

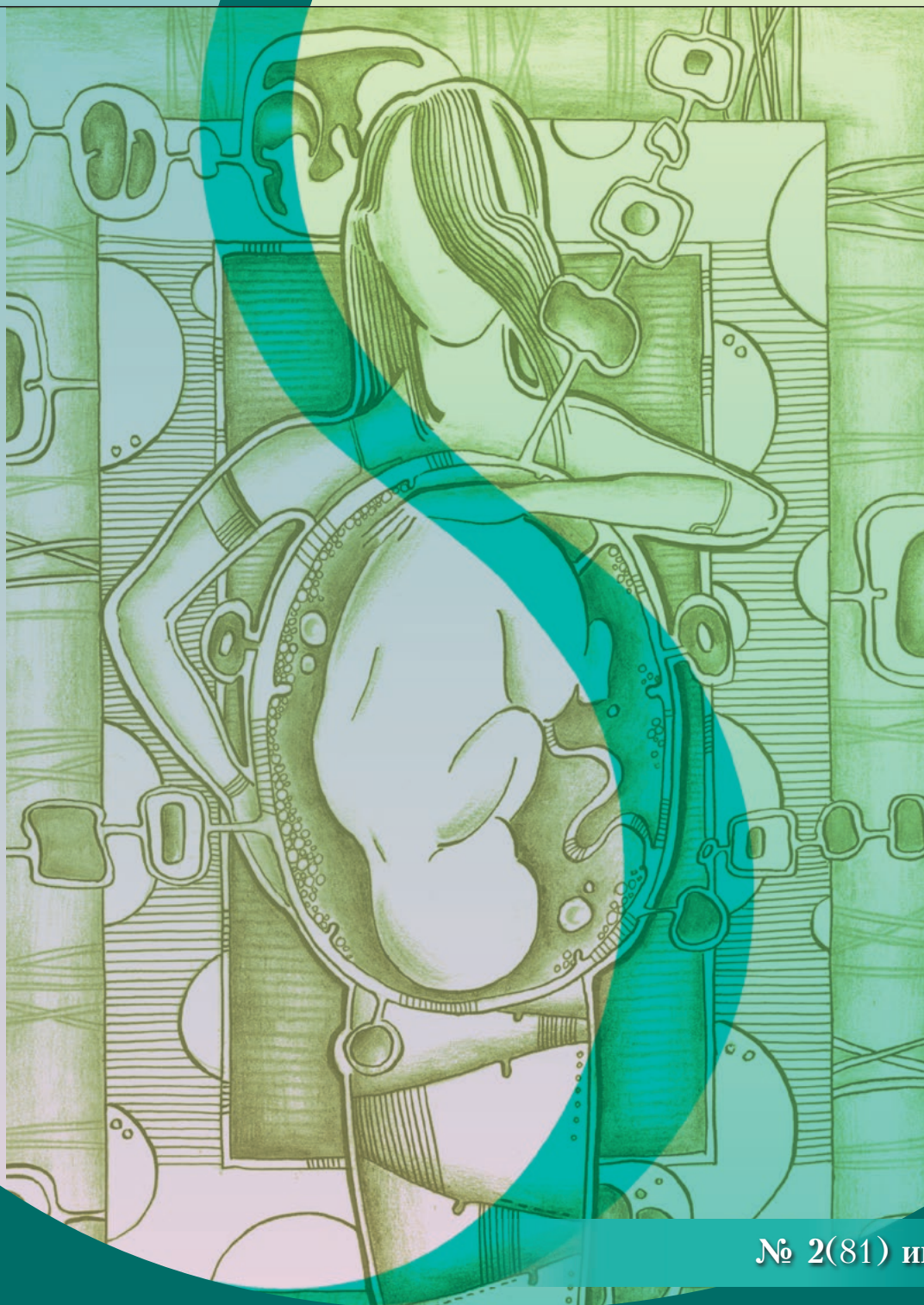
Рецензируемый научно-практический медицинский журнал



Мать и Дитя

в Кузбассе

Mother and Baby in Kuzbass



16+

№ 2(81) июнь 2020

Мать и Дитя

в Кузбассе

Рецензируемый научно-практический медицинский журнал
Основан в 2000 году

Главный редактор
Л.М. КАЗАКОВА

Учредитель и издатель:

Некоммерческое партнерство
«Издательский Дом «Медицина
и просвещение»

**Адрес учредителя, издателя
и редакции:**

650066, Россия, Кемеровская область,
г. Кемерово, пр. Октябрьский, 22
Тел: 8-905-969-68-63
E-mail: m-i-d@mail.ru
www.mednauki.ru

Директор:

А.А. Коваленко

Научный редактор:

Н.С. Черных

Макетирование:

И.А. Коваленко

Издание зарегистрировано
Федеральной службой по надзору
в сфере связи, информационных
технологий и массовых
коммуникаций (Роскомнадзор).

Регистрационный номер:

серия Эл № ФС77-73145
от 22 июня 2018 г.

Подписано в печать: 25.06.2020 г.

Дата выхода в свет: 30.06.2020 г.

Тираж: 50 экз.

Решением ВАК Министерства
образования и науки РФ журнал
«Мать и Дитя в Кузбассе» включен
в «Перечень рецензируемых
научных изданий, в которых
должны быть опубликованы
основные научные результаты
диссертаций на соискание ученой
степени кандидата наук,
на соискание ученой степени
доктора наук».

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ:

Артымук Н.В., д.м.н., проф. (Кемерово) – зам. главного редактора, Котович М.М., д.м.н., проф. (Новокузнецк), Манеров Ф.К., д.м.н., проф. (Новокузнецк), Перовощикова 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:

Баринев С.В., д.м.н., проф. (Омск), Белокрыницкая 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. (Красноярск), Дубровина С.О., д.м.н., проф. (Ростов-на-Дону), 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. (Москва), Игишева Л.Н., д.м.н., проф. (Кемерово), Казначеева Л.Ф., д.м.н., проф. (Новосибирск), Кравченко Е.Н., д.м.н., профессор (Омск), Кривцова Л.А., д.м.н., проф. (Омск), Леонтьева И.В., д.м.н., проф. (Москва), Ремнева О.В., д.м.н., проф. (Барнаул), Рычкова Л.В., д.м.н. (Иркутск), Санникова Н.Е., д.м.н., проф. (Екатеринбург), Скударнов 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), Цхай В.Б., д.м.н., проф. (Красноярск), Черная Н.Л., д.м.н., проф. (Ярославль), Шабалдин А.В., д.м.н. (Кемерово), Al-Jefout M., MD, PhD (Karak, Jordan), Lech M.M., MD, PhD (Warsaw, Poland).

Обязательные экземпляры журнала направляются
в ФГУП НТЦ «Информрегистр»
и в Президентскую библиотеку имени Б. Н. Ельцина

Публикуемые в журнале материалы входят в Российский Индекс научного цитирования РИНЦ, индексируются Реферативным журналом ВИНТИ РАН, а также международными библиографическими базами данных Ulrich's International Periodicals Directory, OCLC WorldCat, BASE, OpenAIRE, ResearchBib, Google Scholar, OpenArchives.

Полнотекстовые версии журнала размещены в электронных базах данных научной электронной библиотеки eLIBRARY.ru, электронно-библиотечной системы «Лань» и научной электронной библиотеки «КиберЛенинка».

ОГЛАВЛЕНИЕ:

ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ

Кравченко Е.Н., Куклина Л.В., Кривчик Г.В. ФАКТОРЫ РИСКА ФОРМИРОВАНИЯ ЗАДЕРЖКИ РОСТА ПЛОДА	4
Безнощенко Г.Б., Кравченко Е.Н., Цыганкова О.Ю., Кропмаер К.П., Кузьменко Е.В. ОПЕРИРОВАННЫЙ ОРГАН И РЕПРОДУКТИВНЫЕ ПРОБЛЕМЫ	10
Клинышкова Т.В., Миронова О.Н. СОВРЕМЕННЫЕ ПОДХОДЫ ПРИ CIN, АССОЦИИРОВАННЫХ С ВПЧ	15
Куклина Л.В., Кравченко Е.Н., Кривчик Г.В. РОЛЬ ИНФЕКЦИОННОГО ФАКТОРА В ФОРМИРОВАНИИ ЗАДЕРЖКИ РОСТА ПЛОДА И ИСХОДЫ ГЕСТАЦИИ	20
Кривчик Г.В., Кравченко Е.Н., Куклина Л.В., Коломбет Е.В. ПРЕГРАВИДАРНАЯ ПОДГОТОВКА ЖЕНЩИН ПОСЛЕ ПОЗДНЕГО ИНДУЦИРОВАННОГО АБОРТА ПРИ ВРОЖДЕННЫХ ПОРОКАХ РАЗВИТИЯ ПЛОДА	26
Цыганкова О.Ю., Кропмаер К.П., Кравченко Е.Н. ОПЫТ ПРИМЕНЕНИЯ АУТОПЛАЗМЫ, СОДЕРЖАЩЕЙ ТРОМБОЦИТЫ, В ЛЕЧЕНИИ СИНЕХИЙ ПОЛОСТИ МАТКИ	32
Григорьева Е.Ю., Ренге Л.В., Зорина В.Н., Власенко А.Е., Филимонов С.Н. НЕСЕЛЕКТИВНАЯ ПРОНИЦАЕМОСТЬ ПЛАЦЕНТАРНОГО БАРЬЕРА ПРИ ПРЕЖДЕВРЕМЕННОМ РАЗРЫВЕ ПЛОДНЫХ ОБОЛОЧЕК И ВНУТРИУТРОБНОЙ ИНФЕКЦИИ НОВОРОЖДЕННОГО	38
Сафарова Г.А., Игитова М.Б., Кореновский Ю.В., Поленок Е.Г. АНТИТЕЛА К БЕНЗО(А)ПИРЕНУ И СТЕРОИДНЫМ ГОРМОНАМ У ЖЕНЩИН С НЕРАЗВИВАЮЩЕЙСЯ БЕРЕМЕННОСТЬЮ	44

ЛЕКЦИИ

Игнатъева А.Г., Болгова И.В., Елгина С.И., Мозес В.Г., Рудаева Е.В. ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНАЯ ДИАГНОСТИКА ПРИЧИН ХРОНИЧЕСКОГО КАШЛЯ У ДЕТЕЙ	48
---	----

ОБЗОРЫ НАУЧНОЙ ЛИТЕРАТУРЫ

Петров Ю.А., Купина А.Д. ПРЕЭКЛАМПСИЯ И ЭКЛАМПСИЯ: ПЕРСПЕКТИВНЫЕ ВОЗМОЖНОСТИ ДИАГНОСТИКИ И ПРОФИЛАКТИКИ	54
Мищенко О.И., Марцияш А.А., Мозес К.Б., Мозес В.Г., Рудаева Е.В., Елгина С.И., Захаров И.С., Черных Н.С., Сашко А.А. СТРАТЕГИИ ЛЕЧЕНИЯ ГЕСТАЦИОННОГО САХАРНОГО ДИАБЕТА	61

СЛУЧАЙ ИЗ ПРАКТИКИ

Золоторевская О.С., Елгина С.И., Никулина Е.Н., Шибельгут Н.М., Беглова А.Ю., Мозес В.Г., Рудаева Е.В. КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ РАКА ШЕЙКИ МАТКИ ВО ВРЕМЯ БЕРЕМЕННОСТИ	68
Черняева В.И., Гончарова Н.Н., Новикова О.Н., Марочко Т.Ю., Зотова О.А., Шакирова Е.А., Сурина М.Н., Мозес В.Г., Карелина О.Б. ПОЛНЫЙ РАЗРЫВ МАТКИ ПО СТАРОМУ РУБЦУ ВО ВРЕМЯ БЕРЕМЕННОСТИ	72
Ушакова И.А., Шибельгут Н.М., Гнусарев И.А., Литовченко Е.В., Мозес В.Г., Рудаева Е.В., Елгина С.И. БЕРЕМЕННОСТЬ И РОДЫ У БОЛЬНОЙ СПИНАЛЬНОЙ МЫШЕЧНОЙ АТРОФИЕЙ (КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ)	77

* * *

Правила оформления научных статей, представляемых в журнал «Мать и Дитя в Кузбассе», размещены на сайте журнала по адресу <http://mednauki.ru/index.php/MD>

Интернет-адрес электронной версии журнала: <http://mednauki.ru/index.php/MD/issue/view/225>
Электронные версии статей размещены также на сайте Научной Электронной Библиотеки по адресу www.elibrary.ru и в электронном архиве библиотеки «Киберленинка» по адресу www.cyberleninka.ru

CONTENTS:

ORIGINAL ARTICLES

Kravchenko E.N., Kuklina L.V., Krivchik G.V. RISK FACTORS FOR FETAL GROWTH RETARDATION	4
Beznoshchenko G.B., Kravchenko E.N., Tsygankova O.Yu., Kropmaer K.P., Kuz'menko E.V. OPERATED ORGAN AND REPRODUCTIVE PROBLEMS	10
Klinyshkova T.V., Mironova O.N. CURRENT APPROACHES FOR HPV-ASSOCIATED CIN	15
Kuklina L.V., Kravchenko E.N., Krivchik G.V. THE ROLE OF THE INFECTIOUS FACTOR IN THE FORMATION OF FETAL GROWTH RETARDATION AND GESTATION OUTCOMES	20
Krivchik G.V., Kravchenko E.N., Kuklina L.V., Columbet E.V. PRECONCEPTION PREPARATION OF WOMEN AFTER LATE INDUCED ABORTION IN CONGENITAL MALFORMATIONS OF THE FETUS	26
Tsygankova O. Yu., Kropmaer K.P., Kravchenko E.N. EXPERIENCE OF USING AUTPLASMA CONTAINING PLATELETS IN THE TREATMENT OF SYNECHIA OF THE UTERINE CAVITY	32
Grigoryeva E.Yu., Renge L.V., Zorina V.N., Vlasenko A.E., Filimonov S.N. NON-SELECTIVE PERMEABILITY OF THE PLACENTAL BARRIER WITH PREMATURE RUPTURE OF THE MEMBRANES AND INTRAUTERINE INFECTION OF THE NEWBORN	38
Safarova G.A., Igitova M.B., Korenovsky Y.V., Polenok E.G. ANTIBODIES TO BENZO(A)PYRENE AND STEROID HORMONES IN WOMEN WITH NON-DEVELOPING PREGNANCY	44

LECTURES

Ignatieva A.G., Bolgova I.V., Elgina S.I., Mozes V.G., Rudaeva E.V. DIFFERENTIAL DIAGNOSIS OF THE CAUSES OF CHRONIC COUGH IN CHILDREN	48
--	----

REVIEWS OF SCIENTIFIC LITERATURE

Petrov Yu.A., Kupina A.D. PREECLAMPSIA AND ECLAMPSIA: PROSPECTS FOR DIAGNOSTICS AND PREVENTION	54
Mishchenko O.I., Marciyash A.A., Moses K.B., Moses V.G., Rudaeva E.V., Elgina S.I., Zakharov I.S., Chernykh N.S., Sashko A.A. GESTATIONAL DIABETES TREATMENT STRATEGIES	61

CASE HISTORY

Zolotorevskaya O.S., Elgina S.I., Nikulina E.N., Shibelgut N.M., Beglova A.Yu., Mozes V.G., Rudaeva E.V. CLINICAL CASE OF CERVICAL CANCER DURING PREGNANCY	68
Chernyaeva V.I., Goncharova N.N., Novikova O.N., Marochko T.Yu., Zotova O.A., Shakirova E.A., Surina M.N., Moses V.G., Karelina O.B. COMPLETE RUPTURE OF THE UTERUS ALONG THE PREVIOUS SCAR DURING PREGNANCY	72
Ushakova I.A., Shibelgut N.M., Gnusarev I.A., Litovchenko E.B., Mozes V.G., Rudaeva E.V., Elgina S.I. PREGNANCY AND CHILDBIRTH IN A PATIENT WITH SPINAL MUSCULAR ATROPHY (CLINICAL CASE)	77

* * *

Rules for the design of scientific articles submitted to the journal "Mother and Baby in Kuzbass",
posted on the journal website at <http://mednauki.ru/index.php/MD>

The electronic version of the journal is available at: <http://mednauki.ru/index.php/MD/issue/view/225>
Electronic versions of articles are also posted on the Scientific Electronic Library website www.elibrary.ru
and CyberLeninka Library website www.cyberleninka.ru

Кравченко Е.Н., Куклина Л.В., Кривчик Г.В.
Омский государственный медицинский университет,
БУЗОО Городской клинический перинатальный центр,
г. Омск, Россия

ФАКТОРЫ РИСКА ФОРМИРОВАНИЯ ЗАДЕРЖКИ РОСТА ПЛОДА

Цель исследования – определить основные факторы риска, влияющие на формирование задержки роста плода (ЗРП).

Материал и методы. Проведено ретроспективное когортное исследование 263 историй родов за 2019 г. на базе БУЗОО «Городской клинический перинатальный центр» г. Омска. Основную группу составили 148 женщин, родивших детей с установленным диагнозом ЗРП. Эта группа была поделена на 2 подгруппы: основную 1 – 82 женщины с доношенной беременностью; основную 2 – 66 беременных с преждевременными родами (ПР). Контрольную группу составили 115 женщин, срочные роды которых завершились рождением доношенного ребенка с нормальной массой тела.

Результаты. ЗРП чаще формируется у женщин с неблагоприятными социально-экономическими факторами (работающих на производстве, связанном с тяжелой физической нагрузкой, проживающих в некомфортной окружающей среде с вредными воздействиями, с низким экономическим статусом, испытывающих психоэмоциональный стресс, с привычными хроническими интоксикациями). Также ЗРП чаще выявлялась у беременных с отягощенным акушерским анамнезом (самопроизвольные выкидыши, преэклампсия, ПР, внутрипеченочный холестаз), с инфекционными заболеваниями (при доношенной беременности в 19,5 %, при ПР – в 21,2 %); сердечно-сосудистые заболевания чаще встречались у пациенток с ЗРП и ПР (39,4 %). В структуре гинекологических заболеваний в анамнезе у беременных с ЗРП лидировал бактериальный вагинит (при доношенной беременности 19,5 %, при ПР 27,3 %). На втором месте у женщин с ПР была миома матки.

Заключение. Среди осложнений беременности у женщин с ЗРП чаще диагностировались отеки и гипертензивные расстройства, угрожающий самопроизвольный выкидыш. В группе женщин с преждевременными родами лидировали плацентарные нарушения, ВУИ и гестационный сахарный диабет.

Ключевые слова: задержка роста плода

Kravchenko E.N., Kuklina L.V., Krivchik G.V.

Omsk State Medical University,
City Clinical Perinatal Center, Omsk, Russia

RISK FACTORS FOR FETAL GROWTH RETARDATION

The aim of the research. Identify the main risk factors affecting the formation of fetal growth retardation (FGR).

Material and methods. A retrospective cohort study of 263 birth histories for 2019 was conducted on the basis of the City Clinical Perinatal Center BUZOO in Omsk. The main group consisted of 148 women who gave birth to children with an established diagnosis of FGR. This group was divided into 2 subgroups: the main 1 – 82 women with full-term pregnancy; the main 2 – 66 pregnant women with preterm birth (PB). The control group consisted of 115 women whose urgent delivery ended in the birth of a full-term baby with normal body weight.

Results. FGR is more often formed in women with adverse socio-economic factors (working in industries associated with severe physical exertion, living in an uncomfortable environment with harmful effects, with a low economic status, experiencing psycho-emotional stress, and familiar chronic intoxications). Also, FGR was more often detected in pregnant women with a burdened obstetric history (spontaneous miscarriages, preeclampsia, PB, intrahepatic cholestasis), with infectious diseases (with full-term pregnancy in 19.5 %, with PB in 21.2 %); cardiovascular diseases were more common in patients with FGR and PB (39.4 %). In the structure of gynecological diseases in the history of pregnant women with FGR, bacterial vaginitis was in the lead (19.5 % in full-term pregnancy, 27.3 % in PB). In second place, women with PB had uterine fibroids.

Conclusion. Among the complications of pregnancy in women with FGR, edema and hypertensive disorders, which threatened spontaneous miscarriage, were more often diagnosed. In the group of women with preterm birth, placental disorders, congenital infection and gestational diabetes were leading.

Key words: fetal growth retardation

Задержка роста плода (ЗРП) является актуальной проблемой современного акушерства и занимает важное место в структуре причин перинатальной заболеваемости и смертности [1-4]. Частота ЗРП в различных странах варьирует и имеет обратную зависимость со сроком беременности, чаще

встречается в странах с ограниченными ресурсами, составляя 23 % в развивающихся странах [5]. В России этот синдром отмечается в 2,4-17 %. Репродуктивные потери и затраты на комплексное лечение детей с ЗРП причиняют значительный социальный и экономический ущерб [6].

Корреспонденцию адресовать:

КРАВЧЕНКО Елена Николаевна,
644099, г. Омск, ул. Ленина, д. 12,
ФГБОУ ВО ОмГМУ Минздрава России.
Тел: 8 (3812) 23-02-93, E-mail: kravchenko.en@mail.ru

Информация для цитирования:

Кравченко Е.Н., Куклина Л.В., Кривчик Г.В. Факторы риска формирования задержки роста плода // Мать и Дитя в Кузбассе. 2020. №2(81). С. 4-9.

DOI: 10.24411/2686-7338-2020-10014

ЗРП относят к «большим акушерским синдромам», в основе которых, считается, лежат патологическая плацентация и усиление тромботического потенциала [7-9]. При ЗРП повышается риск развития у новорожденного асфиксии, аспирации околоплодными водами, гипотермии, гипогликемии, желтухи, некротизирующего энтероколита, внутрижелудочковых кровоизлияний [10]. Согласно теории «фетального программирования», низкая масса при рождении рассматривается как фактор риска артериальной гипертензии, ишемической болезни сердца, ожирения, сахарного диабета 2-го типа, метаболического синдрома [11].

ЗРП имеет многофакторную природу, в связи с чем определение факторов риска является необходимым условием разработки эффективных программ её прогнозирования [12]. Одним из основных условий, обеспечивающих физиологическое течение беременности, является стабильность функционального состояния плацентарного комплекса, в состав которого входят плацента и плацентарная область матки. Так, были изучены морфологические изменения в плацентах пациенток с преэклампсией и плацентарной недостаточностью и выявлено преобладание истинно-патологических процессов (инфаркты, склероз стромы ворсин, сетчатые поля и др.) со снижением уровня компенсаторно-приспособительных реакций, затрудняющим рост плода и пролонгирование беременности [13].

Маркером прогрессирования плацентарной недостаточности является снижение венозного кровотока, наиболее выраженное при сочетании варикозного расширения вен нижних конечностей и малого таза [14]. Особое значение в развитии ЗРП имеют инфекции у беременной. В раннем фетальном периоде они формируют инфекционные фетопатии: ЗРП; формирование вторичной плацентарной недостаточности (на фоне плацентита); собственно инфекционные поражения плода, чаще генерализованные; формирование псевдопороков. Так, осложнения беременности, в том числе ЗРП, встречались в 15 раз чаще у женщин с бессимптомной бактериурией, лечение которой не проводилось [15].

Учитывая многофакторную природу ЗРП, изучение факторов риска данной патологии является важным моментом, необходимым для создания эффективных программ её прогнозирования и профилактики.

Цель исследования — определить основные факторы риска формирования задержки роста плода.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Проведено ретроспективное когортное исследование 263 историй родов за 2019 год на базе БУЗОО «Городской клинический перинатальный центр» г. Омска. Основную группу составили 148 женщин, родивших детей с установленным диагнозом ЗРП. Эта группа была поделена на 2 подгруппы: основную 1 — 82 женщины с доношенной беременностью; основную 2 — 66 беременных с преждевременными родами (ПР). Контрольную группу составили 115 женщин, срочные роды которых завершились рождением живого доношенного ребенка с нормальной массой тела.

Статистический анализ результатов исследования был проведен с помощью пакета статистических компьютерных программ Microsoft Office Excel. Были рассчитаны среднее арифметическое и стандартное отклонение ($M \pm m$). Распределение групп проведено с помощью анализа четырехпольных таблиц с использованием непараметрических статистических критериев.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Средний возраст женщин основной группы 1 составил $27,9 \pm 5,5$ лет, основной группы 2 — $30,5 \pm 5,7$ лет, в то время как средний возраст контрольной группы — $25,7 \pm 5,7$ лет. Удельный вес первородящих составил 58,5 % в основной группе 1, из них 20,8 % — возрастные первородящие, 4,7 % юные первородящие; частота повторнородящих этой же группы — 41,5 %. В основной группе 2 первородящих было 50 %, из них возрастных первородящих — 60,6 %, юных — 9,1 %, повторнородящих было 50 %. Средняя масса тела детей в основной группе 1 составила $2489,9 \pm 266,5$ г, в основной группе 2 — $1596,7 \pm 499,1$ г; средняя масса тела в контрольной группе — $3360,7 \pm 368,7$ г. Средний рост младенцев в основной группе 1 был $48,1 \pm 2,0$ см, в основной группе 2 — $40,1 \pm 4,7$ см, в контрольной группе рост детей составил $52 \pm 2,1$ см.

В исследуемых группах были изучены социально-экономические факторы, условия жизни, труда и быта беременных (табл. 1).

Среди социально-экономических факторов в основных группах 1 и 2 было больше женщин, работающих на производстве, связанном с тяжелой физической нагрузкой ($p_{1-3} = 0,046$; $p_{2-3} = 0,003$), чем в контрольной группе; женщин, проживающих в некомфортной окружающей среде с вредными воздействиями ($p_{1-3} = 0,046$; $p_{2-3} <$

Сведения об авторах:

КРАВЧЕНКО Елена Николаевна, доктор мед. наук, профессор, зав. кафедрой акушерства и гинекологии ДПО, ФГБОУ ВО ОмГМУ Минздрава России, г. Омск, Россия. E-mail: kravchenko.en@mail.ru

КУКЛИНА Лариса Владимировна, канд. мед. наук, доцент, кафедра акушерства и гинекологии ДПО, ФГБОУ ВО ОмГМУ Минздрава России, г. Омск, Россия. E-mail: kuklinalara@mail.ru

КРИВЧИК Галина Владимировна, канд. мед. наук, доцент, кафедра акушерства и гинекологии ДПО, ФГБОУ ВО ОмГМУ Минздрава России; зам. гл. врача, БУЗОО ГКПЦ, г. Омск, Россия. E-mail: krivchikgalina@yandex.ru

Таблица 1

Социально-экономические факторы, условия жизни, труда и быта беременных исследуемых групп

Table 1

Socio-economic factors, living, working and living conditions of pregnant study groups

Факторы жизни	Группы, n - %			p
	Основная 1 n = 82	Основная 2 n = 66	Контрольная n = 115	
Служащие	24 - 29,3	17 - 25,7	37 - 32,2	$p_{1-2} = 0,636$; $p_{1-3} = 0,664$; $p_{2-3} = 0,364$
Работающие на производстве	12 - 14,6	14 - 21,2	7 - 6,1	$p_{1-2} = 0,296$; $p_{1-3} = 0,046$; $p_{2-3} = 0,003$
Интеллектуальный труд	14 - 17,1	10 - 15,1	19 - 16,5	$p_{1-2} = 0,753$; $p_{1-3} = 0,919$; $p_{2-3} = 0,809$
Учащиеся	12 - 14,6	12 - 18,2	10 - 8,7	$p_{1-2} = 0,561$; $p_{1-3} = 0,193$; $p_{2-3} = 0,061$
Некомфортная окружающая среда, вредные воздействия	16 - 19,5	20 - 30,3	11 - 9,6	$p_{1-2} = 0,129$; $p_{1-3} = 0,046$; $p_{2-3} < 0,001$
Психосоциальный стресс	18 - 21,9	19 - 28,8	12 - 10,4	$p_{1-2} = 0,340$; $p_{1-3} = 0,027$; $p_{2-3} = 0,002$
Низкий экономический статус	15 - 18,3	14 - 21,2	9 - 7,8	$p_{1-2} = 0,657$; $p_{1-3} = 0,027$; $p_{2-3} = 0,010$
Привычные интоксикации	10 - 12,2	16 - 24,2	5 - 4,3	$p_{1-2} = 0,056$; $p_{1-3} = 0,041$; $p_{2-3} < 0,001$
Никотиновая интоксикация	8 - 9,8	11 - 16,7	5 - 4,3	$p_{1-2} = 0,212$; $p_{1-3} = 0,132$; $p_{2-3} = 0,005$
Алкоголизм и бытовое пьянство	-	2 - 3,0	-	$p_{1-2} = 0,113$; $p_{1-3} = 1,000$; $p_{2-3} = 0,061$
Наркомания	1 - 1,2	3 - 4,5	-	$p_{1-2} = 0,215$; $p_{1-3} = 0,236$; $p_{2-3} = 0,022$

Примечание: p_{1-3} – уровень статистической значимости различий между основной группой 1 и контрольной; p_{2-3} – между основной группой 2 и контрольной; p_{1-2} – между основной группой 1 и основной 2.

