 (директор), 52-33-68 (информ.-библиогр. отд.);
Факс (8-3842) 52-19-91

e-mail: medlib@yandex.ru, infmedbib@mail.ru
<http://www.medlib.kuzdrav.ru>
☎ с 8-18; выходные дни - суббота, воскресенье.