Note: p_{1-3} – level of statistical significance of differences between the main group 1 and the control; p_{2-3} – between the main group 2 and the control; p_{1-2} – between the main group 1 and the main 2.

0,001), с низким экономическим статусом ($p_{1-3} = 0,027$; $p_{2-3} = 0,010$), беременных, испытывающих психоэмоциональный стресс ($p_{1-3} = 0,027$; $p_{2-3} = 0,002$), женщин с привычными хроническими интоксикациями ($p_{1-3} = 0,041$; $p_{2-3} < 0,001$). При этом при ПР чаще выявлялись хроническая никотиновая интоксикация ($p_{2-3} = 0,005$) и наркомания ($p_{2-3} = 0,022$).

Неблагоприятный акушерский анамнез имели 69,6 % женщин основной группы 1 ($p_{1-3} = 0,028$; табл. 2), 97,0 % – основной группы 2 ($p_{2-3} < 0,001$) и 53,8 % – контрольной группы ($p_{1-2} < 0,001$). Удельный вес медицинских аборт в анамнезе составил 22,0 % в основной группе 1 ($p_{1-3} = 0,021$), 25,8 % – в основной группе 2 и 37,4 % в контрольной группе. Осложнения предыдущих беременностей (преэклампсия, ПР, внутривеночный холестаза) были у 25,6 % женщин в основной группе 1 ($p_{1-3} < 0,001$), у 37,9 % в основной группе 2 ($p_{2-3} < 0,001$) и у 1,7 % женщин ($p_{1-2} = 0,074$) контрольной группы. Удельный вес женщин, имевших неразвивающуюся беременность в анамнезе, составил 11,0 % в основной группе 1, 12,1 % – в основной 2 и 10,4 % – в контрольной. Самопроизвольные выкидыши были у 11,0 % беременных в основной группе 1 ($p_{1-3} = 0,075$), у 21,2 % – в основной группе 2 ($p_{2-3} < 0,001$), у 4,3 % – в контрольной группе ($p_{1-2} = 0,088$).

Экстрагенитальная патология наблюдалась у женщин всех групп. Болезни крови (анемия, тромбофилия) были у 58,5 % беременных основной группы 1, у 66,7 % – основной группы 2 ($p_{2-3} = 0,045$; табл. 3), у 51,3 % – контрольной группы. Болезни мочевой системы (мочекаменная болезнь, цистит, пиелонефрит) имелись в 35,4 % случаев в основной группе 1 ($p_{1-3} = 0,035$), в 16,7 % случаев в основной группе 2 и в 21,7 % – в контрольной группе ($p_{1-2} = 0,011$). Удельный вес инфекционных болезней (туберкулез, вирусный гепатит, цитомегаловирусная инфекция, вирус простого герпеса) составил 19,5 % в основной группе 1 ($p_{1-3} < 0,001$), в основной группе 2 – 21,2 % ($p_{2-3} < 0,001$), в контрольной группе – 1,7 %.

Болезни органов пищеварения (гастрит, холецистит, панкреатит) были у 19,5 % женщин основной группы 1, у 15,2 % женщин основной группы 2 и у 19,1 % – контрольной группы. Беременные основной группы 1, имеющие болезни системы кровообращения (артериальная гипертензия, варикозная болезнь нижних конечностей, синдром вегетативной дисфункции) составили 18,3 %, женщины основной группы 2 – 39,4 % ($p_{2-3} < 0,001$), контрольной группы – 15,7 % ($p_{1-2} = 0,005$). Удельный вес женщин с заболеваниями эндокринной системы (сахарный диабет, эндемический зоб, гипоплазия щитовидной железы) составил 14,6 % в основной группе

Information about authors:

KRAVCHENKO Elena Nikolaevna, doctor of medical sciences, professor, head of the department of obstetrics and gynecology of further professional education, Omsk State Medical University, Omsk, Russia. E-mail: kravchenko.en@mail.ru

KUKLINA Larisa Vladimirovna, candidate of medical sciences, docent, department of obstetrics and gynecology of further professional education, Omsk State Medical University, Omsk, Russia. E-mail: kuklinalara@mail.ru

KRIVCHIK Galina Vladimirovna, candidate of medical sciences, docent, department of obstetrics and gynecology of further professional education, Omsk State Medical University; deputy chief physician, City Clinical Perinatal Center, Omsk, Russia. E-mail: krivchikgalina@yandex.ru

Таблица 2
Распределение женщин в зависимости от акушерского анамнеза
Table 2
Distribution of women according to obstetric history

Акушерский анамнез	Группы, n - %			p
	n = 82	n = 66	n = 115	
Медицинский аборт	18 - 22,0	17 - 25,8	43 - 37,4	$p_{1-3} = 0,021$; $p_{2-3} = 0,110$; $p_{1-2} = 0,589$
Осложнения предыдущих беременностей	21 - 25,6	25 - 37,9	2 - 1,7	$p_{1-3} < 0,001$; $p_{2-3} < 0,001$; $p_{1-2} = 0,074$
Неразвивающаяся беременность	9 - 11,0	8 - 12,1	12 - 10,4	$p_{1-3} = 0,904$; $p_{2-3} = 0,728$; $p_{1-2} = 0,829$
Самопроизвольный выкидыш	9 - 11,0	14 - 21,2	5 - 4,3	$p_{1-3} = 0,075$; $p_{2-3} < 0,001$; $p_{1-2} = 0,088$
Всего	57 - 69,6	64 - 97,0	62 - 53,8	$p_{1-3} = 0,028$; $p_{2-3} < 0,001$; $p_{1-2} < 0,001$

Примечание: p_{1-3} – уровень статистической значимости различий между основной группой 1 и контрольной; p_{2-3} – между основной группой 2 и контрольной; p_{1-2} – между основной группой 1 и основной 2.

Note: p_{1-3} – level of statistical significance of differences between the main group 1 and the control; p_{2-3} – between the main group 2 and the control; p_{1-2} – between the main group 1 and the main 2.

Таблица 3
Распределение женщин в зависимости от экстрагенитальной патологии
Table 3
Distribution of women depending on extragenital pathology

Экстрагенитальные заболевания	Группы, n - %			p
	n = 82	n = 66	n = 115	
Болезни крови	48 - 58,5	44 - 66,7	59 - 51,3	$p_{1-3} = 0,316$; $p_{2-3} = 0,045$; $p_{1-2} = 0,311$
Болезни мочевой системы	29 - 35,4	11 - 16,7	25 - 21,7	$p_{1-3} = 0,035$; $p_{2-3} = 0,411$; $p_{1-2} = 0,011$
Инфекционные болезни	16 - 19,5	14 - 21,2	2 - 1,7	$p_{1-3} < 0,001$; $p_{2-3} < 0,001$; $p_{1-2} = 0,799$
Болезни органов пищеварения	16 - 19,5	10 - 15,2	22 - 19,1	$p_{1-3} = 0,947$; $p_{2-3} = 0,500$; $p_{1-2} = 0,489$
Болезни системы кровообращения	15 - 18,3	26 - 39,4	18 - 15,7	$p_{1-3} = 0,625$; $p_{2-3} < 0,001$; $p_{1-2} = 0,005$
Болезни эндокринной системы	12 - 14,6	7 - 10,6	12 - 10,4	$p_{1-3} = 0,375$; $p_{2-3} = 0,972$; $p_{1-2} = 0,467$
Болезни органов дыхания	6 - 7,3	3 - 4,5	4 - 3,5	$p_{1-3} = 0,227$; $p_{2-3} = 0,721$; $p_{1-2} = 0,484$

Примечание: p_{1-3} – уровень статистической значимости различий между основной группой 1 и контрольной; p_{2-3} – между основной группой 2 и контрольной; p_{1-2} – между основной группой 1 и основной 2.

Note: p_{1-3} – level of statistical significance of differences between the main group 1 and the control; p_{2-3} – between the main group 2 and the control; p_{1-2} – between the main group 1 and the main 2.

1, 10,6 % – в основной группе 2 и 10,4 % – в контрольной группе. Болезни органов дыхания (бронхиальная астма, бронхит, синусит) встречались у 7,3 % женщин основной группы 1, у 4,5 % беременных основной группы 2 и у 3,5 % женщин контрольной группы.

Гинекологические заболевания имели 74,4 % женщин основной группы 1 ($p_{1-3} = 0,002$; табл. 4), 97,0 % – в основной группе 2 ($p_{2-3} < 0,001$) и 52,1 % – в контрольной группе ($p_{1-2} < 0,001$). Патология шейки матки была у 30,5 % беременных основной группы 1, у 33,3 % женщин основной группы 2, у 40,0 % – контрольной группы. Удельный вес бактериального вагинита у женщин основной группы 1 составил 19,5 % ($p_{1-3} < 0,001$), основной группы 2 – 27,3 % ($p_{2-3} < 0,001$), в то время как в контрольной группе ни одна женщина не имела данную патологию. Киста яичника наблюдалась в 9,8 % случаев основной группы 1, в 3,0 % случаев в основной 2 и в 2,6 % – контрольной.

Миома матки сопровождала беременность у 7,3 % женщин основной группы 1, у 15,2 % – основной группы 2 ($p_{2-3} = 0,002$), и в 2,6 % случаев в контрольной группе. Хронический аднексит был выявлен у 3,7 % беременных основной группы 1, у 7,6 % – основной группы 2, у 5,2 % – кон-

трольной группы. Удельный вес бесплодия в основной группе 1 составил 2,4 %, в основной группе 2 – 9,1 % ($p_{2-3} = 0,021$), в контрольной группе – 1,7 % ($p_{1-2} = 0,076$). Поликистоз яичников наблюдался лишь в 1,2 % случаев основной группы 1, в 1,5 % – основной 2, и не наблюдался в контрольной группе.

Осложнения настоящей беременности наблюдались у женщин всех групп. Отеки, гипертензивные расстройства, во время беременности встречались в 41,5 % случаев в основной группе 1, в 27,3 % – в основной 2 ($p_{2-3} = 0,018$; табл. 5) и в 45,2 % – в контрольной ($p_{1-2} = 0,073$). Угроза выкидыша была у 36,6 % женщин основной группы 1, у 57,6 % – основной 2 ($p_{2-3} = 0,053$) и у 42,6 % женщин контрольной группы ($p_{1-2} = 0,011$). Плацентарные нарушения (нарушение кровотока в маточных артериях, артерии пуповины, средней мозговой артерии, венозном протоке) имелись у 30,5 % беременных основной группы 1 ($p_{1-3} < 0,001$), у 68,2 % в основной 2 ($p_{2-3} < 0,001$), и лишь в 5,2 % случаев в контрольной ($p_{1-2} < 0,001$). Беременные основной группы 1 страдали гестационным сахарным диабетом в 29,3 % случаев ($p_{2-3} = 0,064$), основной группы 2 – в 33,3 % случаев, контрольной группы – в 20,7 % случаев.

Таблица 4
Распределение женщин в зависимости от гинекологических заболеваний
Table 4
The distribution of women according to gynecological diseases

Гинекологические заболевания	Группы, n - %			p
	n = 82	n = 66	n = 115	
Патология шейки матки	25 - 30,5	22 - 33,3	46 - 40,0	$p_{1-3} = 0,171$; $p_{2-3} = 0,373$; $p_{1-2} = 0,712$
Бактериальный вагинит	16 - 19,5	18 - 27,3	0	$p_{1-3} < 0,001$; $p_{2-3} < 0,001$; $p_{1-2} = 0,265$
Киста яичника	8 - 9,8	2 - 3,0	3 - 2,6	$p_{1-3} = 0,032$; $p_{2-3} = 0,868$; $p_{1-2} = 0,106$
Миома матки	6 - 7,3	10 - 15,2	3 - 2,6	$p_{1-3} = 0,119$; $p_{2-3} = 0,002$; $p_{1-2} = 0,128$
Хронический аднексит	3 - 3,7	5 - 7,6	6 - 5,2	$p_{1-3} = 0,606$; $p_{2-3} = 0,523$; $p_{1-2} = 0,295$
Бесплодие	2 - 2,4	6 - 9,1	2 - 1,7	$p_{1-3} = 0,732$; $p_{2-3} = 0,021$; $p_{1-2} = 0,076$
Поликистоз яичников	1 - 1,2	1 - 1,5	0	$p_{1-3} = 0,236$; $p_{2-3} = 0,186$; $p_{1-2} = 0,877$
Всего	61 - 74,4	64 - 97,0	60 - 52,1	$p_{1-3} = 0,002$; $p_{2-3} < 0,001$; $p_{1-2} < 0,001$

Примечание: p_{1-3} – уровень статистической значимости различий между основной группой 1 и контрольной; p_{2-3} – между основной группой 2 и контрольной; p_{1-2} – между основной группой 1 и основной 2.

Note: p_{1-3} – level of statistical significance of differences between the main group 1 and the control; p_{2-3} – between the main group 2 and the control; p_{1-2} – between the main group 1 and the main 2.

Таблица 5
Распределение женщин в зависимости от осложнений беременности
Table 5
Distribution of women according to pregnancy complications

Осложнения беременности	Группы, n - %			p
	n = 82	n = 66	n = 115	
Отеки, гипертензия во время беременности	34 - 41,5	18 - 27,3	52 - 45,2	$p_{1-3} = 0,601$; $p_{2-3} = 0,018$; $p_{1-2} = 0,073$
Угроза выкидыша	30 - 36,6	38 - 57,6	49 - 42,6	$p_{1-3} = 0,396$; $p_{2-3} = 0,053$; $p_{1-2} = 0,011$
Плацентарные нарушения	25 - 30,5	45 - 68,2	6 - 5,2	$p_{1-3} < 0,001$; $p_{2-3} < 0,001$; $p_{1-2} < 0,001$
Гестационный сахарный диабет	24 - 29,3	22 - 33,3	24 - 20,7	$p_{1-3} = 0,176$; $p_{2-3} = 0,064$; $p_{1-2} = 0,596$
ВУИ	7 - 8,5	32 - 48,5	16 - 13,9	$p_{1-3} = 0,247$; $p_{2-3} < 0,001$; $p_{1-2} < 0,001$
Преэклампсия	6 - 7,3	17 - 25,8	6 - 5,2	$p_{1-3} = 0,544$; $p_{2-3} < 0,001$; $p_{1-2} = 0,003$
Предлежание плаценты	2 - 2,4	1 - 1,5	0	$p_{1-3} = 0,093$; $p_{2-3} = 0,186$; $p_{1-2} = 0,692$
Внутрипеченочный холестаз	1 - 1,2	2 - 3,0	0	$p_{1-3} = 0,236$; $p_{2-3} = 0,061$; $p_{1-2} = 0,438$

Примечание: p_{1-3} – уровень статистической значимости различий между основной группой 1 и контрольной; p_{2-3} – между основной группой 2 и контрольной; p_{1-2} – между основной группой 1 и основной 2.

Note: p_{1-3} – level of statistical significance of differences between the main group 1 and the control; p_{2-3} – between the main group 2 and the control; p_{1-2} – between the main group 1 and the main 2.

Признаки внутриутробной инфекции (ВУИ) – многоводие, маловодие, были выявлены у 8,5 % женщин основной группы 1, у 48,5 % женщин основной группы 2 ($p_{2-3} < 0,001$) и у 13,9 % женщин контрольной группы ($p_{1-2} < 0,001$). Преэклампсия осложнила беременность 7,3 % женщин основной группы 1, 25,8 % женщин основной 2 ($p_{2-3} < 0,001$) и 5,2 % – контрольной ($p_{1-2} = 0,003$). Предлежание плаценты встречалось в 2,4 % случаев в основной группе 1 ($p_{1-3} = 0,093$), в 1,5 % случаев основной 2, в контрольной группе предлежание плаценты выявлено не было. Удельный вес внутрипеченочного холестаза составил 1,2 % в основной группе 1, 3,0 % в основной 2 ($p_{2-3} = 0,061$), в контрольной группе данного осложнения беременности не было.

ВЫВОДЫ

ЗРП чаще формируется у женщин с неблагоприятными социально-экономическими факторами, инфекционными заболеваниями (при доношенной беременности в 19,5 %, при преждевременных

родах – в 21,2 %); сердечно-сосудистые заболевания чаще встречались с ЗРП и преждевременными родами (39,4 %). В структуре гинекологических заболеваний в анамнезе у беременных с ЗРП лидировал бактериальный вагинит (19,5 % – при доношенной беременности, 27,3 % – при преждевременных родах). На втором месте у женщин с преждевременными родами была миома матки. Среди осложнений беременности у женщин с ЗРП чаще диагностировались отеки и гипертензивные расстройства, угрожающий самопроизвольный выкидыш. В группе женщин с преждевременными родами лидировали следующие осложнения гестации: плацентарные нарушения, ВУИ и гестационный сахарный диабет.

Информация о финансировании и конфликте интересов

Исследование не имело спонсорской поддержки. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES:

1. Gardosi J, Madurasinghe V, Williams M, Malik A, Francis A. Maternal and fetal risk factors for stillbirth: population based study. *BMJ*. 2013; 346: f108. doi: <https://doi.org/10.1136/bmj.f108>.
2. Mayer C, Joseph KS. Fetal growth: a review of terms, concepts and issues relevant to obstetrics. *Ultrasound Obstet. Gynecol.* 2013; 41(2): 136-145. doi: 10.1002/uog.11204.
3. Voskamp BJ, Kazemier BM, Ravelli AC, Schaaf J, Mol BW, Pakr E. Recurrence of small-for-gestational-age pregnancy: analysis of first and subsequent singleton pregnancies in The Netherlands. *Am J Obstet Gynecol.* 2013; 208(5): 374.e1-6. doi: 10.1016/j.ajog.2013.01.045.
4. Wijs LA, de Graaff EC, Leemaqz S, Dekker G. Causes of stillbirth in a socioeconomically disadvantaged urban Australian population – a comprehensive analysis. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2017; 30(23): 2851-2857. doi: 10.1080/14767058.2016.1265933.
5. Resnik R, Lockwood CJ, Levine D, Barss VA. Fetal growth restriction. Evaluation and management. UCSD School of Medicine; 2016. Available at: http://www.uptodate.com/contents/fetal-growth-restriction-evaluation-and-management?source=search_result&search=IUGR&selectedTitle=1%7E150
6. Strizhakov AN, Miryushchenko MM, Ignatko IV, Popova NG, Florova VS, Kuznecov AS. Predicting fetal growth retardation syndrome in high-risk pregnant women. *Obstetrics and gynecology.* 2017; 7: 34-44. Russian (Стрижаков А.Н., Мирющенко М.М., Игнатко И.В., Попова Н.Г., Флорова В.С., Кузнецов А.С. Прогнозирование синдрома задержки роста плода у беременных высокого риска //Акушерство и гинекология. 2017. № 7. С. 34-44.) doi: 10.18565/aig.2017.7.34-44.
7. Bashmakova NV, Cyv'yan PB, Chistyakova GN, Dan'kova IV, Trapeznikova YUM, Chukanova AN. The role of endothelial dysfunction in the onset of fetal growth retardation syndrome. *Russian Bulletin of Obstetrician-Gynecologist.* 2017; 17(3): 21-26. Russian (Башмакова Н.В., Цывьян П.Б., Чистякова Г.Н., Данькова И.В., Трапезникова Ю.М., Чуканова А.Н. Роль дисфункции эндотелия в возникновении синдрома задержки роста плода //Российский вестник акушера-гинеколога. 2017. Т. 17, № 3. С. 21-26.) doi: 10.17116/rosakush201717321-26.
8. Nardoza LM, Caetano AC, Zamarian AC, Mazzola JB, Silva CP, Margal VM et al. Fetal Growth Restriction: Current Knowledge. *Arch Gynecol Obstet.* 2017; 295(5): 1061-1077. doi: 10.1007/s00404-017-4341-9.
9. Belocerkovceva LD, Kasparova AE, Kovalenko LV, Mordovina II, Naumova LA. Chromosomal pathology and early preeclampsia in pregnancy outcomes with progressive placental insufficiency. *Vestnik SurGU. Medicina.* 2019; 1: 26-33. Russian (Белоцерковцева Л.Д., Каспарова А.Э., Коваленко Л.В., Мордовина И.И., Наумова Л.А. Хромосомная патология и ранняя преэклампсия в исходах беременности с прогрессирующей плацентарной недостаточностью //Вестник СурГУ. Медицина. 2019. № 1. С. 26-33.)
10. Kesavan K, Devaskar SU. Intrauterine Growth Restriction: Postnatal Monitoring and Outcomes. *Pediatr Clin North Am.* 2019; 66(2): 403-423. doi: 10.1016/j.pcl.2018.12.009.
11. Vaiserman AM. Birth weight predicts aging trajectory: A hypothesis. *Mech Ageing Dev.* 2018; 173: 61-70. doi: 10.1016/j.mad.2018.04.003.
12. Beznoshchenko GB, Kravchenko EN, Kuklina LV, Kropmaer KP, Beznoshchenko AB, Safonova ES. Fetal growth Retardation: risk factors and prognosis. *Tavricheskij mediko-biologicheskij vestnik.* 2016; 19(2): 18-21. Russian (Безнощенко Г.Б., Кравченко Е.Н., Куклина Л.В., Кропмаер К.П., Безнощенко А.Б., Сафонова Е.С. Задержка роста плода: факторы риска и прогнозирование //Таврический медико-биологический вестник. 2016. Т. 19. № 2. С. 18-21.)
13. Beznoshchenko GB, Kravchenko EN, Rogova EV, Lyubavina AE, Kuklina LV. Placental insufficiency and placental region condition in pregnant women with preeclampsia. *Russian Bulletin of Obstetrician-Gynecologist.* 2014; 14(5): 4-8. Russian (Безнощенко Г.Б., Кравченко Е.Н., Рогова Е.В., Любавина А.Е., Куклина Л.В. Плацентарная недостаточность и состояние плацентарной области у беременных с преэклампсией //Российский вестник акушера-гинеколога. 2014. Т. 14, № 5. С. 4-8.)
14. Beznoshchenko GB, Kravchenko EN, Cukanov YuG, Kropmaer KP, Cygankova OYu, Vladimirova MP. Placental disorders and venous insufficiency. *Russian Bulletin of Obstetrician-Gynecologist.* 2015; 15(5): 50-55. Russian (Безнощенко Г.Б., Кравченко Е.Н., Цуканов Ю.Г., Кропмаер К.П., Цыганкова О.Ю., Владимирова М.П. Плацентарные нарушения и венозная недостаточность //Российский вестник акушера-гинеколога. 2015. Т. 15, № 5. С. 50-55.)
15. Kravchenko EN, Gordeeva IA. Features of the course of labor in asymptomatic bacteriuria in pregnant women: practical experience and therapeutic aspects. *Gynecology.* 2014;16(2):78-81. Russian (Кравченко Е.Н., Гордеева И.А. Особенности течения родов при бессимптомной бактериурии у беременных: практический опыт и лечебные аспекты // Гинекология. 2014. Т.16, № 2. С. 78-81.)

* * *

Статья поступила в редакцию 11.04.2020 г.

Безнощенко Г.Б., Кравченко Е.Н., Цыганкова О.Ю., Кропмаер К.П., Кузьменко Е.В.

Омский государственный медицинский университет,
НУЗ «Отделенческая клиническая больница на ст. Омск-Пассажирский ОАО «РЖД»

ОПЕРИРОВАННЫЙ ОРГАН И РЕПРОДУКТИВНЫЕ ПРОБЛЕМЫ

Проведен сравнительный анализ оценки основных параметров функционального состояния яичников в динамике у 86 женщин после органосохраняющих лапароскопических операций по поводу доброкачественных опухолей яичников. Представленные данные показали зависимость результатов лечения от исходных анатомических и функциональных изменений в репродуктивной сфере, состояния нейроэндокринной системы и адекватности оперативного воздействия и реабилитационных мероприятий.

Ключевые слова: органосохраняющие операции на яичниках; функциональный резерв яичников

Beznoshchenko G.B., Kravchenko E.N., Tsygankova O.Yu., Kropmaer K.P., Kuz'menko E.V.

Omsk State Medical University,
Department Clinical Hospital at st. Omsk-Passenger, Omsk, Russia

OPERATED ORGAN AND REPRODUCTIVE PROBLEMS

A comparative analysis of the evaluation of the main parameters of the functional state of the ovaries in dynamics was carried out in 86 women after organ-preserving laparoscopic operations for benign ovarian tumors. The presented data showed the dependence of the treatment results on the initial anatomical and functional changes in the reproductive sphere, the state of the neuroendocrine system and the adequacy of the operative effect and rehabilitation measures.

Key words: organ-preserving operations on the ovaries; functional reserve of the ovaries

Нарушение репродуктивной функции у женщин выражается бесплодием, невынашиванием и недонашиванием беременности, эктопической беременностью, мёртворождаемостью и перинатальной смертностью. В этой связи вполне закономерен интерес к изучению репродуктивного здоровья после хирургического лечения гинекологической патологии. Нередко в послеоперационном периоде отмечается ухудшение нарушенного репродуктивного здоровья, характеризующееся прогрессивным снижением гормонального гомеостаза (развитием, в частности, недостаточности лютеиновой фазы) на фоне персистирующего воспалительного процесса и спаечной болезни. Эти изменения наиболее всего выражены у пациенток, оперированных по поводу гнойных tuboovarianialных образований (ГТОО) и доброкачественных опухолей яичников (ДОЯ), наименее — у женщин с лейомиомами матки и трубнo-перитонеальным бесплодием. В то же время, рецидивы заболевания чаще отмечаются у пациенток с лейомиомами матки, реже — у больных с ДОЯ и трубной беременностью. Нейроэндокринные нарушения после операции через 3-5 лет выявляются у 87 % пациенток с ГТОО и у 67 % — с ДОЯ [1, 2].

В настоящее время даже при предраковых заболеваниях шейки матки (дисплазия II-III ст.) В.И. Краснопольский и С.Н. Буянова [3] предлага-

ют высокую ампутиацию шейки матки, при карциноме in situ и микроинвазивном раке считают допустимым выполнение высокой расширенной конизации или ножевой ампутиации шейки матки. Показания к этим методикам ограничены глубиной поражения до 3 мм и отсутствием опухолевой эмболии в кровеносные и лимфатические сосуды. При инвазивном раке шейки матки возможно выполнение трахелэктомии вагинальным или абдоминальным доступом. Вагинальную трахелэктомию целесообразно выполнять при IA₁₋₂-IB₁ стадиях заболевания и опухолях размером менее 2 см при наличии возможности удаления опухоли в пределах здоровой ткани. При выявлении размеров опухоли более 2 см, но менее 4 см (IB₁, IIA₀ по классификации FIGO, 1995), возможно выполнение разработанной в Московском научно-исследовательском онкологическом институте им. П.А. Герцена радикальной абдоминальной трахелэктомии, также предполагающей возможность деторождения.

Основными принципами хирургического лечения миом матки, как этапа прегравидарной подготовки, в настоящее время являются [4]:

а) преимущественное выполнение операции открытым хирургическим доступом;

б) обязательным условием удаления узлов, преимущественно размером не более 5 см, является сохранение капсулы узла;

Корреспонденцию адресовать:

КРАВЧЕНКО Елена Николаевна,
644099, г. Омск, ул. Ленина, д. 12,
ФГБОУ ВО ОмГМУ Минздрава России.
Тел: 8 (3812) 23-02-93, E-mail: kravchenko.en@mail.ru

Информация для цитирования:

Безнощенко Г.Б., Кравченко Е.Н., Цыганкова О.Ю., Кропмаер К.П., Кузьменко Е.В. Оперированный орган и репродуктивные проблемы //Мать и Дитя в Кузбассе. 2020. №2(81). С. 10-14.

DOI: 10.24411/2686-7338-2020-10015

в) при гистерорезектоскопии удалению подлежат узлы 0-го и I-го типа не более 5 см и II-го типа не более 3 см [5].

При проведении реконструктивно-пластических операций на матке репродуктивная функция восстанавливается у 32-67 % пациенток: в 78 % — в возрасте до 30 лет и лишь в 6 % — после 35 лет [6]. При этом ведущая роль в сохранении фертильной функции принадлежит состоянию эндометрия и миометрии, определяющих способность к имплантации. В то же время известно, что в тканях как состоятельного, так и неполноценного рубца на матке практически отсутствуют рецепторы к эстрогенам, снижается активность иммуногистохимических маркеров (десмин, виментин), ингибиторов апоптоза, коллагенов и т.д. [7].

В последние годы наблюдается рост частоты внематочной беременности. После перенесенной трубэктомии ановуляторные циклы отмечаются у 67 % пациенток, эндокринные нарушения констатируются в 50 % случаев, спаечный процесс — в 58-80 %, бесплодие — в 58 %. Вскоре после операций на трубах появляются масталгии, диффузное увеличение щитовидной железы.

Весьма распространёнными операциями являются вмешательства на яичниках. Они производятся при ГТОО, ДОЯ и ретенционных образованиях. Выбор объёма и метода выполнения операций при опухолевидных образованиях яичников (ООЯ) определяет в дальнейшем функциональный резерв яичниковой ткани, влияя на реализацию репродуктивной функции и эффективность проведения вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ) [8].

Цель исследования — изучить функциональную состоятельность яичников после органосохраняющих лапароскопических операций.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

В исследование были включены 39 пациенток (45,3 %) основной группы с фолликулярными кистами яичников, 26 (30,2 %) — с кистами желтого тела (КЖТ) и 21 (24,5 %) — с неклассифицированными кистами (НКЯ). Группа сравнения была сформирована из 20 здоровых женщин, сопоставимых по возрасту.

Всем больным предоставлена письменная и устная информация о виде хирургического доступа,

предполагаемом объёме оперативного вмешательства, возможных осложнениях. Все дали согласие на участие в исследовании. Протокол исследования одобрен этическим комитетом медицинского университета.

Помимо общеклинического обследования, для верификации диагноза применяли ПЦР-диагностику отделяемого цервикального канала, аспирата, кист яичников с применением тест-систем «Ампли-Сенс-100-F»(М). Гормональное исследование включало определение концентрации ФСГ, эстрадиола, прогестерона в сыворотке крови, антимюллера гормона, ингибина В методом ИФА и с помощью набора тест систем ELISA. Проводили УЗИ яичников и доплерометрическое исследование с определением индексов и скорости кровотока через 6 и 12 месяцев после операции. Диагностическую и операционную лапароскопию проводили под общим обезболиванием с использованием инструментария фирмы «Karl Storz» «Gimmy», применяя электрическую болюлярную коагуляцию.

Для статистической обработки была создана электронная база данных с использованием пакета Microsoft Office Excel и STATISTICA 6,0 for Windows. Вычислялись среднее значение, стандартная ошибка, стандартное отклонение, квартили 0,25 и 0,75, медиана. Количественные показатели проверялись на нормальность с помощью критерия Колмогорова-Смирнова и Шапиро-Уилка; значимость различий между группами проверялась при ненормальном распределении признака с помощью непараметрического критерия для независимых выборок Манна-Уитни, Краскела-Уоллиса и медианного теста, при нормальном — с помощью t-теста. Для сравнения оценки частот в группах использован критерий χ^2 .

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Изучение гормонального профиля пациенток показало, что после односторонней цистэктомии уровень ФСГ нормализовался к полугоду, после резекции яичников — значительно повышался ($p = 0,00001$). Для пациенток с КЖТ и НКЯ после того же объёма операций подобных изменений показателей ФСГ не отмечено. Уровень ингибина В свидетельствовал о достоверном его увеличении у пациенток, имеющих ФКЯ и прооперированных в объёме цистэктомии. После резекции яичника этот

Сведения об авторах:

БЕЗНОЩЕНКО Галина Борисовна, доктор медицинских наук, профессор, кафедра акушерства и гинекологии ДПО, ФГБОУ ВО ОмГМУ Минздрава России, г. Омск, Россия.

КРАВЧЕНКО Елена Николаевна, доктор мед. наук, профессор, зав. кафедрой акушерства и гинекологии ДПО, ФГБОУ ВО ОмГМУ Минздрава России, г. Омск, Россия. E-mail: kravchenko.en@mail.ru

ЦЫГАНКОВА Ольга Юрьевна, кандидат медицинских наук, ассистент, кафедра акушерства и гинекологии ДПО, ФГБОУ ВО ОмГМУ Минздрава России, г. Омск, Россия.

КРОПМАЕР Кирилл Петрович, кандидат медицинских наук, ассистент, кафедра акушерства и гинекологии ДПО, ФГБОУ ВО ОмГМУ Минздрава России, г. Омск, Россия.

КУЗЬМЕНКО Е.В., кандидат медицинских наук, врач акушер-гинеколог, НУЗ «Отделенческая клиническая больница на ст. Омск -Пассажирский ОАО «РЖД», г. Омск, Россия.

показатель снижался к 6 месяцам после операции; эта же тенденция отмечена и у пациенток с КЖТ и НКЯ.

При изучении интраовариального кровотока через месяц после цистэктомии установлено, что у большинства пациенток раннего репродуктивного возраста перфузия доминирующего фолликула была ещё недостаточной, кровотоки — слабовыраженным с единичными локусами васкуляризации, снижением максимальной артериальной скорости (МАС) и повышением индексов периферического сосудистого сопротивления. Во II фазе цикла через месяц кровотоки в желтом теле были снижены и оценены как умеренно выраженный, свидетельствующий о недостаточности лютеиновой фазы. Объем оперированного яичника через месяц после цистэктомии у 84,2 % наблюдаемых ещё превышал в 1,4 раза объем интактного яичника (10,5 см³ и 7,6 см³ соответственно). У 52,6 % пациенток, даже при сохранении 50 % здоровой ткани яичника, диагностирована мультифолликулярная реакция и лишь у 26,3 % больных с объемом сохранённой яичниковой ткани около 2,5 см³ определялись признаки овуляции.

Через полгода после цистэктомии выявлено улучшение морфофункционального состояния оперированного яичника, характеризующееся визуализацией доминантного фолликула и формированием полноценного желтого тела (у каждой второй обследованной с объемом сохранённой яичниковой ткани более 50 %). Ситуация подтверждалась данными цветного доплеровского картирования (ЦДК). Исследование кровотока свидетельствовало об адекватной васкуляризации доминантного фолликула и желтого тела у 96,4 % прооперированных методом лапароскопической цистэктомии. Через 12 месяцев выявлены признаки своевременной визуализации доминантного фолликула, овуляции и формирования полноценного желтого тела у 92,1 % пациенток.

После резекции яичника пульсационный индекс (ПИ) и индекс резистентности (ИР) снизились, объем яичника уменьшился ($p = 0,001$). Среднее число антральных фолликулов при этом составило 4,1, свидетельствуя о снижении овариального резерва. При изучении состояния яичниковой гемодинамики через полгода после резекции одного из яичников установлена тенденция к повышению показателей кривых скоростей кровотока в стромальных артериях. Объем яичника был меньше, чем у неоперированных женщин. Число антральных фолликулов также снижалось до 3,7 против 7,2.

Базальный уровень ФСГ имел тенденцию к повышению у пациенток с оперированными в объеме резекции яичников (11,2 мМЕ/мл и 8,9 мМЕ/мл соответственно) в сопоставлении с данными группы сравнения.

При оценке параметров функциональной состоятельности яичников через год после органосохраняющих лапароскопических операций наблюдаемые были сформированы в две подгруппы: пациентки после энуклеации кист с применением биполярной коагуляции ложа и больные, которым произведена ножевая резекция яичников с использованием того же режима. Визуальная оценка интраовариального кровотока через год после резекции яичников показала, что у 58 % обследуемых с доминантными фолликулами кровотоки по-прежнему оставались неадекватными. Повышение уровня ПИ и ИР при этом свидетельствовало о снижении функциональной состоятельности яичников после резекции в сравнении с аналогичными данными у пациенток после энуклеации кист.

Важными представляются данные о состоянии оставшегося после аднексэктомии яичника, а также интактного яичника после органосохраняющих операций через 6, 12 и 18 месяцев с позиции перспектив реализации репродуктивной функции. Результаты обследования пациенток через полгода после односторонней аднексэктомии свидетельствовали о нарушении функции оставшегося яичника у половины больных. На эхограммах визуализировалась выраженная полифолликулярная реакция, характеризующаяся увеличением количества анэхогенных включений. Через 12 и 18 месяцев диагностировались небольшие ретенционные кисты, внутренняя структура которых была эхогенна, с мелкодисперсной взвесью. Оценка кровотока свидетельствовала о слабой его выраженности, обусловленной викарной гипертрофией яичника.

Травма яичника ведёт к развитию глубоких расстройств иннервации и кровоснабжения органа, гибели части генеративных элементов. В послеоперационном периоде у этих пациенток достаточно часто наблюдается ановуляторный менструальный цикл, мультифолликулярный тип яичников, несоответствие структуры эндометрия периовуляторному периоду, нарушения центральной нейровегетативной регуляции, снижение кровотока в яичниковой артерии, что служит причиной нарушения не только менструальной, но и репродуктивной функций [9, 10].

Information about authors:

BEZNOSCHENKO Galina Borisovna, doctor of medical sciences, professor, department of obstetrics and gynecology of further professional education, Omsk State Medical University, Omsk, Russia.

KRAVCHENKO Elena Nikolaevna, head of the department of obstetrics and gynecology of further professional education, Omsk State Medical University, Omsk, Russia. E-mail: kravchenko.en@mail.ru

TSYGANKOVA Olga Yuryevna, candidate of medical sciences, assistant, department of obstetrics and gynecology of further professional education, Omsk State Medical University, Omsk, Russia.

KROPMAER Kirill Petrovich, candidate of medical sciences, assistant, department of obstetrics and gynecology of further professional education, Omsk State Medical University, Omsk, Russia.

KUZMENKO E.V., candidate of medical sciences, obstetrician-gynecologist, department of clinical hospital at st. Omsk-Passenger, Omsk, Russia.

Характерным для большинства оперированных по поводу апоплексии яичников пациенток является возникновение дисфункции гипоталамо-гипофизарно-яичниковой и вегетативной систем. В отсутствии реабилитационных мероприятий у 50 % пациенток в дальнейшем отмечается бесплодие, обусловленное не только травмой яичника, но и возникновением спаечного процесса в органах малого таза (99,8 %), у 16,7 % из них отмечается рецидив апоплексии [11].

При наличии поликистозных яичников с целью лечения бесплодия в настоящее время используются лапароскопический дрелинг, монополярная коагуляция, лазерная хирургия [12, 13].

В последние годы во всем мире отмечается более активная тактика ведения больных с воспалительными заболеваниями органов малого таза, причём активизация заключается не в расширении объёма оперативного вмешательства, а в более широком применении современных органосохраняющих хирургических методик. Выраженные показатели эндотоксикоза определяют отнесение данной формы воспаления к группе риска по развитию бесплодия, болевого синдрома, рецидивов. Этим больным требуется проведение динамической оперативной лапароскопии для оценки качества лечения и устранения возможных осложнений (спайки, сращения) гнойного процесса.

Показаниями к органосохраняющим операциям при этом являются обратимые изменения пораженных придатков матки без деструкции (формирующиеся пиосальпинксы, tuboовариальные образования, нагноившиеся кисты яичников). Оптимальным доступом для их проведения является лапароскопический, время проведения операции — фаза стихающего обострения воспалительного процесса [14]. Восстановление двухфазного менструального цикла в послеоперационном периоде отмечается лишь у 36 % пациенток, частота реализации репродуктивной функции остаётся низкой (18-20 %). У 13 % пациенток наступает трубная беременность, около

20 % пациенток вынуждены обращаться за помощью к вспомогательным репродуктивным технологиям. Даже при наличии неосложнённой формы острых воспалительных заболеваний придатков матки беременность после хирургического лечения наступает у 32 % пациенток [15].

ВЫВОДЫ

Итак, удаление части или всего периферического эндокринозависимого органа неизбежно отражается на функции высшей регулирующей деятельности этих органов, т.е. гипоталамо-гипофизарной системы. Это, в свою очередь, приводит к определенным изменениям в жизнедеятельности других желез внутренней секреции, т.е. послеоперационные синдромы являются плюригландулярными. В настоящее время имеются два реальных пути профилактики нарушений репродуктивной функции. Один из них заключается в следовании тактике разумного консерватизма. Под этим понимается такой подход к лечению гинекологических больных, когда к операции прибегают как к крайнему средству. В частности, порою следует воздержаться от хирургического лечения при ретенционных кистах яичника, параовариальных кистах, кистозных изменениях яичников, миомах матки. Другим путем является применение в репродуктивном возрасте органосохраняющих операций. При этом результаты оперативного лечения зависят от анатомических и функциональных изменений в репродуктивной сфере, состояния нейроэндокринной системы, связочного аппарата органа до операции, адекватности оперативного лечения и реабилитационных мероприятий.

Информация о финансировании и конфликте интересов

Исследование не имело спонсорской поддержки. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES:

1. Radzinskij VE, Duhin AO, Kostin IN. Reproductive health of women after surgical treatment of gynecological diseases. *Obstetrics and gynecology*. 2006; 4: 51-54. Russian (Радзинский В.Е., Духин А.О., Костин И.Н. Репродуктивное здоровье женщин после хирургического лечения гинекологических заболеваний //Акушерство и гинекология. 2006. № 4. С. 51-54.)
2. Tonijan KA, Arjutin DG, Belousova AA. Reproductive health of women after surgical treatment for acute gynecological diseases. *Russian Bulletin of Obstetrician-Gynecologist*. 2017; 17(5): 18-22. Russian (Тониян К.А., Арютин Д.Г., Белоусова А.А. Репродуктивное здоровье женщин после хирургического лечения при острых гинекологических заболеваниях //Российский вестник акушера-гинеколога. 2017. Т. 17, № 5. С. 18-22.)
3. Krasnopol'skij VI, Logutova LS, Bujanova SM, Novikova EG, Popov AA, Chechneva MA et al. Reproductive problems of the operated uterus. *Russian Bulletin of Obstetrician-Gynecologist*. 2013; 1: 78-81. Russian (Краснопольский В.И., Логутова Л.С., Буянова С.М., Новикова Е.Г., Попов А.А., Чечнева М.А. и др. Репродуктивные проблемы оперированной матки //Российский вестник акушера-гинеколога. 2013. № 1. С. 78-81.)
4. Buyanova SN, Mgeliashvili MV, Petrakova SA. Possibilities of reconstructive surgery of the uterus in correcting the reproductive function in patients with uterine myoma. *Russian Bulletin of Obstetrician-Gynecologist*. 2011; 11(5): 89-93. Russian (Буянова С.Н., Мгелиашвили М.В., Петракова С.А. Возможности реконструктивной хирургии матки в коррекции репродуктивной функции у пациенток с миомой матки //Российский вестник акушера-гинеколога. 2011. Т. 11, № 5. С. 89-93.)

5. Arthur R, Kachura J, Liu G, Chan C, Shapiro H. Laparoscopic myomectomy versus uterine artery embolization: long-term impact on markers of ovarian reserve. *J. Obstet. Gynaecol. Can.* 2014; 36(3): 240-247.
6. Adamjan LV. Minimally invasive surgery in gynecological practice. *Obstetrics and gynecology*. 2006; S1: 11-17. Russian (Адамян Л.В. Минимально инвазивная хирургия в гинекологической практике //Акушерство и гинекология. 2006. № S1. С. 11-17.)
7. Dobrohotova JuJe, Mihaleva LM, Nasyrova NI, Aponovich IA, Zaleskaja SA. The state of the reproductive system of patients undergoing reconstructive plastic surgery on the uterus. *Obstetrics and gynecology*. 2017; 8: 43-47. Russian (Доброхотова Ю.Э., Михалева Л.М., Насырова Н.И., Апонович И.А., Залесская С.А. Состояние репродуктивной системы пациенток, перенесших реконструктивно-пластические операции на матке //Акушерство и гинекология. 2017. № 8. С. 43-47.)
8. Beznoshchenko GB, Kravchenko EN, Tsygankova OYu, Kropmaer KP, Kuz'menko EV, Makarkina LG. Morphofunctional state of ovaries after surgical interventions for tumoral formations. *British Medical Journal*. 2018; 1(2), 128: 272-283.
9. Kulakov VI, Adamjan LV. Endoscopy in gynecology. М., 2007. 428 p. Russian (Кулаков В.И., Адамян Л.В. Эндоскопия в гинекологии. М., 2007. 428 с.)
10. Tkachenko LV, Grijsenko IA. The restoration of reproductive potential in women after surgical reduction of ovary reserve. *Disease treatment and prevention*. 2013; 2(6): 18-23. Russian (Ткаченко Л.В., Гриценко И.А. Системный подход к восстановлению репродуктивного потенциала у женщин после хирургического снижения овариального резерва // Лечение и профилактика. 2013. № 2(6). 18-23.)
11. Koh LI, Sandakova NV. Rehabilitation after apoplexy ovary. *Omsk Scietntific Bulletin*. 2008; 1(65): 43-48. Russian (Кох Л.И., Сандакова Н.В. Реабилитация после апоплексии яичника //Омский научный вестник. 2008. № 1(65). С. 43-48.)
12. Consensus on infertility treatment related to polycystic ovary syndrome. Thessaloniki ESHRE/ASRM-Sponsored PCOS Consensus Workshop Group. *Hum Reprod*. 2008; 23(3): 462-477.
13. Farquhar C, Brown J, Marjoribanks J. Laparoscopic drilling by diathermy or laser for ovulation induction in anovulatory polycystic ovary syndrome. *Cochrane Database Syst Rev*. 2012; 6: CD001122.
14. Krivak TC, Cooksey C, Propst AM. Tubo-ovarian abscess: diagnosis, medical and surgical management. *Compr Ther*. 2004; 30(2): 93-100.
15. Bujanova SN, Shhukina NA, Gorshilin AV. Reproductive prognosis in patients with purulent inflammatory diseases of the pelvic organs: problems and solutions. *Russian Bulletin of Obstetrician-Gynecologist*. 2009; 9(2): 65-68. Russian (Буюнова С.Н., Щукина Н.А., Горшилиа А.В. Репродуктивный прогноз у больных с гнойными воспалительными заболеваниями органов малого таза: проблемы и решения //Российский вестник акушера-гинеколога. 2009. Т. 9, № 2. С. 65-68.)

* * *

Статья поступила в редакцию 04.04.2020 г.

Клинышкова Т.В., Миронова О.Н.

Омский государственный медицинский университет,
БВЗОО «Клинический диагностический центр»,
г. Омск, Россия

СОВРЕМЕННЫЕ ПОДХОДЫ ПРИ CIN, АССОЦИИРОВАННЫХ С ВПЧ

Цель исследования – определить частоту коэкспрессии p16/Ki-67 в цервикальном эпителии больных с ВПЧ-ассоциированными CIN различной степени в сравнении с пациентками без цервикальной патологии по данным иммуноцитохимического исследования.

Материалы и методы. В исследование включены 62 женщины с цервикальной ВПЧ-инфекцией и 13 женщин группы контроля. Пациентки с CIN1 составили 1-ю основную группу (n = 21), женщины с CIN2-CIN3 – 2-ю основную группу (n = 26), группу сравнения составили пациентки с латентной ВПЧ-инфекцией (n = 15). Методы исследования: жидкостная цитология, кольпоскопическое, гистологическое исследование; методы определения ДНК ВПЧ ВР; иммуноцитохимическое исследование для определения двойного окрашивания маркеров p16/Ki-67, статистический анализ.

Результаты. На фоне ВПЧ-инфекции, как в 1-й основной группе пациенток с CIN1, так и в группе сравнения пациенток с NILM, зафиксированы единичные случаи двойного окрашивания маркеров p16 и Ki-67 без существенных различий между группами (p = 0,44). Во 2-й основной группе пациенток с CIN2, CIN3 коэкспрессия p16 и Ki-67 была отмечена у каждой второй женщины, она доминировала относительно 1-й группы и группы сравнения (p = 0,003, p = 0,005 соответственно). При отсутствии ВПЧ в группе контроля установлено отсутствие двойного окрашивания маркеров.

Заключение. Не установлено различий коэкспрессии при CIN1 в сравнении с латентной ВПЧ-инфекцией и группой контроля. При CIN 2+, ассоциированной с ВПЧ ВР, в два раза повышена частота иммуноцитохимического подтверждения экспрессии p16/Ki-67 в сравнении с CIN1, что повышает риск прогрессирования предрака. При выборе дифференцированной тактики ведения пациенток с CIN на фоне ВПЧ необходимо учитывать данные пролиферативного потенциала цервикального эпителия.

Ключевые слова: CIN; ВПЧ; CINtec PLUS; p16ink4a; Ki-67

Klinyshkova T.V., Mironova O.N.

Omsk State Medical University,
Clinical Diagnostic Center, Omsk, Russia

CURRENT APPROACHES FOR HPV-ASSOCIATED CIN

The aim of the study was to determine the frequency of expression of p16/Ki-67 in the cervical epithelium of patients with HPV-associated CIN of various degrees according to immunocytochemical studies in comparison with patients without cervical pathology.

Materials and methods. The study included 62 women with cervical HPV infection and 13 women in the control group. Patients with CIN 1 formed the 1st main group (n = 21), women with CIN2-CIN3 – the 2nd main group (n = 26), and the comparison group consisted of patients with latent HPV infection (n = 15). Research methods: liquid cytology, colposcopic, histological research; methods for determining HPV BP DNA; immunocytochemical research to determine the double staining of p16/Ki-67 markers, statistical analysis.

Results. Against the background of HPV infection, both in the 1st main group of patients with CIN1 and in the comparison group of patients with NILM, isolated cases of double staining of P16 and Ki-67 markers were recorded without significant differences between the groups (p = 0.44). In the 2nd main group of patients with CIN2, CIN3, co-expression of p16 and Ki-67 was observed in every second woman, it dominated relative to the 1st group and the comparison group (p = 0.003, p = 0.005, respectively). In the absence of HPV, the control group found that there was no double staining of markers.

Conclusion. There were no differences in coexpression in CIN1 compared to latent HPV infection and the control group. When CIN 2+ is associated with HPV BP, the frequency of immunocytochemical confirmation of P16/Ki-67 expression is increased compared to CIN1, which increases the risk of precancerous progression. When choosing a differentiated management strategy for patients with CIN on the background of HPV, it is necessary to take into account the data of the proliferative potential of the cervical epithelium.

Key words: CIN; HPV; CINtec PLUS; p16ink4a; Ki-67

Несмотря на достижения цервикологии, отмечается ежегодное увеличение пациенток, страдающих раком шейки матки (РШМ) [1]. Распространенность РШМ выросла с 110,3 в 2008 г.

до 123,7 на 100 тыс. населения в 2018 г. в масштабах России. Заболеваемость РШМ находится на второй позиции в структуре раков гениталий в стране [2].

Корреспонденцию адресовать:

КЛИНЫШКОВА Татьяна Владимировна,
644099, г. Омск, ул. Ленина, д. 12,
ФГБОУ ВО ОмГМУ Минздрава России.
Тел: 8 (3812) 23-02-93, E-mail: klin_tatyana@mail.ru

Информация для цитирования:

Клинышкова Т.В., Миронова О.Н. Современные подходы при CIN, ассоциированных с ВПЧ // Мать и Дитя в Кузбассе. 2020. №2(81). С. 15-19.

DOI: 10.24411/2686-7338-2020-10016

В рамках вторичной профилактики РШМ существенную роль играет совершенствование методов диагностики папилломавирусной инфекции, правильная клиническая интерпретация результатов обследования и своевременное адекватное лечение пациенток с цервикальным предраком. Активная разработка профилактических стратегий, основанная на ВПЧ-детекции, углубленное изучение ВПЧ-генотипирования, маркеров пролиферации, метилирования при цервикальной ВПЧ-инфекции, их внедрение в практику побуждают к анализу клинических данных [3-5].

Среди прогностических маркеров риска большое внимание уделяется p16ink4a (или p16) и Ki-67 [6, 7]. Белок p16 осуществляет контроль клеточного цикла, относится к ингибиторам циклинзависимых киназ, которые тормозят пролиферацию. Ki-67 является белком клеточной пролиферации и экспрессируется в течение всех активных фаз клеточного цикла. При персистирующем течении инфекции, вызванной ВПЧ ВР, уровень экспрессии p16 возрастает, способствуя усилению пролиферации цервикального эпителия. Признается, что p16/Ki67 — надежный инструмент стратификации риска среди ВПЧ-позитивных женщин. В пользу информативности p16 и Ki-67 свидетельствуют следующие факты. При обследовании на p16 (без Ki-67) женщин 35-60 лет риск CIN3+ в течение 3 лет был 4,7 % среди ВПЧ+/p16-позитивных в сравнении с 0,8 % ВПЧ+/p16-негативных женщин в рамках NTCC-исследования [6]. Кроме того, 83,7 % женщин с последующим развитием CIN3+ были исходно p16-позитивными. Гиперэкспрессию p16 называют маркером CIN2 и связывают с высоким риском CIN3+ в течение 3 лет у ВПЧ-позитивных женщин, особенно в возрасте 35-60 лет.

Диагностическое значение в последние годы имеет не только изолированное определение p16 или Ki-67, а одновременное обнаружение p16, Ki-67 (коэкспрессия), что проявляется двойным окрашиванием (dual stain): коричневой цитоплазмой (p16) и красным ядром (Ki-67). Так, в крупномасштабном исследовании ATHENA (n = 7727) было показано, что для выявления CIN3+ чувствительность метода p16/Ki-67 была значительно выше Пар-цитологии (74,9 % против 51,9 %) [8]. Учитывая опыт предыдущих исследований, оценка коэкспрессии биомаркеров в сравнительном контексте представляет интерес.

Цель исследования — определить частоту коэкспрессии p16/Ki-67 в цервикальном эпителии больных с ВПЧ-ассоциированными CIN различной степени в сравнении с пациентками без цервикальной патологии по данным иммуноцитохимического исследования.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В исследование включены 62 женщины с цервикальной ВПЧ-инфекцией (средний возраст — 26,4 ± 6,13 лет), среди которых основную группу составили 47 пациенток с верифицированной CIN, ассоциированной с ВПЧ ВР. Пациентки с CIN1 составили 1-ю основную группу (n = 21), женщины с CIN2-CIN3 составили 2-ю основную группу (n = 26). Выделены группа сравнения, которую составили пациентки с латентной ВПЧ-инфекцией (n = 15), и группа контроля (n = 13).

Критериями включения в 1-ю основную группу явились: репродуктивный возраст, наличие позитивного цервикального ВПЧ-теста, LSIL по данным цитологического исследования, гистологическая верификация CIN1, иммуноцитохимическое исследование цервикального материала на p16/Ki-67. Критериями включения во 2-ю основную группу явились: репродуктивный возраст, наличие позитивного цервикального ВПЧ-теста, наличие SIL по данным цитологического исследования, гистологическая верификация CIN2, CIN3, иммуноцитохимическое исследование цервикального материала на p16/Ki-67. Критерии включения в группу сравнения: репродуктивный возраст, позитивный ВПЧ-тест с типированием на 14 типов, NILM по данным цитологического исследования и отсутствие аномальных кольпоскопических картин, иммуноцитохимическое исследование цервикального материала на p16/Ki-67. Критерии включения в группу контроля: репродуктивный возраст, наличие негативного ВПЧ-теста, NILM по данным цитологического исследования, отсутствие цервикальной патологии. Информированное согласие пациенток являлось обязательным условием для участия в исследовании. Критерии исключения: несоответствующий возраст больных, беременность и лактация, рак шейки матки, отказ от участия в исследовании.

Комплексная диагностика включала традиционные методы [цитологическое исследование (жидкостная цитология — Sure Path), кольпоскопическое исследование; гистологическое исследование цервикальных биоптатов и эндоцервикальных образцов] и дополнительные методы [метод ПЦР с гибридизационно-флуоресцентной детекцией продуктов ПЦР в режиме реального времени использовался для дифференцированного выявления и количественного определения ДНК ВПЧ 6, 11, 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58 и 59]. Иммуноцитохимическое исследование для определения двойного окрашивания маркеров p16/Ki-67 (тест-система «CINtec® PLUS Kit»).

Статистический анализ данных проводился с применением пакета STATISTICA-6, пакета EpiInfo

Сведения об авторах:

КЛИНЫШКОВА Татьяна Владимировна, доктор мед. наук, профессор, профессор кафедры акушерства и гинекологии ДПО, ФГБОУ ВО ОмГМУ Минздрава России, г. Омск, Россия. E-mail: klin_tatyana@mail.ru

МИРОНОВА Ольга Николаевна, врач клинической лабораторной диагностики, патоморфологический отдел, БУЗОО КДЦ, г. Омск, Россия. E-mail: mironova63@gmail.com

(версия 3.3), возможностей MS Excel. Проверка нормальности распределения количественных признаков проводилась по критерию Шапиро-Уилки. Во всех процедурах статистического анализа критический уровень значимости p принимался равным 0,05. Данные в тексте представлены в виде $M \pm SD$, где M — средняя арифметическая, SD — стандартное отклонение средней. Для сравнения качественных показателей в группах использовался точный критерий Фишера.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ОБСУЖДЕНИЕ

В соответствии с критериями включения, дана оценка экспрессии биомаркеров p16ink4a и Ki-67 цервикальных образцов 75 пациенток: с CIN1 (средний возраст — $24,9 \pm 3,77$ лет), CIN2-3 (средний возраст — $29,1 \pm 7,22$ лет), с латентной формой ВПЧ-инфекции (средний возраст — $25,7 \pm 5,63$ лет) и группы контроля (средний возраст — $25,9 \pm 6,97$ лет).

Позитивный тест двойного окрашивания биомаркеров посредством иммуноцитохимического исследования материала отражал факт коэкспрессии p16/Ki-67 (табл.).

В группе контроля у пациенток без цервикальной патологии, негативным ВПЧ-тестом и NILM, по данным цитологического исследования, установлено отсутствие двойного окрашивания маркеров. В группе сравнения у женщин с NILM и отсутствием аномальных кольпоскопических картин на фоне ВПЧ тест явился положительным в одном случае.

В 1-й основной группе и группе сравнения зафиксированы единичные случаи двойного окрашивания маркеров ($p = 0,44$). Во 2-й основной группе коэкспрессия p16 и Ki-67 была отмечена у каждой второй женщины, она доминировала относительно 1-й группы (10 %) и группы сравнения (6,7 %). Сравнительный анализ позволил установить отсутствие различий в коэкспрессии p16/Ki-67 при ВПЧ-ассоциированной CIN1 относительно латентной ВПЧ-инфекции и женщин без ВПЧ и

цервикальной патологии. CIN2-3 характеризовалась статистически значимым преобладанием уровня биомаркеров не только в сравнении с латентной инфекцией, но и с CIN1 ($p = 0,005$, $p = 0,003$ соответственно).

Если ВПЧ-тест отражает факт наличия вируса, цитологическое изучение — состояние эпителиальных клеток на момент исследования, то оценка уровня p16/Ki-67 детализирует уровень пролиферативной активности эпителия шейки матки. Уровень биомаркеров можно оценивать не только в эпителиальных клетках при проведении иммуноцитохимии, но и в ткани экзоцервикса биоптата посредством иммуногистохимии. По нашим данным предыдущего иммуногистохимического исследования экспрессии одного маркера — p16ink4a — среди пациенток с ВПЧ-ассоциированными поражениями высокой степени (CIN2-CIN3) выявлено трехкратное повышение величины иммуногистохимического индекса p16ink4a в эпителии экзоцервикса (по интенсивности реакции, протяженности экспрессии и наличию ядерной метки) в сравнении с поражениями низкой степени (CIN1) [5]. Одновременное определение двух маркеров имеет преимущества как с позиции более высокой информативности, так и неинвазивности забора материала для иммуноцитохимического исследования.

Оценка уровня пролиферативного потенциала эпителия шейки матки на основании одновременно изученной экспрессии двух маркеров p16/Ki-67 позволяет прогнозировать течение папилломавирусной инфекции. Даже при CIN1, как мы видим по результатам данного исследования, могут встречаться случаи (около 10 %) более активного течения заболевания. Соответственно и тактика ведения таких пациенток должна быть более активной и возможность выжидательной тактики в течение 24 месяцев представляет риск ввиду трансформации в CIN2 еще до отведенного срока обследования по алгоритмам. Аналогично для пациенток с CIN2, допустимость консервативного ведения которых остается дискуссионной. Возможность консервативной тактики должна быть оценена с учетом

Таблица
Сравнительная характеристика коэкспрессии p16/Ki-67 у пациенток с ВПЧ-ассоциированной CIN
Table
Comparative characteristics of coexpression of p16/Ki-67 in patients with HPV-associated CIN

Показатели	1-я основная группа (n = 21) (1)	2-я основная группа (n = 26) (2)	Группа сравнения (n = 15) (3)	Группа контроля (n = 13) (4)	φ 1,2 p 1,2	φ 1,3 p 1,3	φ 2,3 p 2,3	φ 2,4 p 2,4
Экспрессия p16/Ki-67	2	13	1	0	0,186 0,003	0,014 0,44	0,193 0,005	0,250 0,001

Information about authors:

KLINYSHKOVA Tatyana Vladimirovna, doctor of medical sciences, professor, professor of the department of obstetrics and gynecology of further professional education, Omsk State Medical University, Omsk, Russia. E-mail: klin_tatyana@mail.ru

MIRONOVA Olga Nikolaevna, doctor of clinical laboratory diagnostics, pathomorphological department, Clinical Diagnostic Center, Omsk, Russia. E-mail: mironova63gmail.com

состояния биомаркеров. При положительном тесте двойного окрашивания рациональной является тактика комплексного хирургического лечения. При отрицательном тесте двойного окрашивания допустим консервативный подход с учетом возраста, отсутствия персистирующей формы папилломавирусной инфекции, кольпоскопической картины, включая тип зоны трансформации, а также регулярного наблюдения и отсутствия рецидива CIN.

Данный метод оценки биомаркеров может применяться не только у пациенток с CIN с целью выбора тактики ведения, но и на этапе цервикального скрининга. По мнению ряда авторов, при первичном ВПЧ-скрининге цитологический метод двойного окрашивания рекомендуется использовать для отбора/дообследования (triage) ВПЧ-положительных пациенток, поскольку он повышает чувствительность цитологии [7-9]. ВПЧ+/p16-положительным женщинам показана немедленная кольпоскопия. Так, направление на кольпоскопию всех ВПЧ 16/18-положительных женщин, а также p16/Ki67-положительных при других генотипах ВПЧ ВР (non-16/18) позволило достичь повышения чувствительности для CIN3+, составившую 86,8 %. Учитывая очевидные преимущества, цитологический метод двойного окрашивания предлагается к внедрению в программы цервикального скрининга [10]. Мета-анализ Е. Peeters и др. подтвердил, что p16 и окрашивание p16/Ki-67 более специфичны для детекции CIN2+/CIN3+ в сравнении с ВПЧ ВР тестом даже среди пациенток с начальными признаками аномальных цитологических мазков — ASC-US или LSIL [11]. Все вышесказанное свидетельствует о рациональности внедрения данного метода в клиническую практику. Внедрение новых диагностиче-

ских технологий раскрывает перспективы усовершенствования цервикального скрининга, а также лечебных подходов при CIN.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

При ВПЧ-ассоциированной CIN1 отмечаются единичные случаи коэкспрессии p16/Ki-67 в цервикальном эпителии по данным позитивного иммуноцитохимического теста двойного окрашивания. Не установлено различий коэкспрессии при CIN1 в сравнении с латентной ВПЧ-инфекцией и группой контроля, что допускает возможность наблюдательной тактики в условиях противовирусного лечения. Наличие признаков коэкспрессии p16/Ki-67 диктует нецелесообразность наблюдательной тактики при CIN1.

Среди пациенток с CIN2+, ассоциированной с ВПЧ ВР, в два раза повышена частота иммуноцитохимического подтверждения экспрессии p16/Ki-67 в сравнении с пациентками с CIN1, что повышает риск прогрессирования предрака и требует активной тактики ведения с применением комплексного лечения. При отсутствии противовирусного компонента лечения и с учетом пролиферативного потенциала цервикального эпителия (по данным позитивного теста) существует риск рецидивирования CIN.

Информация о финансировании и конфликте интересов

Исследование не имело спонсорской поддержки. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES:

1. State of cancer care in Russia in 2018 /Ed. by AD. Kaprin, VV Starinsky, and GV Petrova. M.: 2019. 236 p. Russian (Состояние онкологической помощи населению России в 2018 году /Под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, Г.В. Петровой. М.: МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 2019. 236 с.)
2. Klinyshkova TV, Turchaninov DV, Buyan MS. Cervical cancer in the Omsk Region: epidemiological aspects. *Obstetrics and Gynecology*. 2018; 3: 102-108. Russian (Клинышкова Т.В., Турчанинов Д.В., Буян М.С. Эпидемиологические аспекты рака шейки матки в Омской области //Акушерство и гинекология. 2018. № 3. С. 102-108.)
3. Wentzensen N, Arbyn M, Berkhof J, Bower M, Canfell K, Einstein M et al. Eurogin 2016 Roadmap: how HPV knowledge is changing screening practice. *Int J Cancer*. 2017; 140(10): 2192-2200.
4. Prilepskaya VN. HPV-associated cervical diseases: screening, methods of examination, principles of treatment. *Gynecology*. 2019; 21(3): 6-8. Russian (Прилепская В.Н. ВПЧ-ассоциированные заболевания шейки матки: скрининг, методы обследования, принципы лечения //Гинекология. 2019. Т. 21, № 3. С. 6-8.)
5. Klinishkova TV, Karatyuk TI, Mozgovoy SI, Pritykina TV. Features of expression of P16ink4α and metabolites of estradiol in HPV-associated squamous lesions of the cervix. *Questions of gynecology, obstetrics and perinatology*. 2011; 10 (2): 45- 49. Russian (Клинышкова Т.В., Каратюк Т.И., Мозговой С.И., Притыкина Т.В. Особенности экспрессии p16 ink4α и метаболитов эстрадиола при ВПЧ-ассоциированных плоскоклеточных поражениях шейки матки //Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. 2011. Т. 10, № 2. С. 45-49.)
6. Carozzi F, Gillio-Tos A, Confortini M, Mistro AD, Sani C, Marco LD et al. Risk of high-grade cervical intraepithelial neoplasia during follow-up in HPV-positive women according to baseline p16-INK4A results: a prospective analysis of a nested sub-study of the NTCC randomised controlled trial. *Lancet Oncol*. 2013; 14(2): 168-76.
7. Wright TC Jr, Behrens CM, Ranger-Moore J, Rehm S, Sharma A, Stoler MH, Ridder R. Triaging HPV-positive women with p16/Ki-67 dual-stained cytology: Results from a sub-study nested into the ATHENA trial. *Gynecol Oncol*. 2017; 144(1): 51-56.

8. Wentzensen N, Fetterman B, Castle PhE, Schiffman M, Wood ShN, Stiemerling E et al. p16/Ki-67 Dual Stain Cytology for Detection of Cervical Precancer in HPV-Positive Women. *Journal of the National Cancer Institute*. 2015; 107(12): djv257.
9. Gustinucci D, Giorgi Rossi P, Cesarini E, Broccolini M, Bulletti S, Cariani A et al. Use of Cytology, E6/E7 mRNA, and p16INK4a-Ki-67 to Define the Management of Human Papillomavirus (HPV)-Positive Women in Cervical Cancer Screening. *Am J Clin Pathol*. 2016; 145(1): 35-45.
10. Benevolo M, Allia E, Gustinucci D, Rollo F, Bulletti S, Cesarini E et al. Interobserver reproducibility of cytologic p16^{INK4a} / Ki-67 dual immunostaining in human papillomavirus-positive women. *Cancer Cytopathol*. 2017; 125(3): 212-220.
11. Peeters E, Wentzensen N, Bergeron C, Arbyn M. Meta-analysis of the accuracy of p16 or p16/Ki-67 immunocytochemistry versus HPV testing for the detection of CIN2+/CIN3+ in triage of women with minor abnormal cytology. *Cancer Cytopathol*. 2019; 127(3): 169-180.

* * *

Куклина Л.В., Кравченко Е.Н., Кривчик Г.В.
Омский государственный медицинский университет,
БУЗОО «Городской клинический перинатальный центр»,
г. Омск, Россия

РОЛЬ ИНФЕКЦИОННОГО ФАКТОРА В ФОРМИРОВАНИИ ЗАДЕРЖКИ РОСТА ПЛОДА И ИСХОДЫ ГЕСТАЦИИ

Цель исследования – изучить особенности течения беременности и исходы родов при внутриутробной инфекции (ВУИ) у новорожденных с задержкой роста плода (ЗРП).

Материалы и методы. Проведен ретроспективный анализ медицинской документации 157 женщин, родивших на базе БУЗОО «Городской клинический перинатальный центр» г. Омска. Все пациентки с ЗРП были разделены на 2 группы, в зависимости от наличия ВУИ: основная группа – 33 женщины, родившие детей с установленным диагнозом ЗРП и ВУИ, группа сравнения – 124 женщины, родившие детей с ЗРП без ВУИ.

Результаты. В основной группе наиболее частой патологией во время беременности оказались ОРВИ, перенесенные во время беременности (у 13 или 39,4 %) и заболевания почек (у 5 или 15,1 %), бактериальный вагиноз и бактериальный вагинит (у 15 или 45,4 %), что было достоверно больше, чем в группе сравнения – у 25 или 20,2 % ($p = 0,022$), у 5 или 4,0 % ($p = 0,021$) и у 24 или 19,3 % ($p = 0,003$) пациенток соответственно. Наиболее часто в обеих группах встречалась I степень ЗРП, но в группе сравнения она встречалась достоверно чаще (77,4 %), III степень ЗРП была выявлена только в основной группе у 3 (9,1 %) новорожденных ($p < 0,001$). В основной группе зафиксированы 4 (12,1 %) случая ранней неонатальной смертности (1 – ранний сепсис новорожденного, 3 – врожденная пневмония), в группе сравнения случаи РНС не регистрировались.

Заключение. У беременных женщин с синдромом задержки роста плода, родивших новорожденных с внутриутробной инфекцией, достоверно чаще выявлялись инфекции половых путей, острые и обострение хронических инфекций экстрагенитальной локализации. Наличие инфекции характеризовалось большей частотой критических состояний плода, что обусловило неблагоприятные перинатальные исходы.

Ключевые слова: внутриутробная инфекция (ВУИ); задержка роста плода; течение беременности; исходы родов

Kuklina L.V., Kravchenko E.N., Krivchik G.V.

Omsk State Medical University,
City Clinical Perinatal Center, Omsk, Russia

THE ROLE OF THE INFECTIOUS FACTOR IN THE FORMATION OF FETAL GROWTH RETARDATION AND GESTATION OUTCOMES

Purpose of the study – to study the features of the course of pregnancy and the outcome of childbirth during intrauterine infection (IUI) in newborns with fetal growth retardation (FGR).

Materials and methods. A retrospective analysis of the medical documentation of 157 women who gave birth on the basis of the City Clinical Perinatal Center in Omsk was performed. All patients with FGR were divided into 2 groups, depending on the presence of IUI: the main group – 33 women who gave birth to children with an established diagnosis of FGR and IUI, the comparison group – 124 women who gave birth to children with FGR without IUI.

Results. In the main group, the most common pathology during pregnancy was acute respiratory viral infections during pregnancy – in 13 (39,4 %) and kidney diseases in 5 (15,1 %), bacterial vaginosis and bacterial vaginitis in 15 (45,4 %), which was significantly more than in the comparison group – in 25 (20,2 %; $p = 0,022$), in 5 (4,0 %; $p = 0,021$) and in 24 (19,3 %; $p = 0,003$) patients respectively. Most often, in both groups, I degree of FGR occurred, but in the comparison group it was significantly more frequent (77,4 %), III degree of FGR was detected only in the main group in 3 (9,1 %) newborns ($p < 0,001$). In the main group, 4 (12,1 %) cases of early neonatal mortality were recorded (1 – early sepsis of the newborn, 3 – congenital pneumonia), in the comparison group, cases of early neonatal mortality were not recorded.

Conclusion. In pregnant women with fetal growth retardation syndrome who gave birth to newborns with intrauterine infection, genital tract infections, acute and exacerbation of chronic infections of extragenital localization were significantly more often detected. The presence of infection was characterized by a high frequency of critical conditions of the fetus, which led to adverse perinatal outcomes.

Key words: intrauterine infection (IUI); fetal growth retardation; the course of pregnancy; outcomes of childbirth

Корреспонденцию адресовать:

КУКЛИНА Лариса Владимировна,
644099, г. Омск, ул. Ленина, д. 12,
ФГБОУ ВО ОмГМУ Минздрава России.
Тел: 8 (3812) 23-02-93, E-mail: kuklinalara@mail.ru

Информация для цитирования:

Куклина Л.В., Кравченко Е.Н., Кривчик Г.В. Роль инфекционного фактора в формировании задержки роста плода и исходы гестации // Мать и Дитя в Кузбассе. 2020. №2(81). С. 20-25.
DOI: 10.24411/2686-7338-2020-10017

Внутриутробные инфекции (ВУИ) остаются актуальной проблемой акушерства и неонатологии: они занимают третье место в структуре заболеваемости новорожденных и перинатальной смертности после дыхательных расстройств и врожденных пороков развития. В последнее десятилетие наблюдается тенденция к росту заболеваемости ВУИ [1-3]. Этиологическими агентами ВУИ могут быть различные возбудители, а клиническая симптоматика не включает патогномичные признаки: возможные задержка роста плода (ЗРП), дыхательные расстройства, сердечно-сосудистая недостаточность, неврологические нарушения, сыпь, желтуха, гепатоспленомегалия и др. В дальнейшем осложнения ВУИ могут привести к ранней инвалидизации детей [4]. Следовательно, проблемы диагностики, профилактики и лечения внутриутробного инфицирования чрезвычайно важны. С одной стороны, встречаются случаи его позднего распознавания и несвоевременного лечения, с другой — отмечаются гипердиагностика, проведение недостаточно обоснованной антибактериальной терапии в антенатальном периоде, что не всегда безопасно для плода. Преобладание малосимптомного клинического течения ВУИ обуславливает трудности постановки диагноза в антенатальном периоде и определения прогноза для новорожденного. Диагностика ВУИ должна основываться только на тщательной оценке данных анамнеза, особенностей клинической картины заболевания, результатов исследования показателей иммунореактивности и интерферонового статуса организма матери [5].

Внутриутробные TORCH-инфекции при ассоциации с острыми вирусными инфекциями развиваются тяжелее, чем внутриутробные моно- и ассоциированные острые вирусные инфекции, но более легко, чем в ассоциации с инфекциями, передающимися половым путем (ИППП); без признаков сероконверсии у матери, но при обострении хронической TORCH-инфекции. Такой вариант микст-инфекции часто приводит к прерыванию беременности и рождению детей из группы риска инвалидизации [6]. В то же время спектр TORCH-инфекций, на которые обследуется женщина во время беременности, недостаточен для проведения лечебно-профилактических мероприятий по врожденным инфекциям. Обследование на TORCH-инфекции женщин лишь в 1-м триместре беременности свидетельствует о недооценке их значимости, при этом характер родов не влияет на развитие врожденной инфекции [7].

Проблема ЗРП также является актуальной. В популяции беременных ЗРП осложняет от 5% до

24% беременностей, считается одной из причин мертворождения и высоким фактором риска перинатальной заболеваемости и смертности [8]. В 2018 году, по данным официальной статистики, в РФ с диагнозом «замедленный рост и недостаточность питания» родилось 98262 детей; это состояние занимает второе место в структуре заболеваемости новорожденных после неонатальной желтухи (у новорожденных родившихся с массой тела более 1000 г.) [9]. Причины формирования ЗРП многофакторны [10]. Задержка роста плода развивается на фоне плацентарной недостаточности [11, 12], в то время как одной из причин развития плацентарной недостаточности является инфекция [13-15]. Таким образом, изучение взаимовлияния данных акушерских патологий (внутриутробная инфекция, задержка роста плода), значительно осложняющих состояние новорожденного при рождении имеет большое практическое значение для их прогнозирования и получения благоприятных акушерских и перинатальных исходов.

Цель исследования — изучить особенности течения беременности и исходы родов при внутриутробной инфекции (ВУИ) у новорожденных с задержкой роста плода (ЗРП).

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Проведен ретроспективный анализ медицинской документации (история родов — форма 096/у, индивидуальная карта беременной и родильницы — форма 111/у, история развития новорожденного — форма 097/у) 157 женщин, родивших на базе БУЗОО «Городской клинический перинатальный центр» г. Омска с 2012 по 2019 гг. Все пациентки с ЗРП были разделены на 2 группы, в зависимости от наличия ВУИ: основная группа — 33 женщины, родившие детей с установленным диагнозом ЗРП и ВУИ, группа сравнения — 124 женщины, родившие детей с ЗРП без ВУИ.

Росто-весовые показатели новорожденных оценивались согласно центильным таблицам Фентона [16]. Задержка внутриутробного роста новорожденных диагностировалась при снижении массы тела ниже 10-го процентиля для данного срока гестации. Обследование на инфекции проводилось методом ПЦР диагностики и бактериологическим исследованием у беременных и после родов у их новорожденных.

Все статистические расчеты были выполнены с помощью программы Microsoft Excel 2010 и программы статистической обработки материала Statistica (версия 6,0). Были рассчитаны среднее

Сведения об авторах:

КУКЛИНА Лариса Владимировна, канд. мед. наук, доцент, кафедра акушерства и гинекологии ДПО, ФГБОУ ВО ОмГМУ Минздрава России, г. Омск, Россия. E-mail: kuklinalara@mail.ru

КРАВЧЕНКО Елена Николаевна, доктор мед. наук, профессор, зав. кафедрой акушерства и гинекологии ДПО, ФГБОУ ВО ОмГМУ Минздрава России, г. Омск, Россия. E-mail: kravchenko.en@mail.ru

КРИВЧИК Галина Владимировна, канд. мед. наук, доцент, кафедра акушерства и гинекологии ДПО, ФГБОУ ВО ОмГМУ Минздрава России; зам. гл. врача, БУЗОО ГКПЦ, г. Омск, Россия. E-mail: krivchikgalina@yandex.ru

арифметическое и стандартное отклонение ($M \pm m$). Сравнение групп проведено с помощью анализа четырехпольных таблиц с использованием непараметрических статистических критериев. Критический уровень значимости статистических гипотез в данном исследовании принимали равным 0,05.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Средний возраст женщин основной группы составил $28,6 \pm 5,2$ лет, группы сравнения — $27,9 \pm 5,5$ лет. Удельный вес первородящих составил 45,5 % (15 женщин) в основной группе, из них 21,2 % (7 женщин) — возрастные первородящие; частота повторнородящих этой же группы — 54,5 % (18 женщин). Первородящих в группе сравнения было 57,3 % (71 женщина), из них возрастные первородящие составили 16,1 % (20 женщин), юные первородящие — 2,4 % (3 женщины), а удельный вес повторнородящих данной группы составил 42,7 % (53 женщины).

Средняя масса тела детей составила $1843,3 \pm 555,2$ г в основной группе, в группе сравнения — $2128,5 \pm 579,1$ г. Средняя длина тела детей была $41,7 \pm 5,7$ см в основной группе, в группе сравнения — $44,7 \pm 5,2$ см.

В основной группе профессиональные вредности имели 2 (6,1 %) женщины, курили — 6 (18,2 %), в группе сравнения — 8 (6,4 %; $p = 0,918$) и 15 (12,1 %; $p = 0,362$) соответственно. Медицинские аборт были у 6 (18,2 %) и 29 (23,4 %; $p = 0,524$) в основной группе и группе сравнения. Неразвивающаяся беременность и самопроизвольный выкидыш наблюдались у 2 (6,1 %) и 5 (15,1 %) пациенток в основной группе, 15 (12,1 %; $p = 0,322$) и 18 (14,5 %; $p = 0,927$) в группе сравнения соответственно.

При изучении перенесенных заболеваний половых органов в исследуемых группах было выяснено, что чаще всего в анамнезе у женщин наблюдалась

дисплазия шейки матки — у 10 (30,3 %) и у 35 (28,2 %; $p = 0,659$) соответственно исследуемым группам (табл. 1). В основной группе наиболее часто выявлялись бактериальный вагиноз и бактериальный вагинит у 15 (45,4 %), в группе сравнения эта патология встречалась у 24 (19,3 %; $p = 0,003$), что было достоверно реже, чем в основной группе. В сумме гинекологическая патология встречалась достоверно чаще в основной группе — 37 (112,1 %), в группе сравнения — 90 (72,6 %; $p < 0,001$).

Осложнения беременности (табл. 2) наблюдались у всех женщин основной группы и группы сравнения. В основной группе и в группе сравнения наиболее часто из осложнений гестации регистрировались угроза прерывания у 17 (51,5 %) и 39 (31,4 %; $p = 0,033$) пациенток и плацентарные нарушения у 18 (54,5 %) и 45 (36,3 %; $p = 0,058$) беременных соответственно. У наблюдаемых беременных с выявленными ЗРП и ВУИ плода наиболее частой патологией во время беременности оказались ОРВИ, перенесенные во время беременности — у 13 (39,4 %) и заболевания почек у 5 (15,1 %), что было достоверно больше, чем в группе сравнения — у 25 (20,2 %; $p = 0,022$) и у 5 (4,0 %; $p = 0,021$) пациенток соответственно.

В основной группе, на втором месте по частоте выявлена анемия — у 25 (25,5 %) женщин, на третьем — сердечно-сосудистые нарушения 22 (22,4 %), при этом артериальная гипертензия и нейроциркуляторная дистония наблюдались одинаково часто. В группе сравнения анемия диагностирована у 23 (23,7 %; $\chi^2 = 0,016$; $p = 0,900$) обследованных, сердечно-сосудистые нарушения — у 19 (19,6 %; $\chi^2 = 0,099$; $p = 0,753$). В целом в основной группе течение гестации осложнилось в 90 (272,2 %) случаях, а в группе сравнения — в 247 (199,2 %).

При ультразвуковом исследовании в основной группе чаще регистрировалось многоводие — 7 (21,2 %), в группе сравнения — 3 (2,4 %; $p < 0,001$),

Таблица 1
Распределение женщин в зависимости от гинекологической патологии
Table 1
Distribution of women according to gynecological pathology

Гинекологические заболевания	Группы, n - %		p
	n = 33	n = 124	
Дисплазия шейки матки	10 - 30,3	35 - 28,2	0,659
Бактериальный вагинит, бактериальный вагиноз	15 - 45,4	24 - 19,3	0,003
Миома матки	4 - 12,1	12 - 9,7	0,681
Хронический аднексит	5 - 15,1	14 - 11,3	0,546
Бесплодие	3 - 9,0	5 - 4,0	0,241
Всего	37 - 112,1	90 - 72,6	< 0,001

Information about authors:

KUKLINA Larisa Vladimirovna, candidate of medical sciences, docent, department of obstetrics and gynecology of further professional education, Omsk State Medical University, Omsk, Russia. E-mail: kuklinalara@mail.ru

KRAVCHENKO Elena Nikolaevna, doctor of medical sciences, professor, head of the department of obstetrics and gynecology of further professional education, Omsk State Medical University, Omsk, Russia. E-mail: kravchenko.en@mail.ru

KRIVCHIK Galina Vladimirovna, candidate of medical sciences, docent, department of obstetrics and gynecology of further professional education, Omsk State Medical University; deputy chief physician, City Clinical Perinatal Center, Omsk, Russia. E-mail: krivchikgalina@yandex.ru

Таблица 2
Распределение женщин в зависимости от осложнений беременности
Table 2
Distribution of women according to pregnancy complications

Осложнения беременности	Группы, n - %		p
	n = 33	n = 124	
ОРВИ при беременности	13 - 39,4	25 - 20,2	0,022
Острые 3-я мочевой системы	5 - 15,1	5 - 4,0	0,021
Отеки, гипертензивные расстройства во время беременности	10 - 30,3	38 - 30,6	0,970
Угроза выкидыша	17 - 51,5	39 - 31,4	0,033
Плацентарные нарушения (НППК)	18 - 54,5	45 - 36,3	0,058
Гестационный сахарный диабет	9 - 27,3	34 - 27,4	0,987
Многоводие	7 - 21,2	3 - 2,4	< 0,001
Маловодие	2 - 6,1	38 - 30,6	0,004
Преэклампсия	7 - 21,2	16 - 12,9	0,231
Предлежание плаценты	-	2 - 1,6	0,463
Внутрипеченочный холестаз	2 - 6,1	2 - 1,6	0,150

маловодие отмечалось чаще в группе сравнения — у 38 (30,6 %), в основной группе — у 2 (6,1 %; $p = 0,004$).

Роды в срок (табл. 3) произошли у 8 (24,2 %) беременных основной группы, что достоверно меньше, чем в группе сравнения — 83 (66,9 %; $p < 0,001$). По частоте родов через естественные родовые пути в исследуемых группах достоверных различий не выявлено: в основной группе — 12 (36,4 %) беременных родоразрешились самостоятельно, в группе сравнения — 52 (41,9 %; $p = 0,563$). Основными показаниями для родоразрешения в основной группе и группе сравнения явились прогрессирующая гипоксия плода у 6 (28,6 %) и 29 (40,3 %; $p = 0,330$), декомпенсированная плацентарная недостаточность

у 4 (19,0 %) и 13 (18,0 %; $p = 0,918$) и преэклампсия у 7 (33,3 %) и 11 (15,3 %; $p = 0,066$) соответственно.

Наиболее часто в обеих группах встречалась I степень ЗРП (табл. 4), но в группе сравнения она встречалась достоверно чаще (77,4 %), чем в основной группе (51,5 %; $p = 0,004$); II степень в основной группе выявлялась с частотой 39,4 %, в группе сравнения — 22,6 % ($p = 0,065$); III степень ЗРП была выявлена только в основной группе у 3 (9,1 %) новорожденных ($p < 0,001$).

С оценкой по шкале Апгар 8 баллов и выше были рождены дети только в группе сравнения 10 (8 %; $p = 0,092$). Чаще всего рождались дети в асфиксии умеренной степени с оценкой по Апгар 4-7 баллов — в основной группе 27 (81,8 %) детей,

Таблица 3
Исходы родов
Table 3
Delivery outcomes

Показатель	Группы n - %		p
	n = 33	n = 124	
Недоношенные	25 - 75,8	41 - 33,1	$< 0,001$
Доношенные	8 - 24,2	83 - 66,9	$< 0,001$
Роды через естественные родовые пути	12 - 36,4	52 - 41,9	0,563
Кесарево сечение, в том числе:	21 - 63,6	72 - 58,1	0,563
- плановое	2 - 6,1	9 - 7,3	0,711
- срочное, экстренное	19 - 57,6	63 - 50,8	0,341

Таблица 4
Формы и степени задержки роста плода (ЗРП)
Table 4
Forms and degrees of fetal growth retardation

Показания		Группы, n - %		p
		n = 33	n = 124	
Формы ЗРП	- симметричная	16 - 48,5	43 - 34,7	0,146
	- асимметричная	17 - 51,5	81 - 65,3	0,146
Степени ЗРП	- I степень	17 - 51,5	96 - 77,4	0,004
	- II степень	13 - 39,4	28 - 22,6	0,065
	- III степень	3 - 9,1	0	< 0,001

в группе сравнения — 103 (83,1 %; $p = 0,778$). В асфиксии тяжелой степени с оценкой по шкале Апгар 0-3 балла в основной группе родились 6 (18,2 %) новорожденных, в группе сравнения — 11 (8,9 %; $p = 0,127$).

В основной группе, учитывая тяжесть состояния новорожденных сразу после родов, были госпитализированы в отделение реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ) 27 (81,8 %) детей, в группе сравнения — 41 (33,1 %; $p < 0,001$). Чаще всего новорожденные основной группы (18 или 54,5 %) были переведены на II этап выхаживания в отделение реанимации, в группе сравнения — только 17 (13,7 %; $p < 0,001$). На II этап выхаживания в отделение новорожденных чаще переводились дети группы сравнения (24 или 19,4 %), в основной группе — только 5 (15,2 %; $p < 0,001$). В основной группе зафиксированы 4 (12,1 %) случая ранней неонатальной смертности (1 — ранний сепсис новорожденного, 3 — врожденная пневмония), в группе сравнения такие случаи не регистрировались.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

У беременных женщин с синдромом задержки роста плода, родивших новорожденных с внутриутробной инфекцией, достоверно чаще выявлялись инфекции половых путей, острые и обострение хронических инфекций экстрагенитальной локализации. При ультразвуковом исследовании в группе задержки роста плода в сочетании с внутриутробной инфекцией чаще регистрировалось многоводие, в группе без инфекции — маловодие. Наличие инфекции характеризовалось большой частотой критических состояний плода, что обусловило высокую перинатальную смертность.

Информация о финансировании и конфликте интересов

Исследование не имело спонсорской поддержки. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES:

1. Berdiyeva GS, Anohina ST, Abentaeva BA, Dzhumabekov TA. Analysis of monitoring of critical conditions in neonatology. *Vestnik Almatinskogo gosudarstvennogo instituta usovershenstvovaniya vrachej*. 2018; 3: 21-25. Russian (Бердиярова Г.С., Анохина С.Т., Абентаева Б.А., Джумабеков Т.А. Анализ мониторинга критических состояний в неонатологии // Вестник Алматинского государственного института усовершенствования врачей. 2018. № 3. С. 21-25.)
2. Afonin AA, Linde VA, Levkovich AJ, Levkovich MA. Modern condition of the problem prenatal herpes virus infections at newborn children. *Zhurnal Fundamental'noj Mediciny i Biologii*. 2012; 3: 19-22. Russian (Афонин А.А., Линде В.А., Левкович А.Ю., Левкович М.А. Современное состояние проблемы внутриутробных герпесвирусных инфекций у новорожденных детей // Журнал фундаментальной медицины и биологии. 2012. № 3. С. 19-22.)
3. Kuklina LV, Kravchenko EN. The role of intrauterine infection in perinatal mortality. *Health Care of the Russian Federation*. 2019; 63(5): 245-250. Russian (Куклина Л.В., Кравченко Е.Н. Роль внутриутробной инфекции в перинатальной смертности // Здравоохранение Российской Федерации. 2019. Т. 63, № 5. С. 245-250.)
4. Kosenchuk VV, Rybalkina TN, Bosh'yan RE, Karazhas NV, Korniyenko MN, Veselovskiy PA et al. The role of opportunistic infections as etiological agents of intrauterine infections. *Children Infections*. 2019; 18(3): 17-24. Russian (Косенчук В.В., Рыбалкина Т.Н., Бошнян Р.Е., Каражас Н.В., Корниенко М.Н., Веселовский П.А. и др. Роль возбудителей оппортунистических инфекций как этиологических агентов внутриутробных инфекций // Детские инфекции. 2019. Т. 18, № 3. С. 17-24.)
5. Strizhakov AN, Budanov PV. Intrauterine infection in a newborn: prognosis, prevention, treatment. *Vrach*. 2006; 9: 28-31. Russian (Стрижаков А.Н., Буданов П.В. Внутриутробная инфекция у новорожденного: прогнозирование, профилактика, лечение // Врач. 2006. № 9. С. 28-31.)
6. Likhacheva AS, Red'ko II, Likhachev NV. Intrauterine mixed TORCH-infections of newborns associated with acute viral and sexually transmitted infections. *Tavrisheskiy mediko-biologicheskiy vestnik*. 2013; 16(2-1): 121-124. Russian (Лихачева А.С., Редько И.И., Лихачев Н.В. Внутриутробные микст-TORCH-инфекции новорожденных, ассоциированные с острыми вирусными и передающимися половым путем инфекциями // Таврический медико-биологический вестник. 2013. Т. 16, № 2-1. С. 121-124.)
7. Gladkova LS, Tikhonova IA, Voskonyan ShL. The results of the examination for infections of newborns with intrauterine infection without a focus and their mothers. *Moskovskaya meditsina*. 2017; 2: 47-48. Russian (Гладкова Л.С., Тихонова И.А., Восконян Ш.Л. Результаты обследования на инфекции новорожденных с внутриутробной инфекцией без очага и их матерей // Московская медицина. 2017. № 2. С. 47-48.)
8. Lausman A, Kingdom J. Intrauterine growth restriction: screening, diagnosis, and management. *J Obstet Gynaecol Can*. 2013; 35(8): 741-748.
9. Key indicators of maternal and child health, activities of the child welfare and obstetric care service in the Russian Federation. M.: Ministry of Health of the Russian Federation, 2018. 170 p. Russian (Основные показатели здоровья матери и ребёнка, деятельность службы охраны детства и родовспоможения в Российской Федерации. М.: Минздрав РФ, 2018. 170 с.)
10. Beznoshchenko GB, Kravchenko EN, Kuklina LV, Kropmaer KP, Beznoshchenko AB, Safonova ES. Fetal growth Retardation: risk factors and prognosis. *Tavrisheskiy mediko-biologicheskiy vestnik*. 2016; 19(2): 18-21. Russian (Безнощенко Г.Б., Кравченко Е.Н., Куклина Л.В., Кропмаер К.П., Безнощенко А.Б., Сафонова Е.С. Фетальная задержка роста: факторы риска и прогноз. Таврический медико-биологический вестник. 2016; 19(2): 18-21.)

- Кравченко Е.Н., Куклина Л.В., Кропмаер К.П., Безнощенко А.Б., Сафонова Е.С. Задержка роста плода: факторы риска и прогнозирование //Таврический медико-биологический вестник. 2016. Т. 19, № 2. С. 18-21.)
11. Beznoshchenko GB, Kravchenko EN, Rogova EV, Lyubavina AE, Kuklina LV. Placental insufficiency and placental region condition in pregnant women with preeclampsia. *Rossiiskij vestnik akushera-ginekologa*. 2014; 14(5): 4-8. Russian (Безнощенко Г.Б., Кравченко Е.Н., Рогова Е.В., Любавина А.Е., Куклина Л.В. Плацентарная недостаточность и состояние плацентарной области у беременных с преэклампсией //Российский вестник акушера-гинеколога. 2014. Т. 14, № 5. С. 4-8.)
 12. Beznoshchenko GB, Kravchenko EN, Cukanov YUG, Kropmaer KP, Cygankova OYU, Vladimirova MP. Placental disorders and venous insufficiency. *Rossiiskij vestnik akushera-ginekologa*. 2015; 15(5): 50-55. Russian (Безнощенко Г.Б., Кравченко Е.Н., Цуканов Ю.Г., Кропмаер К.П., Цыганкова О.Ю., Владимирова М.П. Плацентарные нарушения и венозная недостаточность //Российский вестник акушера-гинеколога. 2015. Т. 15, № 5. С. 50-55.)
 13. Sirotkina Ye, Kan N, Tyutyunnik V. Intrauterine infection of the fetus: pathophysiological mechanisms, consequences, ways of prevention. *Vrach*. 2013; 8: 2-5. Russian (Сироткина Е., Кан Н., Тютюнник В. Внутриутробное инфицирование плода: патофизиологические механизмы, последствия, пути профилактики //Врач. 2013. № 8. С. 2-5.)
 14. Kravchenko EN, Gordeeva IA. Features of the course of labor in asymptomatic bacteriuria in pregnant women: practical experience and therapeutic aspects. *Gynecology*. 2014; 16(2): 78-81. Russian (Кравченко Е.Н., Гордеева И.А. Особенности течения родов при бессимптомной бактериурии у беременных: практический опыт и лечебные аспекты // Гинекология. 2014. Т. 16, № 2. С. 78-81.)
 15. Ross MG, Smith CV. Fetal Growth Restriction. Update 2013. <http://emedicine.medscape.com/article/261226-overview> (02.11.14)

* * *

Кривчик Г.В., Кравченко Е.Н., Куклина Л.В., Коломбет Е.В.
Омский государственный медицинский университет,
г. Омск, Россия

ПРЕГРАВИДАРНАЯ ПОДГОТОВКА ЖЕНЩИН ПОСЛЕ ПОЗДНЕГО ИНДУЦИРОВАННОГО АБОРТА ПРИ ВРОЖДЕННЫХ ПОРОКАХ РАЗВИТИЯ ПЛОДА

Прегравидарная подготовка — комплекс профилактических мероприятий, направленных на минимизацию рисков при реализации репродуктивной функции конкретной супружеской пары.

Цель исследования — разработать комплекс реабилитации и прегравидарной подготовки женщин после позднего индуцированного аборта при врожденных пороках развития (ВПР) плода, несовместимых с жизнью.

Материалы и методы. Проведена реабилитация и прегравидарная подготовка 60 женщинам после прерывания беременности при ВПР, несовместимых с жизнью. Все женщины были разделены на 2 группы: пациенткам группы В1 проводилась разработанная комплексная реабилитация, группе В2 — реабилитационные мероприятия ограничивались регламентирующими документами. Разработанная комплексная реабилитация после аборта и прегравидарная подготовка включала следующие элементы: 1. До проведения индуцированного позднего аборта. 2. Во время проведения индуцированного аборта. 3. Наблюдение после аборта проводилось с последующим переходом на прегравидарную подготовку.

Результаты. С целью оценки эффективности комплексной реабилитационной системы женщины осматривались через 3 месяца после позднего индуцированного аборта, в дальнейшем проводилось повторное обследование женщин для проведения прегравидарной подготовки и выявления возникших отдаленных последствий. Ранние осложнения позднего индуцированного аборта (кровотечения, эндометрит, гематометра, субинволюция матки, разрыв шейки матки) наблюдались у 3 (10 %) женщин в группе В1 и у 15 (50 %; $p = 0,002$) в группе В2. Поздние осложнения (нарушения менструального цикла, гиперплазия эндометрия и хронический эндометрит) были выявлены лишь в группе В2. Всего отдаленные осложнения позднего аборта выявлены у 3 (10 %) женщин группы В1 и у 20 (66,7 %; $p = 0,000$) в группе В2.

Заключение. Тактика ведения пациенток после искусственного прерывания беременности должна предусматривать профилактическое применение компонентов комплексной реабилитации и прегравидарной подготовки. С этой целью в программу профилактических мероприятий следует включать применение медикаментозных препаратов (КОК, лекарства, подавляющие лактацию, дотацию фолиевой кислоты и др.), а также физиотерапевтического воздействия.

Ключевые слова: реабилитация; поздний индуцированный аборт; осложнения аборта; профилактика последствий; прерывание беременности

Krivchik G.V., Kravchenko E.N., Kuklina L.V., Columbet E.V.

Omsk State Medical University, Omsk, Russia

PRECONCEPTION PREPARATION OF WOMEN AFTER LATE INDUCED ABORTION IN CONGENITAL MALFORMATIONS OF THE FETUS

Preconception preparation — a set of preventive measures aimed at minimizing the risks in the implementation of the reproductive function of a particular married couple.

The aim of the research — to develop a complex of rehabilitation and preconception training of women after late induced abortion with congenital malformations of the fetus that are incompatible with life.

Materials and methods. Rehabilitation and preconception training was carried out for 60 women after termination of pregnancy with CPR incompatible with life. All women were divided into 2 groups: patients of group B1 were given a comprehensive rehabilitation program, and group B2 — rehabilitation measures were limited to regulatory documents. The developed comprehensive post-abortion rehabilitation and preconception training included the following elements: 1. Prior to induced late abortion. 2. During induced abortion. 3. Post-abortion follow-up was followed by preconception training.

Results. In order to assess the effectiveness of the comprehensive rehabilitation system, women were examined 3 months after a late induced abortion. In the future, women were re-examined for pre-gravidar training and identification of long-term consequences. Early complications of late induced abortion (bleeding, endometritis, hematometra, uterine subinvolution, cervical rupture) were observed in 3 (10 %) women in group B1 and 15 (50 %; $p = 0.002$) in group B2. Late complications (menstrual irregularities, endometrial hyperplasia, and chronic endometritis) were detected only in B2. In total, 3 (10 %) women in group B1 and 20 (66.7 %; $p = 0.000$) in group B2 had long-term complications of late abortion.

Conclusion. The tactics of managing patients after artificial termination of pregnancy should include the preventive use of components of comprehensive rehabilitation and preconception training. For this purpose, the program of preventive measures should include the use of medications (COC, drugs that suppress lactation, folic acid subsidies, etc.), as well as physical therapy.

Key words: rehabilitation; late induced abortion; complications of abortion; prevention of consequences; termination of pregnancy

Корреспонденцию адресовать:

КРАВЧЕНКО Елена Николаевна,
644099, г. Омск, ул. Ленина, д. 12,
ФГБОУ ВО ОмГМУ Минздрава России.
Тел: 8 (3812) 23-02-93
E-mail: kravchenko.en@mail.ru

Информация для цитирования:

Кривчик Г.В., Кравченко Е.Н., Куклина Л.В., Коломбет Е.В. Прегравидарная подготовка женщин после позднего индуцированного аборта при врожденных пороках развития плода //Мать и Дитя в Кузбассе. 2020. №2(81). С. 26-31.

DOI: 10.24411/2686-7338-2020-10018

Прегрavidарная подготовка (ПП) — комплекс профилактических мероприятий, направленных на минимизацию рисков при реализации репродуктивной функции конкретной супружеской пары. ПП необходима обоим будущим родителям, поскольку и мужчина, и женщина в равной мере обеспечивают эмбрион генетическим материалом и совместно несут ответственность за здоровье ребёнка. Главная задача ПП — корригировать имеющиеся нарушения здоровья родителей с тем, чтобы пара вступила в гестационный период в наилучшем состоянии здоровья и полной психологической готовности. Рационально спланированная заблаговременная прегрavidарная подготовка (ПП) значительно снижает вероятность рождения детей с врождёнными пороками развития (ВПР): дефектами нервной трубки (ДНТ), пороками сердца и другими врождёнными аномалиями, не связанными с наследственными дефектами, но обусловленными микронутриентным статусом матери [1].

Проблема вынужденных поздних абортov по медицинским показаниям ввиду возможности развития ранних и отдаленных последствий, формирующих в свою очередь в дальнейшем ряд осложнений беременности, родов, гинекологических заболеваний, является не только медицинской, но и социальной [2]. Чрезвычайно важным является сведение к минимуму риска возможных осложнений медицинских абортov. Такие обстоятельства заставляют ученых искать пути альтернативного улучшения технологий прерывания беременности и способы профилактики возможных осложнений [3]. В то же время, регламентирующими документами недостаточно освещены вопросы реабилитации женщин после медицинского аборта, особенно после прерывания беременности во втором триместре.

В последние годы проводятся многочисленные исследования по разработке различных технологий безопасного аборта, направленные на уменьшение риска данных осложнений. Один из современных методов — медикаментозное прерывание беременности на ранних и поздних сроках путем применения простагландинов, антипрогестинов [4, 5].

Антибактериальные препараты (АБП) являются важным и часто главным компонентом комплексной профилактики и терапии в акушерской практике, их рациональное и обоснованное применение в большинстве случаев определяет эффективность проводимого лечения, благоприятные акушерские исходы [6]. Рутинное назначение антибиотиков во время аборта снижает риск возникновения инфекционных

осложнений после прерывания беременности. Использование АБП с профилактической целью должно быть обоснованным, а показания к их назначению — дифференцированными и взвешенными [6-8].

Возникновение дисфункции ГГЯС вследствие аборта можно объяснить, сравнив прерывание беременности с «гормональным ударом», который иногда приводит к катастрофическим разрушениям эндокринной системы. Установлено, что изменения в эндокринной системе, возникшие в результате прерывания беременности, приводят к нарушениям менструальной функции, которые способствуют развитию гинекологических заболеваний, создают условия для формирования метаболического синдрома. Осложнения, связанные с нарушениями менструальной функции, развиваются постепенно, и часто их не связывают с проведенными ранее абортами за счет их поздних клинических признаков [9]. Профилактика резус-иммунизации проводится иммуноглобулином анти-D, который вводят инъекционно несенсибилизированным Rh-D-отрицательным женщинам в течение 72 часов после произошедшего индуцированного аборта [10].

В последнее время накоплен опыт применения комбинированных оральных контрацептивов (КОК) с целью постабортной реабилитации [11]. Гормональная терапия с целью восстановить эндометрий и его секреторную функцию после аборта — обязательный компонент реабилитации. В ранний период после аборта применение КОК обеспечивает: уменьшение выраженности (устранение) кровотечения; угнетение пролиферативных процессов; противовоспалительный и регенераторный эффект на уровне эндометрия; уменьшение возбудимости ГГЯС и снижение гонадотропной активности; устранение дефицита эстрогенов и прогестинов; и, наконец, контрацепцию [11].

Наилучший период для наступления последующей беременности после потери предыдущей считается первые 6 месяцев. [12]. По сравнению с более поздним наступлением беременности, снижается частота повторного выкидыша, эктопической беременности, преждевременных родов, низкого веса плода при рождении, кесарева сечения и индуцированных родов. Недавний анализ 677 беременностей, наступивших после потери предыдущей, не выявил ассоциации неблагоприятных исходов с ещё более коротким интервалом между ними — 3 месяца. Полученные данные не подтверждают традиционные рекомендации о

Сведения об авторах:

КРИВЧИК Галина Владимировна, канд. мед. наук, доцент, кафедра акушерства и гинекологии ДПО, ФГБОУ ВО ОмГМУ Минздрава России; зам. гл. врача, БУЗОО ГКПЦ, г. Омск, Россия. E-mail: krivchikgalina@yandex.ru

КРАВЧЕНКО Елена Николаевна, доктор мед. наук, профессор, зав. кафедрой акушерства и гинекологии ДПО, ФГБОУ ВО ОмГМУ Минздрава России, г. Омск, Россия. E-mail: kravchenko.en@mail.ru

КУКЛИНА Лариса Владимировна, канд. мед. наук, доцент, кафедра акушерства и гинекологии ДПО, ФГБОУ ВО ОмГМУ Минздрава России, г. Омск, Россия. E-mail: kuklinalara@mail.ru

КОЛОМБЕТ Екатерина Валерьевна, аспирант, кафедра акушерства и гинекологии ДПО, ФГБОУ ВО ОмГМУ Минздрава России, г. Омск, Россия. E-mail: katkolombet@yandex.ru

необходимости 3-месячного перерыва после потере беременности [13].

Дотация фолиевой кислоты женщинам, которым был произведен аборт по поводу несовместимых с жизнью ВПР плода, крайне необходима. Всем женщинам, планирующим беременность, необходим дополнительный приём фолиевой кислоты (суточная доза 400-800 мкг) не менее чем за 1 месяц до наступления беременности и на протяжении всего I триместра (до 12 недель беременности) [13, 14].

Аборты являются одной из основных причин развития заболеваний молочных желез. Поздние аборты являются абсолютными показаниями к подавлению лактации. Наиболее целесообразным и рациональным методом торможения лактации является применение ингибиторов пролактина, являющихся агонистами 2-рецепторов дофамина и стимулирующих выработку пролактин-ингибирующего фактора — 2-бром-альфа-эргокриптина [15].

Опасность послестрессового (постабортного) периода заключается в развитии не только гиперпластических процессов в репродуктивной системе, но и нейроэндокринного (метаболического) синдрома. Для профилактики нарушения в ГЯС после аборта, наряду с использованием КОК и фитотерапии, следует соблюдать принцип рационального питания и физической активности, уменьшить гиподинамию, по возможности избегать неблагоприятных экологических влияний. По рекомендациям некоторых специалистов, дополнительные реабилитационные мероприятия после абортов могут включать физиотерапевтические процедуры (электрофорез, низкоинтенсивный лазер), диетотерапию, адаптогены. Существенную роль в восстановительном лечении играет психотерапия. Физические факторы в раннем послеабортном периоде используются с профилактической целью, при наличии осложнений — с лечебной целью в комплексе с антибактериальной или другой терапией, и в отдаленном периоде — с целью восстановления репродуктивного здоровья [15].

Цель исследования — разработать комплекс реабилитации и прегравидарной подготовки женщин после позднего индуцированного аборта при врожденных пороках развития плода, несовместимых с жизнью.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Была проведена реабилитация и прегравидарная подготовка 60 женщинам после прерывания бере-

менности при ВПР, несовместимых с жизнью. Все женщины были разделены на 2 группы: пациенткам группы В1 проводилась разработанная комплексная реабилитация, группе В2 — реабилитационные мероприятия ограничивались регламентирующими документами. Исследование выполнено на базе БУЗОО «Городской клинический перинатальный центр» г. Омска.

Разработанная комплексная реабилитация после аборта и прегравидарная подготовка включала следующие элементы:

1. *До проведения индуцированного позднего аборта.* Были включены организационные вопросы медицинской помощи, включающие доступ к медицинским услугам без задержек, предоставление помощи без ограничений по возрасту, религиозным взглядам, инвалидности. Перед выполнением позднего аборта женщине предоставлялась в письменной форме объективная информация, основанная на доказательствах. При подозрении на ИППП, женщины обследовались на хламидийную инфекцию и другие инфекции, передаваемые половым путем, проводилось лечение инфекций в соответствии с имеющимися клиническими рекомендациями и международными стандартами.

2. *Во время проведения индуцированного аборта.* Прерывание беременности проводилось безопасными методиками с использованием медикаментов. Контроль опорожнения полости матки осуществлялся путем визуализации удаленных тканей. При наличии признаков неполного аборта и/или обнаружении остатков плодного яйца проводилась вакуумная аспирация. Решение об эвакуации содержимого полости матки при неполном аборте было основано на клинических симптомах и данных УЗИ. Прерывание беременности в поздние сроки проводилось комбинированным методом. Всем женщинам с целью уменьшения болей были предложены обезболивающие средства, в первую очередь НПВС.

3. *Наблюдение после аборта* проводилось с последующим переходом на прегравидарную подготовку: с каждой женщиной проводилось консультирование, в процессе которого обсуждались признаки осложнений, при которых женщина обязана незамедлительно обратиться к врачу; предоставлялись рекомендации о режиме, гигиенических мероприятиях, а также по предупреждению абортов и необходимости прекоцепции для сохранения и вынашивания следующей беременности. После искусственного прерывания беременности контроль-

Information about authors:

KRIVCHIK Galina Vladimirovna, candidate of medical sciences, docent, department of obstetrics and gynecology of further professional education, Omsk State Medical University; deputy chief physician, City Clinical Perinatal Center, Omsk, Russia. E-mail: krivchikgalina@yandex.ru

KRAVCHENKO Elena Nikolaevna, doctor of medical sciences, professor, head of the department of obstetrics and gynecology of further professional education, Omsk State Medical University, Omsk, Russia. E-mail: kravchenko.en@mail.ru

KUKLINA Larisa Vladimirovna, candidate of medical sciences, docent, department of obstetrics and gynecology of further professional education, Omsk State Medical University, Omsk, Russia. E-mail: kuklinalara@mail.ru

KOLOMBET Ekaterina Valerievna, graduate student, department of obstetrics and gynecology of further professional education, Omsk State Medical University, Omsk, Russia. E-mail: katkolombet@yandex.ru

ный осмотр акушера-гинеколога при отсутствии жалоб проводился через 9-15 дней. Со всеми женщинами проводилась беседа об имеющихся современных методах контрацепции. Учитывая тот факт, что все исследуемые пациентки III этапа исследования были мотивированы на подготовку к рождению ребенка, назначались КОК, которые начинали использовать сразу же после аборта. Оптимальным интергенетическим интервалом считали 3 месяца. Подавление лактации проводили медикаментозным методом.

Планируя беременность, супруги также были осведомлены о надлежащем отказе от курения, наркотиков, алкоголя за несколько месяцев до зачатия. Всем женщинам назначали фолиевую кислоту в дозе 400 мкг. В послеабортном периоде по показаниям после консультации физиотерапевта при развитии ранних и отдаленных последствий в соответствии с показаниями и противопоказаниями были применены магнитотерапия, лазеротерапия, сочетанное магнитолазерное воздействие, крайне высокочастотная терапия, терапия импульсным низкочастотным полем малой напряженности (инфитатерапия), электролечение (динамические, интерференционные токи).

Общеклиническое обследование проводилось по схеме, с изучением соматического и акушерско-гинекологического анамнезов в соответствии с приказом МЗ РФ 72-н. Проводился осмотр шейки матки в зеркалах, бимануальное влагалищное исследование. При подозрении проводился скрининг на ИППП (*Chlamydia trachomatis*, *Neisseria gonorrhoeae*, *Trichomonas vaginalis*, *Mycoplasma genitalium*) с помощью мультиплексного набора реагентов «АмплиСенс N. Gonorrhoeae / C. Trachomatis / M. Genitalium / T. vaginalis-МУЛЬТИПРАЙМ-FL».

Ультразвуковое исследование органов малого таза проводили в сроке 11-14 недель, скрининговое УЗИ — в 18-21 недель. С целью оценки эффективности современных методов прерывания беременности в позднем сроке проводили ультразвуковой контроль после проведенного индуцированного аборта. УЗИ органов малого таза проводили первый раз с целью оценки инволюции матки после позднего индуцированного выкидыша на 1-е сутки, в динамике на 3-и и 5-е сутки. При этом оценивались

положение, форма, контур, длина, ширина, толщина, объем, эхоструктура и состояние полости матки.

РЕЗУЛЬТАТЫ

С целью оценки эффективности комплексной реабилитационной системы женщины осматривались через 3 месяца после позднего индуцированного аборта, в дальнейшем проводилось повторное обследование женщин для проведения прегравидарной подготовки и выявления возникших отдаленных последствий. В случае развития отдаленных последствий наблюдение за женщиной продолжалось. Ранние осложнения позднего аборта наблюдались в обеих группах (табл. 1). ПОНРП наблюдалась лишь в В2 группе у 2 (6,7 %) беременных. Патологическая кровопотеря (более 400 мл) определялась у 1 (3,3 %) женщины группы В1 и у 2 (6,7 %; $p = 1,000$) — группы В2. Эндометрит в послеабортном периоде развился у 1 (3,3 %) пациентки группы В1 и у 3 (10,0 %; $p = 0,605$) группы В2. Субинволюция матки была выявлена у 1 (3,3 %) и у 4 (13,3 %; $p = 0,350$) соответственно наблюдаемым группам. Гематометра диагностирована лишь у 2 (6,7 %; $p = 0,472$) В2 группы. Разрыв шейки матки произошел у 2 (6,7 %; $p = 0,472$) наблюдаемых В2 группы. Всего осложнения позднего индуцированного аборта наблюдались у 3 (10,0 %) женщин и у 15 (50,0 %; $p = 0,002$) соответственно исследуемым группам, т.е. из полученных значений следует, что имеются значимые различия в суммарном количестве осложнений между группами В1 и В2 ($p = 0,002$).

Возникновение дисфункции ГЯС в виде нарушения менструального цикла были выявлены лишь в группе В2 (3 наблюдения — 10,0 %). Гиперплазия эндометрия диагностирована у 2 исследуемых (6,7 %; $p = 0,472$) В2 группы. Гиперпролактинемия определялась у 1 (3,3 %) женщины группы В1 и у 5 (16,7 %; $p = 0,197$) — группы В2, мастопатия, соответственно, у 1 (3,3 %) и у 4 (13,3 %; $p = 0,350$). Хронический эндометрит развился лишь у 3 (10,0 %; $p = 0,236$) женщин В2 группы. Метаболический синдром развился у 1 (3,3 %) пациентки группы В1 и у 3 (10,0 %; $p = 0,605$) группы В2. По полученным значениям можно заключить, что имеются значимые различия в суммарном количестве осложнений между

Таблица 1
Ранние осложнения позднего индуцированного аборта
Table 1
Early complications of late induced abortion

Группы пациенток	Осложнения						Всего
	ПОНРП	Кровотечение	Эндометрит	Субинволюция матки	Гематометра	Разрыв шейки матки	
В1 (n = 30)	0 (0 %)	1 (3,3 %)	1 (3,3 %)	1 (3,3 %)	0 (0 %)	0 (0 %)	3 (10 %)
В2 (n = 30)	2 (6,7 %)	2 (6,7 %)	3 (10 %)	4 (13,3 %)	2 (6,7 %)	2 (6,7 %)	15 (50 %)
p*	0,472	1,000	0,605	0,350	0,472	0,472	0,002

Примечание: * статистически значимые различия выделены жирным шрифтом.

Note: * statistically significant differences are shown in bold.

группами В1 и В2 ($p = 0,000$). Всего отдаленные осложнения позднего аборта выявлены у 3 (10,0 %) женщин и у 20 (66,7 %; $p = 0,000$) соответственно исследуемым группам.

В соответствии с внедрением в практику регламентирующих документов, беременным женщинам искусственное прерывание беременности в зависимости от срока беременности, показаний и противопоказаний проводилось с использованием медикаментозного метода. При этом использовались лекарственные средства, зарегистрированные на территории РФ, в соответствии с инструкциями по медицинскому применению препаратов. Контроль опорожнения полости матки осуществлялся путем визуализации удаленных тканей. При наличии признаков неполного аборта и/или обнаружении остатков плодного яйца проводилась вакуумная аспирация. Антибиотикопрофилактика проводилась при высоком риске возникновения воспалительных заболеваний. Прерывание беременности в поздние сроки проводили следующим комбинированным методом: мифепристон назначался в дозе 200 мг однократно внутрь, через 24 ч. вводились ламинарии в цервикальный канал. Если элиминация плода не происходила через 3-4 часа, назначался мизопростол 200-400 мкг.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Тактика ведения пациенток после искусственного прерывания беременности, особенно в поздние сроки, не должна включать лишь стандартную терапию лечения осложнений, но и предусматривать профилактическое применение компонентов комплексной реабилитации и прегравидарной подготовки для предотвращения каких-либо последствий позднего аборта, которые могут негативно повлиять на здоровье женщины. С этой целью в программу профилактических мероприятий следует включать применение медикаментозных препаратов (КОК, лекарства, подавляющие лактацию, фолиевая кислота и др.), а также физиотерапевтического воздействия. При своевременном проведении реабилитационных мероприятий уменьшается количество осложнений, что приводит к значительному улучшению репродуктивного здоровья женского населения.

Информация о финансировании и конфликте интересов

Исследование не имело спонсорской поддержки. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Таблица 2
Отдаленные последствия позднего аборта
Table 2
Long-term consequences of late abortion

Группы пациенток	Осложнения						Всего
	НМЦ	Гиперплазия эндометрия	Гиперпролактинемия	Мастопатия	Хронический эндометрит	Метаболический синдром	
B1 (n = 30)	0 (0%)	0 (0%)	1 (3,3 %)	1 (3,3 %)	0 (0%)	1 (3,3 %)	3 (10 %)
B2 (n = 30)	3 (10 %)	2 (6,7 %)	5 (16,7 %)	4 (13,3 %)	3 (10 %)	3 (10 %)	20 (66,7 %)
p*	0,236	0,472	0,197	0,350	0,236	0,605	0,000

Примечание: * статистически значимые различия выделены жирным шрифтом.

Note: * statistically significant differences are shown in bold.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES:

1. Van der Zee B, De Beaufort ID. Preconception care: a parenting protocol: a moral inquiry into the responsibilities of future parents towards their future children. *Bioethics*. 2011; 25(8): 451-457.
2. Filippov OS, Tokova ZZ, Gata AS, Kuzemin AA, Gudimova VV. Abortion: features of statistics in Federal districts of Russia. *Gynecology*. 2016; 18(1): 92-96. Russian (Филиппов О.С., Токова З.З., Гата А.С., Кузмин А.А., Гудимова В.В. Аборт: особенности статистики в Федеральных округах России //Гинекология. 2016. Т. 18, № 1. С. 92-96.)
3. Deviatova EA, TSaturova KA, Esmurzиеva ZI, Vartanian EV. Safe abortion. *Obstetrics and gynecology: news, opinions, training*. 2015; 3: 52-59. Russian (Девятова Е.А., Цатурова К.А., Эсмурзиева З.И., Вартанян Э.В. Безопасный аборт // Акушерство и гинекология: новости, мнения, обучение. 2015. № 3. С. 52-59.)
4. Kravchenko EN, Kolombet EV. Late induced abortion for congenital malformations of the fetus that are incompatible with life. *Gynecology*. 2016; 18 (5): 44-49. Russian (Кравченко Е.Н., Коломбет Е.В. Поздний индуцированный аборт при врожденных пороках развития плода, несовместимых с жизнью //Гинекология. 2016. Т. 18, № 5. С. 44-49.)
5. Kravchenko EN, Kolombet EV, Kuklina LV. Modern aspects of late termination of pregnancy. *Mother and child in Kuzbass*. 2016; 1: 9-13. Russian (Кравченко Е.Н., Коломбет Е.В., Кукулина Л.В. Современные аспекты прерывания беременности в поздние сроки //Мать и Дитя в Кузбассе. 2016. № 1. С. 9-13.)
6. Adamian LV, Kuzmin VN, Arslanian KN, KHarchenko EI, Loginova ON. Features of the use of antibacterial drugs in obstetric practices. The problem of antibiotic therapy. *Attending physician*. 2015; 11: 51-54. Russian (Адамян Л.В., Кузьмин В.Н., Арсланян К.Н., Харченко Э.И., Логинова О.Н. Особенности применения антибактериальных препаратов в акушерской практик. Проблема антибиотикотерапии //Лечащий врач. 2015. № 11. С. 51-54.)

7. Saveleva IS, Plotko EE, Baikova MK. Reducing the risk of infectious complications during artificial termination of pregnancy and the possibility of subsequent rehabilitation. *Obstetrics and gynecology*. 2011; 7(2): 60-66. Russian (Савельева И.С., Плотко Е.Э., Байкова М.К. Снижение риска инфекционных осложнений при искусственном прерывании беременности и возможности последующей реабилитации //Акушерство и гинекология. 2011. Т. 7, № 2. С. 60-66.)
8. Kravchenko EN, Mordyk AV, Valeeva GA, Puzyreva LV. Aspects of termination of pregnancy in women with active pulmonary tuberculosis. *Obstetrics and gynecology*. 2014; 8: 100-105. Russian (Кравченко Е.Н., Мордык А.В., Валеева Г.А., Пузырева Л.В. Аспекты прерывания беременности у женщин с активным туберкулезом легких //Акушерство и гинекология. 2014. № 8. С. 100-105.)
9. Serov VN. Hormonal contraception as a method of rebilitation after abortion. *Gynecology*. 2010; 12(2): 26-28. Russian (Серов В.Н. Гормональная контрацепция как метод реабилитации после аборта //Гинекология. 2010. Т. 12, № 2. С. 26-28.)
10. Ozhereleva MA, Kravchenko EN, Kuklina LV. Some aspects of prevention of RH-immunization in pregnant women with the threat of interruption. *Mother and child in Kuzbass*. 2015; 2(61): 78-82. Russian (Ожерельева М.А., Кравченко Е.Н., Кукулина Л.В. Некоторые аспекты профилактики резус-иммунизации у беременных с угрозой прерывания //Мать и Дитя в Кузбассе. 2015. № 2(61). С. 78-82.)
11. Khamoshina MB, Saveleva IS, Zorina EA, Tulupova MS, Zulumian TN. Post-abortion rehabilitation-facets of the problem: what can combined oral contraceptives do. *Gynecology*. 2013; 15(1): 60-63. Russian (Хамошина М.Б., Савельева И.С., Зорина Е.А., Тулупова М.С., Зулумян Т.Н. Послеабортная реабилитация – грани проблемы: что могут комбинированные оральные контрацептивы //Гинекология. 2013. Т. 15, № 1. С. 60-63.)
12. Wong LF, Schliep KC, Silver RM, Mumford SL, Perkins NJ, Ye A, Galai N, Wactawski-Wende J, Lynch AM, Townsend JM, Faraggi D, Schisterman EF. The effect of a very short interpregnancy interval and pregnancy outcomes following a previous pregnancy loss. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 2015; 212(3): 375.e1-11. doi: 10.1016/j.ajog.2014.09.020.
13. Lamers Y, Prinz-Langenohl R, Brämswig S, Pietrzik K. Red blood cell folate concentrations increase more after supplementation with [6S]-5-methyltetrahydrofolate than with folic acid in women of childbearing age. *Am. J. Clin. Nutr.* 2006; 84(1): 156-161.
14. Kravchenko EN, Kolombet EV. Rehabilitation of women after late induced abortion with congenital malformations of the fetus. *Attending physician*. 2016; 8: 60. Russian (Кравченко Е.Н., Коломбет Е.В. Реабилитация женщин после позднего индуцированного аборта при врожденных пороках развития плода //Лечащий врач. 2016. № 8. С. 60.)
15. Ipatova MV, Malanova TB, Kubitskaya SE. Modern physiotherapy in the prevention and treatment of complications after artificial termination of pregnancy in the first trimester. *Gynecology*. 2015; 17(2): 81-84. Russian (Ипатова М.В., Маланова Т.Б., Кубицкая Ю.В. Современная физиотерапия в профилактике и лечении осложнений после искусственного прерывания беременности в I триместре //Гинекология. 2015. Т. 17, № 2. С. 81-84.)

* * *

Цыганкова О.Ю., Кропмаер К.П., Кравченко Е.Н.
ФГБОУ ВО Омский государственный медицинский университет,
г. Омск, Россия

ОПЫТ ПРИМЕНЕНИЯ АУТОПЛАЗМЫ, СОДЕРЖАЩЕЙ ТРОМБОЦИТЫ, В ЛЕЧЕНИИ СИНЕХИЙ ПОЛОСТИ МАТКИ

Внутриматочные синехии (ВМС) по-прежнему представляют собой большую медико-социальную проблему. Прогноз в отношении репродуктивной функции и качества дальнейшей жизни при гинекологических операциях во многом определяется возможным спаечным процессом. Пусковым механизмом формирования ВМС является травма базального слоя эндометрия, которая может быть вызвана различными факторами, включая внутриматочные вмешательства. В настоящее время «золотым стандартом» диагностики и лечения ВМС является гистероскопия (ГС) и их разделение. Для профилактики образования спаек традиционно используются заместительная гормонотерапия с целью ускоренной пролиферации нормального эндометрия, специальные внутриматочные устройства или введение баллонных катетеров, противоспаечные барьеры. Однако остаётся высокий риск рецидива, а при наступлении беременности – развитие её осложнений. Применение аутоплазмы, содержащей тромбоциты, в лечении синехий полости матки способствует снижению риска рецидива ВМС после их разделения, восстановлению менструальной и репродуктивной функций.

Ключевые слова: внутриматочные синехии; гистерорезектоскопия; аутоплазма, содержащая тромбоциты

Tsygankova O. Yu., Kropmaer K.P., Kravchenko E.N.
Omsk State Medical University, Omsk, Russia

EXPERIENCE OF USING AUTOPLASMA CONTAINING PLATELETS IN THE TREATMENT OF SYNECHIA OF THE UTERINE CAVITY

The problem of intrauterine synechia (IUS) is still a major medical and social problem. The prognosis for reproductive function and the quality of later life during gynecological operations is largely determined by the possible adhesive process. The trigger for the formation of IUS is trauma to the basal layer of the endometrium, which can be caused by various factors, including intrauterine interventions. Currently, the «gold standard» for the diagnosis and treatment of IUS is hysteroscopy and their separation. To prevent the formation of adhesions, hormone replacement therapy is traditionally used to accelerate the proliferation of the normal endometrium, special intrauterine devices or the introduction of balloon catheters, anti-adhesion barriers. However, there remains a high risk of relapse, and when pregnancy occurs, the development of its complications. The use of autoplasm containing platelets in the treatment of synechia of the uterine cavity helps reduce the risk of relapse of the IUD after separation, restoration of menstrual and reproductive functions.

Key words: intrauterine synechia; hysteroresectoscopy; autoplasm, containing platelets

Проблема репродуктивного здоровья женщин является приоритетной не только медицинской, но и социальной задачей. Количество операций на органах малого таза в гинекологических стационарах неуклонно растет. Пациентки репродуктивного возраста оперируются не только по поводу urgentных состояний, но все чаще подвергаются плановым органосохраняющим оперативным вмешательствам в связи с изолированными или сочетанными гиперпластическими процессами (эндометриоз, миома матки, гиперплазия эндометрия), а также для установления причины бесплодия [1, 2].

По данным отечественных и зарубежных авторов, распространенность бесплодия достигает 10-15 %, в некоторых регионах России – 20 %, а частота самопроизвольного выкидыша в первом триместре беременности сохраняется на уровне 16 %. Снижение женской фертильности имеет мно-

жество причин, среди которых на долю маточного фактора бесплодия в изолированном или сочетанном варианте приходится 24-62 %. Известно, что частота встречаемости патологических изменений эндометрия при бесплодии достигает 88 %, при неэффективных попытках ЭКО – 77,5 % [3].

Маточный фактор является в настоящее время ведущей причиной женского бесплодия, составляя, по данным различных авторов, от 20 до 72 %. Несмотря на достижения современной медицины, маточное бесплодие до сих пор остается одним из сложнейших патологических состояний с учетом трудности его диагностики и лечения, а также возможности восстановления репродуктивной функции.

Этиологическими и патогенетическими факторами маточного бесплодия могут являться: перенесенные воспалительные заболевания полости матки,

Корреспонденцию адресовать:

ЦЫГАНКОВА Ольга Юрьевна,
644099, г. Омск, ул. Ленина, д. 12,
ФГБОУ ВО ОмГМУ Минздрава России.
Тел: 8 (3812) 23-02-93, E-mail: olts74@mail.ru

Информация для цитирования:

Цыганкова О.Ю., Кропмаер К.П., Кравченко Е.Н. Опыт применения аутоплазмы, содержащей тромбоциты, в лечении синехий полости матки // Мать и Дитя в Кузбассе. 2020. №2(81). С. 32-37.
DOI: 10.24411/2686-7338-2020-10019

эндометриоз, внутриматочные манипуляции и оперативные вмешательства, такие как выскабливание стенок полости матки при прерывании беременности, хирургические аборт, гистерорезектоскопии, лечебные и диагностические гистероскопии и т.д. Негативным последствием внутриматочных вмешательств, несмотря на их органосохраняющий эффект и малоинвазивность, в 20 % случаев является формирование синехий (спаек) в полости матки. Чем обширнее площадь повреждения эндометрия, тем выше вероятность развития спаек и более выраженный спаечный процесс следует ожидать в будущем [4].

Внутриматочными синехиями называют спайки (сращения), образовавшиеся между отдельными участками эндометрия, которые влекут за собой частичное или полное заращение полости матки [5]. Впервые внутриматочные синехии, возникшие после выскабливания полости матки, были описаны в конце XIX века Heinrich Fritsch, но их клиническую значимость доказал Asherman в 1948 г. на примере пациентки с вторичной аменореей после травматичных родов. В настоящее время термин «синдром Ашермана» является собирательным понятием и часто используется в случаях диагностики любых видов внутриматочных синехий [6]. Понятие синдрома Ашермана включает в себя нарушение менструальной (гипоменорея, аменорея) и детородной функций, обусловленное наличием внутриматочных сращений. Основными клиническими проявлениями этой патологии выступают: альго- и дисменорея, гипоменорея, в тяжелых случаях — аменорея; формирование гематометры и/или гематосальпинкса [1]. Несмотря на то, что о внутриматочных синехиях известно больше века, эта проблема до сих пор остается нерешенной, в связи с чем в современной гинекологии продолжается разработка способов профилактики, диагностики и лечения данной патологии [7].

Причиной образования сращений в полости матки, как правило, является механическая травма базального слоя эндометрия [5]. Роль инфекции в развитии внутриматочных синехий остаётся спорной. В то время как одни авторы считают, что инфекции не причастны к формированию внутриматочных синехий, другие утверждают, что основной причиной данной патологии является именно инфекция, особенно при гистологически подтвержденном хроническом или подостром эндометрите, даже без клинической картины (лихорадки, лейкоцитоза, гнойных выделений) [8].

Ряд авторов утверждают, что критический период, в течение которого появляются спайки, состав-

ляет 3-5 дней после операции. Этот процесс усиливается рядом факторов, которые нарушают физиологический фибринолиз: ишемия, посттравматическое воспаление, наличие крови, инородные тела. Спайки могут вовлекать различные слои как эндометрия, так и миометрия. Во многих случаях передняя и задняя стенки матки адгезируются между собой, в других случаях спайки образуются только локально. Сращения этих тканей гистероскопически проявляются характерной картиной: эндометриальные спайки схожи с окружающей здоровой тканью, миофибриальные спайки встречаются наиболее часто, характеризуются поверхностным тонким слоем эндометрия с множественными железами. Количество спаек определяет степень тяжести процесса: легкая, умеренная или тяжелая. Внутриматочные синехии могут быть тонкими или плотными, возможно фиброзированными [6, 8]. В зависимости от степени заращения полости матки внутриматочные синехии проявляются гипоменструальным синдромом или аменореей (маточная форма). Нарушения менструальной функции остаются общими клиническими проявлениями данной патологии. Также клинические проявления тесно связаны с такими патологическими изменениями, как глубина фиброза и расположение спаек.

Особенностью маточной формы аменореи является сохранение у пациентки субъективного ощущения циклических изменений, а выполняемые у неё гормональные исследования (определение гонадотропинов, эстрадиола и прогестерона) указывают на сохранение функции яичников и адекватной гипоталамической регуляции [5]. При обструктивной аменорее у пациенток отмечаются циклический дискомфорт или боли внизу живота, гематометра и даже гематосальпинкс. Отмечается также дисменорея и бесплодие. По сравнению с аменореей и бесплодием, невынашивание беременности относится к более легким осложнениям внутриматочных синехий. Возможные этиологические факторы включают в себя: уменьшение полости матки, отсутствие достаточного количества нормальной ткани эндометрия для имплантации и поддержки плаценты, неполноценную васкуляризацию функционирующего эндометрия вследствие фиброза и т.д. В исследовании Schenker J.G., Margalioth E.J. [8] наблюдались 165 беременностей у женщин с нелеченой формой синдрома Ашермана. Частота спонтанного выкидыша составила 40 %, преждевременных родов 23 %, своевременные роды произошли в 30 % случаев, патологическое прикрепление плаценты наблюдалось у 13 % женщин, внематочная беременность — у 12 % больных.

Сведения об авторах:

ЦЫГАНКОВА Ольга Юрьевна, канд. мед. наук, ассистент, кафедра акушерства и гинекологии ДПО, ФГБОУ ВО ОмГМУ Минздрава России, г. Омск, Россия. E-mail: olts74@mail.ru

КРОПМАЕР Кирилл Петрович, канд. мед. наук, ассистент, кафедра акушерства и гинекологии ДПО, ФГБОУ ВО ОмГМУ Минздрава России, г. Омск, Россия.

КРАВЧЕНКО Елена Николаевна, доктор мед. наук, профессор, зав. кафедрой акушерства и гинекологии ДПО, ФГБОУ ВО ОмГМУ Минздрава России, г. Омск, Россия. E-mail: kravchenko.en@mail.ru

Пациентки с внутриматочными синехиями могут также жаловаться на боли различной интенсивности внизу живота, усиливающиеся в дни менструации. Болевой синдром оказывается более интенсивным при локализации сращений в нижней трети матки и канале шейки матки, поскольку при этом возникают затруднения с оттоком менструальной крови. Если отток менструальной крови не нарушен, боль не выражена. Боль также отсутствует при полной облитерации полости матки, поскольку в таких случаях отсутствует циклическая десквамация функционального слоя эндометрия, сопровождаемая менструальным кровотечением. У женщин со слабовыраженными внутриматочными синехиями беременность может наступить, однако у 1/3 из них в последующем происходят самопроизвольные выкидыши, у 1/3 преждевременные роды, ещё у 1/3 имеется патология плаценты (плотное приращение, предлежание). При более выраженных внутриматочных сращениях возникает стойкое бесплодие, причинами которого являются: облитерация полости устьев маточных труб; уменьшение площади функционального эндометрия и снижение его рецептивности из-за прогрессирующих атрофических изменений, проявляемых в виде феномена тонкого эндометрия; создание механических препятствий для имплантации плодного яйца [5, 8].

Предположить наличие внутриматочных сращений можно на основании характерных клинико-анамнестических данных (указание пациенткой на предшествующие внутриматочные манипуляции, наличие у неё признаков гипоменструального синдрома или аменореи) и по результатам стандартного ГСГ. Окончательный диагноз внутриматочных синехий устанавливают при выполнении гистероскопии.

При выполнении ГСГ сращения на рентгенограммах выглядят как одиночные и множественные дефекты заполнения полости матки, которые могут иметь вид полос, сохраняющихся на протяжении всего исследования. Полость матки может быть деформирована частично или полностью вплоть до полной её облитерации, когда контрастируется лишь канал шейки матки. Следует принять во внимание, что небольшие синехии при ГСГ не визуализируются. В целом чувствительность ГСГ при диагностике внутриматочных синехий, по усреднённым данным, колеблется от 36 до 89 % [5].

В настоящее время «золотым стандартом» диагностики и лечения ВМС является гистероскопия. При гистероскопии синехии определяются как белесоватые бессосудистые тяжи — сращения между стенками матки различной плотности и протяжённости, нередко уменьшающие объем полости матки,

а иногда полностью ее облитерирующие. Синехии могут располагаться также в цервикальном канале, вызывая его заращение и препятствуя доступу в полость матки и оттоку содержимого из нее. Нежные синехии выглядят как тяжи бледно-розового цвета в виде паутины, иногда видны проходящие в них сосуды. Более плотные сращения определяются как плотные белесоватые тяжи, располагающиеся, как правило, по боковым стенкам, реже — по центру полости матки.

Множественные поперечные синехии обуславливают частичное заращение полости матки с множеством полостей различной величины в виде углублений (отверстий). Иногда эти отверстия ошибочно принимают за устья маточных труб [9]. При выполнении гистероскопии целесообразно оценивать тяжесть процесса внутриматочного спайкообразования, поскольку от этого зависит прогноз эффективности намечаемой терапии по критерию её влияния на репродуктивные исходы у инфертильных женщин с такой патологией [5].

К настоящему времени накоплен большой опыт применения различных методов профилактики образования внутриматочных синехий. В послеоперационном периоде после внутриматочных вмешательств для профилактики образования спаек традиционно используется терапия натуральными эстрогенами в комбинации или без прогестинов с целью ускоренной пролиферации нормального эндометрия, специальные внутриматочные устройства или введение баллонных катетеров, противоспаечные барьеры. Однако, последние анализы накопленного клинического материала свидетельствуют о недостаточной эффективности предложенных методов лечения с целью профилактики образования внутриматочных синехий и не обладают должной эффективностью [1, 4, 8, 10].

В течение многих лет разрабатываются способы внутриматочного воздействия, обладающие главным образом и противовоспалительным, и иммуномодулирующим эффектом, поэтому они более приемлемы в практике для осуществления в последующем репродуктивной функции. Это и потребовало поиска новых подходов к решению проблемы лечения синехий полости матки и дальнейших научно-практических исследований.

Нами была запатентована методика лечения тонкого эндометрия с использованием аутоплазмы, содержащей тромбоциты. Аутоплазма, содержащая тромбоциты, вводилась внутриматочно в количестве 0,5-1 мл и парацервикально на глубину 0,5 см, в подслизистый слой объемом по 1,5 мл с одной и с другой стороны на 17 и 19 часах [11]. Не являющая

Information about authors

TSYGANKOVA Olga Yuryevna, candidate of medical sciences, assistant, department of obstetrics and gynecology of further professional education, Omsk State Medical University, Omsk, Russia. E-mail: olts74@mail.ru

KROPMAER Kirill Petrovich, candidate of medical sciences, assistant, department of obstetrics and gynecology of further professional education, Omsk State Medical University, Omsk, Russia.

KRAVCHENKO Elena Nikolaevna, doctor of medical sciences, professor, head of the department of obstetrics and gynecology of further professional education, Omsk State Medical University, Omsk, Russia. E-mail: kravchenko.en@mail.ru

яся токсичной или иммунореактивной, аутоплазма, содержащая тромбоциты, ускоряет естественные механизмы регенерации благодаря наличию в тромбоцитах факторов роста. Кроме того, аутоплазма, содержащая тромбоциты, модулирует и регулирует функцию первичных факторов роста. Упомянутое свойство отличает факторы роста тромбоцитарной аутоплазмы от рекомбинантных факторов роста, каждый из которых отвечает за отдельный механизм регенерации.

В качестве препаратов заместительной гормонотерапии (эстрогенов) использовались трансдермальные формы эстрогенов (Дивигель), которые обладают рядом преимуществ перед оральным приёмом эстрадиола ввиду высокой (по сравнению с оральным приёмом) биодоступности и возможности легкого варьирования дозы. Доза подбиралась индивидуально под контролем ультразвукового исследования (величина М-эхо эндометрия). Эстрогены назначались по 21-дневной схеме, в течение последних десяти дней их сочетали с прогестинами (дидрогестерон 10-20 мг/сут, микронизированный прогестерон 200 мг/сут).

Внутриматочное и парацервикальное введение аутоплазмы, содержащей тромбоциты, проводилось непосредственно после проведения гистерорезектоскопии и далее дважды на фоне заместительной гормонотерапии в каждом менструальном цикле в позднюю фазу пролиферации (9-й или 10-й дни) менструального цикла и через 72 часа в течение трёх-шести менструальных циклов. Несомненным преимуществом аутоплазмы, содержащей тромбоциты, является усиление кровоснабжения слизистой оболочки тела матки, а также сочетание противовоспалительного действия с улучшением ростовых функций, что позволяет проводить лечение с соблюдением принципа «пролиферация без воспаления». Контрольная гистероскопия проводилась через шесть месяцев лечения.

Клинический пример № 1

Пациентка С., 40 лет, поступила в отделение гинекологии с жалобами на отсутствие беременности в течение 3-х лет, гипоменструальный синдром.

Из анамнеза: беременность, замершая три года назад. Обследована, получала курс противовоспалительной, антибактериальной терапии. Со временем отмечала менструации более скудные и короткие, болезненные. По УЗИ: матка не увеличена, диффузно неоднородная, эндометрий 3,2 мм, уменьшен с учётом дня цикла. При проведении гистерорезектоскопии обнаружено: полость матки деформирована за счёт внутриматочных синехий в средней трети ближе к левой стенке матки. Эндометрий не выражен, не соответствует фазе менструального цикла. Петлевым электродом проведено рассечение и иссечение синехий. Устья маточных труб не визуализируются. По данным гистологического исследования: Хронический эндометрит. После рассечения синехий в полость матки и подслизистую парацервикально вводилась аутоплазма, содержащая тромбо-

циты, и далее в каждом менструальном цикле на фоне заместительной гормонотерапии в течение 3-х месяцев.

Пациентка отмечала восстановление нормального менструального цикла. По данным УЗИ, патологии полости матки не обнаружено. При проведении контрольной офисной ГС полость матки имела нормальную форму, устье правой маточной трубы визуализировалось без особенностей, устье левой маточной трубы визуализировалось нечётко. Эндометрий соответствовал фазе менструального цикла. Через 6 мес. после лечения и проведения гистероскопии наступила спонтанная беременность, которая закончилась срочными родами в 36 недель беременности.

Клинический пример № 2

Пациентка Р., 29 лет, поступила в отделение гинекологии с жалобами на отсутствие беременности в течение 8-ми лет. Из анамнеза: послеродовый период последней беременности осложнился остатками плацентарной ткани, гематометрой, подозрением на эндометрит, в связи с чем производились неоднократные диагностические выскабливания с гистологическим контролем. Менструальный цикл не восстановился, в течение шести лет отмечала аменорею.

По ультразвуковому исследованию: матка отклонена вправо, не увеличена, миометрий умеренно диффузно-неоднородный. Эндометрий не выражен в области дна, в средней и нижней трети определяется образование толщиной 2,4-3,3 мм повышенной эхогенности. Контуры эндометрия на границе с миометрием нечёткие, структура однородная. Полость матки не расширена, удвоена в области дна (седловидная форма?). Правый и левый яичники без особенностей.

При проведении гистерорезектоскопии обнаружено: полость матки неправильной формы, представлена каналом, отклоняющимся влево. Эндометрий сохранён в пределах этого канала. Определяется устье правой маточной трубы. Определяется ход, соединяющий нижнюю треть полости матки с фрагментом правого маточного сегмента. Выполнено рассечение синехий с помощью петлевого электрода, сформирована треугольная форма полости матки. Правое устье не определяется, эндометрий в области правого маточного угла сохранён. Выполнена биопсия эндометрия. После рассечения синехий в полость матки и подслизистую парацервикально вводилась аутоплазма, содержащая тромбоциты, и далее в каждом менструальном цикле на фоне заместительной гормонотерапии в течение шести месяцев. Постепенно восстановились менструации: сперва скудные, в течение 1-2-х дней, с постепенным увеличением до 4-5-ти дней. В настоящее время пациентка жалоб не предъявляет, планирует беременность.

Клинический пример № 3

Куликова Е.Л., 41 года, поступила в отделение гинекологии с жалобами на болезненные менструа-

ции, нарушение менструального цикла в течение шести месяцев. Из анамнеза: около года назад был выявлен полип эндометрия по ультразвуковому исследованию, выполнялась гистероскопия, с выскабливанием полости матки. По гистологии железистый полип эндометрия. Хронический эндометрит. Лечение по результату гистологии не проводилось. На контрольном УЗИ через 6 месяцев обнаружены гиперэхогенные образования размером 9,2-3,8 и 6,8-4,2 мм, аваскулярные. С диагнозом полип эндометрия была направлена в отделение гинекологии.

При проведении гистерорезектоскопии обнаружено: полость матки неправильной формы деформирована по правой стенке и в дне матки, имеются плотные синехии. Эндометрий не выражен, не соответствует фазе менструального цикла. Устье правой трубы определяется, левой — облитерировано. Петлевым электродом проведено рассечение и иссечение синехий. После рассечения синехий с лечебной и профилактической целью в полость матки и подслизистую парацервикально вводилась аутоплазма, содержащая тромбоциты. В дальнейшем проводились курсы противовоспалительного лечения и дальнейшее введение тромбоцитарной аутоплазмы в течение трёх менструальных циклов.

Пациентка отмечала восстановление нормально-го менструального цикла. По данным контрольного УЗИ через 3 месяца, патологии полости матки не обнаружена. При проведении контрольной ГС полость матки имеет правильную форму, устье правой маточной трубы визуализировалось без особенностей, устье левой маточной трубы визуализировалось нечетко. Эндометрий соответствует фазе менструального цикла.

Клинический пример № 4

Пациентка Н., 32 года, поступила в гинекологическое отделение с жалобами на болезненные скудные менструации, привычное невынашивание беременности. Из анамнеза: после срочных родов послеродовый период осложнился эндометритом, в связи с чем было произведено выскабливание стенок

полости матки. Менструальный цикл восстановился через 2 мес. по типу гипоменореи. Через год на сроке 7-8 нед. диагностирована неразвивающаяся беременность, по поводу которой выполнено выскабливание стенок полости матки. Через 6 мес. по ультразвуковому исследованию выявлены синехии полости матки. Выполнена гистерорезектоскопия (ГРС), рассечение синехий. В последующем через месяц выполнялась повторная ГС с повторным рассечением внутриматочных синехий и с последующим введением аутоплазмы, содержащей тромбоциты, с повторным введением в последующих циклах. Через 3 мес. наступила спонтанная беременность, которая при доношенном сроке закончилась плановым кесаревым сечением в связи с краевым расположением плаценты.

ВЫВОДЫ

Применение аутоплазмы, содержащей тромбоциты, у женщин с синехиями полости матки показало, что метод оказывает положительное воздействие в целях улучшения клинической картины, восстановления нормальной менструальной функции и осуществления репродуктивных планов.

Таким образом, данная терапия может быть рекомендована к использованию в практике акушера-гинеколога при патологии полости матки, сопровождающейся хроническим эндометритом и образованием внутриматочных синехий. Такой способ лечения является достаточно эффективным, малоинвазивным, простым и безопасным методом лечения, не требующим сложного оборудования. Обеспечивает пациенткам низкую степень болезненности и отсутствие осложнений.

Информация о финансировании и конфликте интересов

Исследование не имело спонсорской поддержки. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES:

1. Molotov AS, Popov EN, Sudakov DS, Aivazian TA, Alexandrova LA, Dymarskaya YuR The experience of intrauterine use of an anti-adhesion gel based on hyaluronic acid for the prevention of Asherman's syndrome in patients with pathology of the uterine cavity and severe forms of endometriosis. *Journal of Obstetrics and Women's Diseases*. 2017; 66(6): 13-14. Russian (Молотов А.С., Попов Э.Н., Судakov Д.С., Айвазян Т.А., Александрова Л.А., Дымарская Ю.Р. Опыт внутриматочного применения противоспаечного геля на основе гиалуроновой кислоты для профилактики синдрома Ашермана у пациенток с патологией полости матки и тяжёлыми формами эндометриоза //Журнал акушерства и женских болезней. 2017. Т. 66, № 6. С. 13-14.)
2. Popov EN, Aivazian TA, Alexandrova LA, Sudakov DS, Vorobyova DD Re-search of the functional morphology of myometrium in reproductive age women with multiple proliferative diseases of uterus and isolated uterine leiomyoma. *Eastern European Scientific Journal*. 2016; 1(5): 117-123. Russian (Попов Э.Н., Айвазян Т.А., Александрова Л.А., Судakov Д.С., Воробьева Д.Д. Оценка функциональной морфологии миометрия у женщин репродуктивного возраста с сочетанными пролиферативными заболеваниями матки и изолированной лейомиомой матки //Eastern European Scientific Journal. 2016. Т. 1, № 5. Р. 117-123.)
3. Kuznetsova IV, Sheveleva TV, Pobedinskaya OS, Uspenskaya YuB, Gilels AV. Application of human placental hydrolyzate in therapy of insufficient proliferation of the endometrium. *Ginekologiya*. 2013; 3: 29-33. Russian (Кузнецова И.В.,

- Шевелева Т.В., Побединская О.С., Успенская Ю.Б., Гилельс А.В. Применение гидролизата плаценты человека в терапии недостаточной пролиферации эндометрия //Гинекология. 2013. № 3. С. 29-33.)
4. Tikhomirov AL, Gevorkian AL, Sarsaniya SI. The risks of adhesions during surgical interventions in gynecology and their prevention. *Reproduction problems*. 2016; 22(6): 66-73. Russian (Тихомиров А.Л., Геворкян М.А., Сарсания С.И. Риски спаечного процесса при хирургических вмешательствах в гинекологии и их профилактика //Проблемы репродукции. 2016. Т. 22. № 6. С. 66-73.)
 5. Krasnopol'skaya KV, Ershova IYu, Fedorov AA. Thin endometrium. Infertility treatment in women with endometrial hypoplasia. М.: GEOTAR-Media. 2020; 112. Russian (Краснопольская К.В., Ершова И.Ю., Федоров А.А. Тонкий эндометрий. Лечение бесплодия у женщин с гипоплазией эндометрия. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2020. 112 с.)
 6. Makarenko TA, Nikiforova DE, Ulyanova IO. Intrauterine synechia: features of surgical treatment and prevention of relapse. *Medical Council*. 2018; 7: 2-3. Russian (Макаренко Т.А., Никифорова Д.Е., Ульянова И.О. Внутриматочные синехии: особенности хирургического лечения и профилактика рецидивов //Медицинский совет. 2018. № 7. С. 2-3.)
 7. Klyucharov IV, Khasanov AA. Surgical microhysteroscopy with intrauterine synechia. *Actual problems of medicine*. 2012; 1: 94. Russian (Ключаров И.В., Хасанов А.А. Хирургическая микрогистероскопия при внутриматочных синехиях // Актуальные проблемы медицины. 2012. Т. 1. С. 94.)
 8. Popov AA, Manannikova TN, Alieva AS, Fedorov AA. Intrauterine synechia: a century later. *Russian Medical Journal*. 2017; 12: 3. Russian (Попов А.А., Мананникова Т.Н., Алиева А.С., Федоров А.А. Внутриматочные синехии: век спустя //РМЖ. 2017. № 12. С. 3.)
 9. Stefanescu A., Marinescu B. Diagnostic hysteroscopy – a retrospective study of 1545 cases. *Maedica (Buchar)*. 2012; 7(4): 309-314.
 10. Di Spiezio Sardo A, Spinelli M, Bramante S. Efficacy of a polyethylene oxide-sodium carboxymethylcellulose gel in prevention of intrauterine adhesions after hysteroscopic surgery. *J Minim Invasive Gynecol*. 2011; 18(4): 462-469. DOI: 10.1016/j.jmig.2011.04.007.
 11. Patent na izobretenie RUS 2646508 04.04.2017 /A method for the treatment of thin endometrium //Kravchenko EN, Sygankova OJu, Kropmaer KP. Russian (Патент на изобретение RUS 2646508 04.04.2017 /Способ лечения тонкого эндометрия //Кравченко Е.Н., Цыганкова О.Ю., Кропмаер К.П.)

* * *

Статья поступила в редакцию 24.04.2020 г.

Григорьева Е.Ю., Ренге Л.В., Зорина В.Н., Власенко А.Е., Филимонов С.Н.
Новокузнецкий государственный институт усовершенствования врачей – филиал ФГБОУ ДПО РМАНПО
Минздрава России),
НИИ комплексных проблем гигиены и профессиональных заболеваний,
г. Новокузнецк, Россия,
ФГБУН «Институт токсикологии ФМБА России»,
г. Санкт-Петербург, Россия

НЕСЕЛЕКТИВНАЯ ПРОНИЦАЕМОСТЬ ПЛАЦЕНТАРНОГО БАРЬЕРА ПРИ ПРЕЖДЕВРЕМЕННОМ РАЗРЫВЕ ПЛОДНЫХ ОБОЛОЧЕК И ВНУТРИУТРОБНОЙ ИНФЕКЦИИ НОВОРОЖДЕННОГО

Цель исследования – определить взаимосвязь уровней сывороточных маркеров проницаемости фетоплацентарного барьера в крови и околоплодных водах беременных при преждевременном разрыве плодных оболочек для выявления неселективной проницаемости при внутриутробных инфекциях (ВУИ) у новорожденных.

Материал и методы. Обследованы 63 беременные женщины с преждевременным разрывом плодных оболочек (ПРПО) в сроке 24-33 недели. У 35 женщин родились дети без признаков ВУИ; у 28 – с тяжелым течением ВУИ (ранний неонатальный сепсис, разлитая герпетическая, хламидийная и кандидозная инфекции, пневмония и менингит). Содержание альфа-2-макроглобулина ($\alpha 2$ -МГ) в сыворотке беременных (СБ) и пуповинной сыворотке (ПС) определяли методом количественного ракетного иммуноэлектрофореза, в околоплодных водах (ОВ) – методом ИФА, концентрацию альбумина (АЛБ) в СБ и ПС – биохимическим методом, в ОВ – количественным ракетным иммуноэлектрофорезом. Статистический анализ проводился с использованием логистической регрессии.

Результаты. При рождении ребенка с тяжелой ВУИ при ПРПО, в околоплодных водах рожениц наблюдается достоверное повышение концентрации высокомолекулярного $\alpha 2$ -МГ (720 кДа) и низкомолекулярного альбумина (56 кДа) сывороточного происхождения, по сравнению с группой женщин, родивших детей без ВУИ. При этом сывороточное содержание $\alpha 2$ -МГ у рожениц при тяжелой ВУИ резко снижено, а альбумина – сопоставимо с группой сравнения. Достоверных различий в уровнях исследуемых белков при изучении ПС не обнаружено.

Заключение. Низкий уровень $\alpha 2$ -МГ ($< 2,1$ г/л) в сыворотке крови на фоне повышенных концентраций $\alpha 2$ -МГ ($\geq 0,01$ мг/л) и альбумина ($\geq 1,6$ г/л) в ОВ при преждевременном разрыве плодных оболочек свидетельствует о наличии неселективной проницаемости фетоплацентарного барьера, в том числе для высокомолекулярных белков и патогенов, риске инфекционного повреждения плаценты и тяжелой генерализованной ВУИ плода и новорожденного.

Ключевые слова: преждевременные роды; внутриутробная инфекция; альфа-2-макроглобулин; альбумин

Grigoryeva E.Yu., Renge L.V., Zorina V.N., Vlasenko A.E., Filimonov S.N.

Novokuznetsk State Institute for the Advancement of Doctors,
Research Institute of Complex Problems of Hygiene and Occupational Diseases, Novokuznetsk, Russia,
Institute of Toxicology of Federal Medico-Biological Agency, Saint-Peterburg, Russia

NON-SELECTIVE PERMEABILITY OF THE PLACENTAL BARRIER WITH PREMATURE RUPTURE OF THE MEMBRANES AND INTRAUTERINE INFECTION OF THE NEWBORN

Purpose of research – determine the relationship of serum markers of fetoplacental barrier permeability in the blood and amniotic fluid of pregnant women with premature rupture of the fetal membranes to identify non-selective permeability in VUI in newborns.

Materials and methods. 63 pregnant women with premature rupture of the fetal membranes (PRPO) at 24-33 weeks were examined. 35 women had children without signs of VUI; 28 had severe VUI (early neonatal sepsis, spilled herpes, Chlamydia and Candida infections, pneumonia and meningitis).

The content of alpha-2-macroglobulin ($\alpha 2$ -MG) in the serum of pregnant women and umbilical cord serum (PS) was determined by quantitative rocket immunoelectrophoresis, in amniotic fluid (OV) – by ELISA, the concentration of albumin (ALB) in SB and PS – by biochemical method, in OV – by quantitative rocket immunoelectrophoresis. Statistical analysis was performed using logistic regression.

Корреспонденцию адресовать:

ГРИГОРЬЕВА Екатерина Юрьевна,
654005, Россия, г. Новокузнецк, пр. Строителей, д. 5,
НГИУВ – филиал ФГБОУ ДПО РМАНПО
Минздрава России.
Тел: 8 (3843) 45-48-73
E-mail: prutovykh@icloud.com

Информация для цитирования:

Григорьева Е.Ю., Ренге Л.В., Зорина В.Н., Власенко А.Е.,
Филимонов С.Н. Неселективная проницаемость плацентарного
барьера при преждевременном разрыве плодных оболочек и
внутриутробной инфекции новорожденного // Мать и Дитя в
Кузбассе. 2020. №2(81). С. 38-43.

DOI: 10.24411/2686-7338-2020-10020

Results. When a child is born with severe VUI in PRPO, there is a significant increase in the concentration of high-molecular α 2-MG (720 kDa) and low-molecular albumin (56 kDa) of serum origin in the amniotic fluid of women who gave birth to children without VUI. At the same time, the serum content of α 2-MG in women in labor with severe VUI is sharply reduced, and albumin is comparable to the comparison group. Significant differences in the levels of the studied proteins were not found in the study of PC.

Conclusion. The low level of α 2-MG (< 2.1 g/l) in blood serum on the background of increased concentrations of α 2-MG (≥ 0.01 mg/l) and albumin (≥ 1.6 g/l) in S with premature rupture of membranes, indicate the presence of nonselective permeability of the fetoplacental barrier, including high molecular weight proteins and pathogens, the risk of infectious damage of the placenta and severe generalized IUI fetus and newborn.

Key words: preterm birth; intrauterine infection; alpha-2-microglobulin; albumin

Планта — уникальный высокоспециализированный орган, поддерживающий рост и развитие плода, обеспечивающий мозг плода кислородом, координирующий обмен веществ между материнской и фетальной системами [1-4]. Клетки трофобласты, составляющие ворсинки хориона плаценты, генерируют субпопуляцию инвазивных экстравиллярных клеток, отделяющих мембраной фетальную кровь от материнской [2]. Слияние дифференцированного цитотрофобласта формирует синцитиотрофобласт, полностью обволакивающий развивающуюся плаценту, и образует эффективный барьер, селективно регулирующий газообмен, а также перенос питательных веществ и экзогенных агентов (лекарств, токсинов, вирусов и пр.) [5-7]. Образованный трофобластами плотный поляризованный эпителиальный монослой содержит соединения, препятствующие латеральной и парацеллюлярной диффузии субстратов для защиты развивающегося плода, однако ряд вирусов способен преодолевать плацентарный барьер и механизмы данных процессов остаются малоизученными [2, 8, 9].

Известно два пути проникновения возбудителей. Один из них — нарушение целостности плацентарного барьера вирусами, такими как вирус краснухи, цитомегаловирус (CMV), вирус иммунодефицита человека тип 1 (ВИЧ-1), вирус лихорадки западного Нила (WNV), вирус японского энцефалита (JEV) и вирусы герпеса [10-13]. Проницаемость плацентарного барьера для вирусов, микробов, токсинов и прочих негативных факторов увеличивается при патологических изменениях плаценты, наступивших в результате повреждения ворсинок патогенами и продуктами их жизнедеятельности. Другой путь — через трансцитоз, подобно проникновению вируса гепатита В (HBV) через плацентарный барьер путем трансцитоза в первом триместре беременности.

Предпринимались многократные попытки моделирования функции синцитиотрофобласта, в том

числе методами математического моделирования [3, 14-16], однако эксперименты с математическими и клеточными моделями не учитывают влияние множественных клеточных слоев, синцитиализацию клеток трофобласта, низкий уровень кислорода, влияние микроокружения. Барьерная функция плаценты может изучаться только в физиологических условиях.

Одним из малоинвазивных вариантов изучения защитной функции плаценты может служить изучение селективности ее проницаемости для белков сывороточного происхождения с различной молекулярной массой в околоплодных водах и пуповинной сыворотке в родах. Известно, что обнаружение таких высокомолекулярных белков, как альфа-2-макроглобулин (α 2-МГ, 725 кДа), в забарьерных жидкостях ассоциировано с нарушением барьерной функции, повышением экссудации и активностью воспалительного процесса [17]. Помимо того, что α 2-МГ может быть использован как маркер проницаемости вследствие того, что практически весь пул циркулирующего α 2-МГ синтезируется гепатоцитами печени, данный белок может играть роль в патогенезе воспалительных процессов инфекционного генеза [18, 19]. Известно, что α 2-МГ способен как связывать протеиназы патогенов, препятствуя их инвазии, так и связываться с токсинами патогенов, провоцируя апоптоз клеток.

Комплексы α 2-МГ с цитокинами оказывают иммуномодулирующее воздействие, в то время как комплексы окисленного (поврежденного) α 2-МГ с частично сохранившими литическую активность протеиназами и аутоантителами могут разрушать клетки [18, 19]. В качестве низкомолекулярной пары к α 2-МГ можно рассматривать альбумин. Данный белок имеет молекулярную массу 56 кДа, синтезируется гепатоцитами, является негативным острофазовым реактантом и может использоваться при оценке проницаемости барьеров [20].

Сведения об авторах:

ГРИГОРЬЕВА Екатерина Юрьевна, ассистент, кафедра акушерства и гинекологии, НГИУВ — филиал ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России, г. Новокузнецк, Россия. E-mail: prutovkykh@icloud.com

РЕНГЕ Людмила Владимировна, доктор мед. наук, профессор кафедры акушерства и гинекологии НГИУВ — филиала ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России, г. Новокузнецк, Россия. E-mail: l.renge@mail.ru

ЗОРИНА Вероника Николаевна, доктор биол. наук, ведущий научный сотрудник информационно-аналитического отдела, ФГБУН ИТ ФМБА России, г. Санкт-Петербург, Россия. E-mail: v.n.zorina@hpb.spb.ru

ВЛАСЕНКО Анна Егоровна, канд. техн. наук, преподаватель, кафедра медицинской кибернетики и информатики, НГИУВ — филиал ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России, Новокузнецк, Россия. E-mail: vlasenkoanna@inbox.ru

ФИЛИМОНОВ Сергей Николаевич, доктор мед. наук, профессор, директор, ФГБНУ НИИ КППЗ, г. Новокузнецк, Россия. E-mail: fsn42@mail.ru

Сравнительное изучение подобных белков в крови, околоплодной жидкости и пуповинной сыворотке перспективно для оценки селективности проницаемости фето-плацентарного барьера при преждевременном разрыве плодных оболочек для оценки риска рождения недоношенного ребенка с тяжелой формой ВУИ.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Исследование проводилось на базе родильного дома ГАУЗ КО Новокузнецкий Перинатальный Центр. В исследование включены 63 беременные, разделенные на 2 группы:

1) 35 женщин с ПРПО в 24-33 недели гестации, в момент спонтанного излития околоплодных вод, родивших недоношенных детей без признаков ВУИ;

2) 28 женщин с ПРПО в 24-33 недели гестации, в момент спонтанного излития околоплодных вод, родивших недоношенных детей с тяжелым течением ВУИ (генерализованные формы: ранний неонатальный сепсис — 11, разлитая герпетическая инфекция — 2, хламидийная — 1 и кандидозная — 3 инфекции, а также пневмония — 9 и менингит — 2).

Во всех случаях роды происходили через естественные родовые пути. Исследование соответствовало этическим стандартам, разработанным в соответствии с Хельсинкской декларацией ВМА. У всех женщин, участвовавших в исследовании, было получено информированное согласие.

Из исследования исключались женщины, имевшие онкологические, аутоиммунные заболевания, а также онкопролиферацию в анамнезе, острые воспалительные заболевания на момент обследования, декомпенсированную сердечно-сосудистую, дыхательную, печеночную либо почечную недостаточность, беременность с АВО- и резус-инсенсibilизацией или ВИЧ.

Изучены коллекции сывороток венозной крови беременных и ОВ рожениц, полученные у всех женщин с ПРПО при поступлении в клинический родильный дом (в первые сутки), а также в динамике каждый день наблюдения до родов; пуповинной сыворотки, полученной в момент рождения ребенка, и хранившейся при -20°C до проведения анализов.

Содержание $\alpha 2$ -макроглобулина в венозной крови беременных и пуповинной сыворотке

оценивалось методом количественного ракетного иммуноэлектрофореза, в околоплодных водах — методом ИФА с использованием поликлональной моноспецифической антисыворотки и исследовательской тест-системы, разработанной под руководством проф. Зорина Н.А. Уровень альбумина в крови беременных и пуповинной сыворотке новорожденных оценивался стандартным биохимическим методом, в околоплодных водах — методом количественного ракетного иммуноэлектрофореза с использованием поликлональной моноспецифической антисыворотки против данного белка.

После проверки нормальности распределения, использовались непараметрические методы статистической обработки результатов исследования. В качестве описательных статистик применялись медиана и интерквартильный размах — Ме (Q1; Q3). Сравнение концентраций $\alpha 2$ -МГ и альбумина в сыворотке венозной крови между группами исследования (ПРПО без ВУИ, ПРПО ВУИ тяжелое течение) проводилось критерием Манна-Уитни. Для построения классификационной модели применялись дискриминантный анализ с пошаговым отбором переменных на основе значения критерия F (включение при F более 3,84) и логистическая регрессия метод пошагового исключения. С целью соблюдения условия применения дискриминантного анализа исходные данные были преобразованы трансформацией Бокса-Кокса с последующим обратным преобразованием полученных результатов. Чувствительность и специфичность оценивали с помощью анализа ROC-кривых. Для показателей качества моделей приводится 95% доверительный интервал, рассчитанный методом Клоппера-Пирсона. Различия считались статистически значимыми при $p < 0,05$. Все вычисления проводились в свободной программной среде статистических расчетов с открытым исходным кодом R (v.3.6, лицензия GNU GPL2).

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Как показало проведенное исследование, содержание низкомолекулярного транспортного белка альбумина в крови беременных и пуповинной сыворотке новорожденных при ПРПО было сопоставимо и статистически значимо не различалось в обеих группах наблюдения. В ОВ рожениц, родивших детей с тяжелой ВУИ, концентрация

Information about authors

GRIGORYEVA Ekaterina Yuryevna, assistant, department of obstetrics and gynecology, Novokuznetsk State Institute for the Advancement of Doctors, Novokuznetsk, Russia. E-mail: prutovkykh@icloud.com

RENGE Lyudmila Vladimirovna, doctor of medical sciences, professor of the department of obstetrics and gynecology, Novokuznetsk State Institute for the Advancement of Doctors, Novokuznetsk, Russia. E-mail: prutovkykh@icloud.com

ZORINA Veronika Nikolayevna, doctor of biological sciences, leading researcher, information and analytical department, Institution of Toxicology of the Federal Biomedical Agency, St. Petersburg, Russia. E-mail: v.n.zorina@hpb.spb.ru

VLASENKO Anna Egorovna, candidate of technical sciences, lecturer, department of medical cybernetics and informatics, Novokuznetsk State Institute for the Advancement of Doctors, Novokuznetsk, Russia. E-mail: vlasenkoanna@inbox.ru

FILIMONOV Sergey Nikolaevich, doctor of medical sciences, professor, director, Research Institute for Complex Problems of Hygiene and Occupational Diseases, Novokuznetsk, Russia. E-mail: fsn42@mail.ru

белка в десятки раз превышала ее значения в группе сравнения (новорожденные без ВУИ) (табл.). При этом содержание альбумина в крови беременных и пуповинной сыворотке при рождении недоношенного ребенка с тяжелой ВУИ демонстрировало близкую к достоверным значениям тенденцию к снижению. Аналогичные данные были получены ранее при срочных родах и ВУИ у новорожденных: значимое снижение в сыворотке беременных уровня альбумина и повышение в ОВ при ВУИ, максимально высокие показатели выявлялись в ОВ при тяжелой ВУИ [20].

Нам впервые удалось показать, что содержание $\alpha 2$ -МГ в крови беременных с ПРПО и рождении детей с тяжелой генерализованной формой ВУИ было минимальным, в сравнении с показателями группы рожениц, родивших детей без ВУИ.

Показатели $\alpha 2$ -МГ в пуповинной сыворотке недоношенных детей при тяжелой ВУИ также демонстрировали тенденцию к снижению в сравнении с группой сравнения, без ВУИ. Аналогичные данные были получены другими авторами ранее при изучении $\alpha 2$ -МГ в крови беременных при срочных родах и рождении доношенных детей с ВУИ [20], а также при преждевременных родах [18].

Показатели $\alpha 2$ -МГ в околоплодных водах рожениц при рождении детей с тяжелой ВУИ были выше в 10-20 раз в сравнении с группой рожениц, родивших недоношенных новорожденных без ВУИ. Концентрации $\alpha 2$ -МГ в ОВ при ПРПО в 24-33 недели гестации и рождении детей с тяжелыми ВУИ были сопоставимы с показателями белка при срочных родах и тяжелой ВУИ [20].

При использовании многофакторного анализа (логистическая регрессия метод пошагового исключения) было показано, что дополнительным высокочувствительным маркером нарушения барьерных функций плаценты, сочетающимся с

тяжелым инфекционным процессом у плода, является уровень $\alpha 2$ -МГ в околоплодных водах. Показатели качества: R-квадрат Нейджелкерка равен 0,33, критерий Хосмера-Лемешова $HL = 12,7$ ($p = 0,122$), что говорит об отсутствии статистически значимых различий между моделью и реальными данными, показатель $AUC = 0,84$ [0,71-0,96] ($p < 0,001$). С помощью ROC-анализа было выявлено, что при концентрации $\alpha 2$ -МГ в околоплодных водах выше либо равном 6 мг/л, в 89 % случаев рождаются недоношенные дети с тяжелой ВУИ. При концентрации $\alpha 2$ -МГ ниже 6 мг/л в 88 % случаев рождаются дети без ВУИ. Точность классификации составляет 88[76-96]%, чувствительность (доля верно классифицированных случаев наличия ВУИ) – 94[80-99]%, специфичность (доля верно классифицированных случаев отсутствия ВУИ) – 78[60-94] %.

При анализе изменений содержания $\alpha 2$ -МГ в крови беременных при ПРПО была продемонстрирована взаимосвязь тяжести ВУИ у недоношенного новорожденного с уровнем $\alpha 2$ -МГ ($F = 61,5$, $p < 0,001$). Применялся метод дискриминантного анализа, показатель Лямбда Уилкса был равен 0,37 ($p < 0,001$), дискриминантная функция представлена уравнением: $3,89 + 3,68 \cdot \text{МГ}$ ($p < 0,001$). В ходе анализа полученной дискриминантной функции было выявлено, что при концентрации в крови беременных $\alpha 2$ -МГ ниже, либо равной 2,2 г/л, в 86 % случаев рождался ребенок с тяжелой ВУИ. Данные результаты подтверждают, что при развитии тяжелой ВУИ происходит значительное снижение селективности проницаемости плацентарного барьера, сопровождающееся активным проникновением высокомолекулярного $\alpha 2$ -МГ в забарьерные пространства и дополнительным истощением его пула в общей циркуляции. Можно предполагать, что подобное снижение селективности способствует про-

Таблица
Содержание альфа-2-макроглобулина ($\alpha 2$ -МГ) и альбумина в крови рожениц, пуповинной сыворотке и околоплодных водах при преждевременном разрыве плодных оболочек (г/л)

Table
The content of alpha 2-macroglobulin ($\alpha 2$ -MG) and albumin in the blood of women in labor, umbilical cord serum and amniotic fluid with premature rupture of the membranes (g/l)

Показатели ¹	Состояние новорожденных		Статистическая значимость различий ²
	Без ВУИ	ВУИ (тяжелая степень)	
Сыворотка крови беременных			
α2-макроглобулин	2,6 (2,1; 2,9)	1,9 (1,5; 2,1)	U _z = 3,4; P = 0,001
Альбумин	35,3 (33,0; 37,3)	32,9 (30,1; 38,0)	U _z = 1,5; P = 0,14
Пуповинная сыворотка			
α2-макроглобулин	2,5 (2,0; 2,9)	2,0 (1,2; 2,7)	U _z = 1,9; P = 0,06
Альбумин	33,4 (31,1; 37,9)	31,5 (26,9; 31,6)	U _z = 1,7; P = 0,09
Околоплодные воды			
α2-макроглобулин	0,004 (0,002; 0,005)	0,02 (0,01; 0,04)	U _z = 3,4; P = 0,001
Альбумин	1,3 (1,2; 2,1)	2,2 (1,6; 3,2)	U _z = 2,7; P = 0,008

Примечание: 1 – показатели представлены медианой и межквартильным размахом, Me(Q1; Q3); 2 – применялся критерий Манна-Уитни, приведено стандартизованное значение.

Note: 1 – the indicators are represented by the median and interquartile range, Me(Q1; Q3); 2 – Mann-Whitney test applied, standardized value given.

никновению вирусов и бактериальных токсинов к плоду, провоцирующих еще большее повреждение плаценты, а также развитию микст-инфекций, представляющих большую опасность и чаще сопровождающихся тяжелыми формами ВУИ у новорожденных [18, 21].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, у беременных с преждевременным разрывом плодных оболочек в сроке 24-33 недели гестации и рождением недоношенного ребенка с тяжелой формой ВУИ в виде раннего неонатального сепсиса, разлитой герпетической, хламидийной, кандидозной инфекции, пневмонии или менингита наблюдается значительное снижение селективной проницаемости плацентарного барьера и статистически достоверное повышение в околоплодных водах концентраций белков сывороточного происхождения — высокомолекулярного $\alpha 2$ -МГ (720 кДа) и низкомолекулярного альбумина (56 кДа). С помо-

щью ROC-анализа показано, что при концентрации $\alpha 2$ -МГ в околоплодных водах ≥ 6 мг/л, в 89 % случаев рождаются недоношенные дети с тяжелой ВУИ. Повышенная концентрация регуляторно-транспортного $\alpha 2$ -МГ в ОВ не только является следствием инфекционного повреждения и нарушения селективности плаценты, приводящих к инфицированию плода, преждевременному разрыву плодных оболочек и рождению ребенка с тяжелой ВУИ, но и может быть негативным патогенетическим фактором. Определение $\alpha 2$ -МГ в ОВ при преждевременном разрыве плодных оболочек может стать дополнительным критерием, определяющим тактику ведения женщины в родах.

Информация о финансировании и конфликте интересов

Исследование не имело спонсорской поддержки. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Burton GJ, Fowden AL. The placenta: a multifaceted, transient organ. *Philos. Trans. R. Soc. Lond. B Biol. Sci.* 2015; 370(1663): 20140066. doi: 10.1098/rstb.2014.0066.
- Chiu CF, Chu LW, Liao IC, Simanjuntak Y, Lin YL, Juan CC, Ping YH. The Mechanism of the Zika Virus Crossing the Placental Barrier and the Blood-Brain Barrier. *Front Microbiol.* 2020; 11: 214-228. doi: 10.3389/fmicb.2020.00214.
- David E, Riki L, Ariel JJ, Gernot D, Moshe H. Have We Neglected the Role of Fetal Endothelium in Transplacental Transport? *Traffic.* 2014; 15(1): 122-126. doi: 10.1111/tra.12130.
- Rubinchik-Stern M, Eyal S. Drug interactions at the human placenta: What is the evidence? *Front. Pharmacol.* 2012; 3: 126-132. doi: 10.3389/fphar.2012.00126.
- Hui P. Molecular diagnosis of gestational trophoblastic disease. *Expert Rev Mol Diagn.* 2010; 10(8): 1023-1034. doi: 10.1586/erm.10.93.
- Hui P. Gestational Trophoblastic Disease: Diagnostic and Molecular Genetic Pathology. New York: Humana Press; 2011. 205 p.
- Delorme-Axford E, Sadovsky Y, Coyne CB. The Placenta as a barrier to viral infections. *Annu. Rev. Virol.* 2014; 1, 133-146. doi: 10.1146/annurev-virology-031413-085524.
- Calvet G, Aguiar RS, Melo ASO, Sampaio SA, De Filippis I, Fabri A et al. Detection and sequencing of Zika virus from amniotic fluid of fetuses with microcephaly in Brazil: a case study. *Lancet Infect. Dis.* 2016; 16(6): 653-660. doi: 10.1016/S1473-3099(16)00095-5.
- Mlakar J, Korva M, Tul N, Popovic M, Poljsak-Prijatelj M, Mraz J et al. Zika virus associated with microcephaly. *N. Engl. J. Med.* 2016; 374(10): 951-958. doi: 10.1056/NEJMoa1600651.
- Coyne CB, Lazear HM. Zika virus – reigniting the TORCH. *Nat. Rev. Microbiol.* 2016; 14(11): 707-715. doi: 10.1038/nrmicro.2016.125.
- Al-Obaidi MMJ, Bahadoran A, Har LS, Mui WS, Rajarajeswaran J, Zandi K et al. Japanese encephalitis virus disrupts blood-brain barrier and modulates apoptosis proteins in THBMEC cells. *Virus Res.* 2017; 233: 17-28. doi: 10.1016/j.virusres.2017.02.012.
- Leibbrand CR, Paris JJ, Ghandour MS, Knapp PE, Kim W-K, Hauser KF, McRae M. HIV-1 Tat disrupts blood-brain barrier integrity and increases phagocytic perivascular macrophages and microglia in the dorsal striatum of transgenic mice. *Neurosci. Lett.* 2017; 640: 136-143. doi: 10.1016/j.neulet.2016.12.073.
- Mittal R, Nguyen D, Debs LH, Patel AP, Liu G, Jhaveri VM et al. Zika virus: an emerging global health threat. *Front. Cell Infect. Microbiol.* 2017; 7: 486-503. doi: 10.3389/fcimb.2017.00486.
- Hewitt M, Madden JC, Rowe PH, Cronin MTD. Structure-based modeling in reproductive toxicology: (Q)SARs for the placental barrier. *SAR QSAR Environ. Res.* 2007; 18(1-2): 57-76. doi: 10.1080/10629360601053893.
- Giaginis C, Zira A, Theocharis S, Tsantili-Kakoulidou A. Application of quantitative structure-activity relationships for modeling drug and chemical transport across the human placenta barrier: A multivariate data analysis approach. *J. Appl. Toxicol.* 2009; 29(8): 724-733. doi: 10.1002/jat.1466.
- Giaginis C, Theocharis S, Tsantili-Kakoulidou A. Current toxicological aspects on drug and chemical transport and metabolism across the human placental barrier. *Expert Opin. Drug Metab. Toxicol.* 2012; 8(10): 1263-1275. doi: 10.1517/17425255.2012.699041.

17. Sohn DH, Sokolove J, Sharpe O, Erhart JC, Chandra PE, Lahey LJ et al. Plasma proteins present in osteoarthritic synovial fluid can stimulate cytokine production via Toll-like receptor 4. *Arthritis Res Ther*. 2012; 14(1): R7-R19. doi: 10.1186/ar3555.
18. Zorin NA, Arkhipova SV, Zorina VN. Macroglobulin proteins in sepsis. *Clinical medicine*. 2006; 1: 17-21. Russian (Зорин Н.А., Архипова С.В., Зорина В.Н. Белки семейства макроглобулинов при сепсисе //Клиническая медицина. 2006. № 1. С. 17-21.)
19. Zorina VN, Zorin NA. Protein components of innate immunity in protection from pathogenic invasion (literature review). *Journal of microbiology epidemiology immunobiology*. 2013; 3: 111-117. Russian (Зорина В.Н., Зорин Н.А. Белковые компоненты врожденного иммунитета в защите от патогенной инвазии //ЖМЭИ. 2013. № 3. С. 111-117.)
20. Wei S, Luo C, YuS, Gao J, Liu C, Wei Z et al. Erythropoietin ameliorates early brain injury after subarachnoid haemorrhage by modulating microglia polarization via the EPOR/JAK2-STAT3 pathway. *Exp Cell Res*. 2017; 361(2): 342-352. doi: 10.1016/j.yexcr.2017.11.002.
21. Renge LV, Bazhenova LG, Zorina VN, Zorina RM, Chirikova TS. Amniotic fluid immunoregulatory proteins in the mono- and mixed carriage of perinatal infection pathogens. *Russian Bulletin of Obstetrician-Gynecologist*. 2015; 15(6): 17-23. Russian (Ренге Л.В., Баженова Л.Г., Зорина В.Н., Зорина Р.М., Чирикова Т.С. Иммунорегуляторные белки в околоплодных водах при моно- и микстносительстве возбудителей перинатально значимых инфекций //Российский вестник акушера-гинеколога. 2015. Т. 15, № 6. С. 17-23.)

* * *

Сафарова Г.А., Игитова М.Б., Кореновский Ю.В., Поленок Е.Г.
Алтайский государственный медицинский университет,
г. Барнаул, Россия,
Институт экологии человека Сибирского отделения РАН,
г. Кемерово, Росси

АНТИТЕЛА К БЕНЗО(А)ПИРЕНУ И СТЕРОИДНЫМ ГОРМОНАМ У ЖЕНЩИН С НЕРАЗВИВАЮЩЕЙСЯ БЕРЕМЕННОСТЬЮ

Проведено определение уровней иммуноглобулинов класса А (IgA) и G (IgG) к эстрадиолу (Es), прогестерону (P) и к бензо[а]пирену (Bp) у женщин, перенесших один и более эпизодов неразвивающейся беременности, в том числе у 50 пациенток со спорадическим случаем и у 20 пациенток – с привычными репродуктивными потерями, в сравнении с 30 пациентками контрольной группы. Установлены существенные различия в уровне антител к эстрадиолу (IgA $5,27 \pm 2,87$ против $3,26 \pm 1,69$, $p = 0,001$; IgG $10,52 \pm 6,97$ против $7,08 \pm 4,06$, $p = 0,019$), прогестерону (IgA $3,13 \pm 1,49$ против $2,29 \pm 1,17$, $p = 0,012$; IgG $8,05 \pm 5,61$ против $5,48 \pm 3,65$, $p = 0,033$) и бензо[а]пирену (IgA $4,55 \pm 2,12$ против $4,44 \pm 2,06$, $p = 0,818$; IgG $11,76 \pm 6,09$ против $8,77 \pm 4,65$, $p = 0,047$) у пациенток со спорадическим случаем неразвивающейся беременности в сравнении с показателями женщин без репродуктивных потерь, тогда как у пациенток с привычным невынашиванием беременности показатели в сравнении с контролем были сопоставимы для антител к эстрадиолу (IgA $11,76 \pm 6,09$ против $3,26 \pm 1,69$, $p = 0,749$; IgG $8,12 \pm 6,28$ против $7,08 \pm 4,06$, $p = 0,749$), прогестерону (IgA $2,79 \pm 1,163$ против $2,29 \pm 1,17$, $p = 0,229$; IgG $2,79 \pm 1,163$ против $5,48 \pm 3,65$, $p = 0,573$) и бензо[а]пирену (IgA $4,65 \pm 2,57$ против $4,44 \pm 2,06$, $p = 0,749$; IgG $8,76 \pm 6,19$ против $8,77 \pm 4,65$, $p = 0,994$).

Ключевые слова: неразвивающаяся беременность; эстрадиол; прогестерон; бенз(а)пирен; антитела

Safarova G.A., Igitova M.B., Korenovsky Y.V., Polenok E.G.

Altai State Medical University, Barnaul, Russia,

Institute of Human Ecology of the Siberian Branch of the RAS, Kemerovo, Russia

ANTIBODIES TO BENZO(A)PYRENE AND STEROID HORMONES IN WOMEN WITH NON-DEVELOPING PREGNANCY

The levels of immunoglobulins of class A (IgA) and G (IgG) to estradiol (Es), progesterone (P) and benzo[a]pyrene (Bp) were determined in women who had undergone one or more episodes of non-developed pregnancy, including 50 patients with sporadic cases and 20 patients with normal reproductive losses compared to 30 patients in the control group. Significant differences were found in the level of antibodies to estradiol (IgA 5.27 ± 2.87 vs. 3.26 ± 1.69 , $p = 0.001$; IgG 10.52 ± 6.97 vs. 7.08 ± 4.06 , $p = 0.019$), progesterone (IgA 3.13 ± 1.49 vs. 2.29 ± 1.17 , $p = 0.012$; IgG 8.05 ± 5.61 vs. 5.48 ± 3.65 , $p = 0.033$) and benzo[s]pyrene (IgA 4.55 ± 2.12 vs. 4.44 ± 2.06 , $p = 0.818$; IgG 11.76 ± 6.09 vs. 8.77 ± 4.65 , $p = 0.047$) in patients with sporadic non-developed pregnancy compared to women without reproductive loss, while in patients with habitual unbearable pregnancy the values were comparable for antibodies to estradiol (IgA 11.76 ± 6.09 vs. 3.26 ± 1.69 , $p = 0.749$; IgG 8.12 ± 6.28 vs. 7.08 ± 4.06 , $p = 0.749$), progesterone (IgA 2.79 ± 1.163 vs. 2.29 ± 1.17 , $p = 0.229$; IgG 2.79 ± 1.163 vs. 5.48 ± 3.65 , $p = 0.573$) and pyrene-free (IgA 4.65 ± 2.57 vs. 4.44 ± 2.06 , $p = 0.749$; IgG 8.76 ± 6.19 vs. 8.77 ± 4.65 , $p = 0.994$).

Key words: non-developing pregnancy; estradiol; progesterone; benzo(a)pyrene; antibodies

Несмотря на сформированные научные представления об этиологии невынашивания беременности, у 50 % пациенток с неразвивающейся беременностью (Нрб) причину данного осложнения установить не удается. Известно, что определенное влияние на репродуктивную функцию женского организма оказывают образ жизни, профессиональные условия и экологические факторы [10]. Отмечено, что неразвивающаяся беременность чаще наблюдается у курящих женщин [7]. Основным мутагеном табачного дыма является бензо[а]пирен

(Bp) — гормоноподобный ксенобиотик, который является не только канцерогеном, но и мощным трансплацентарным мутагеном [4]. Данный ксенобиотик влияет на экспрессию рецепторов к гормонам, приводит к изменениям в эндометрии, оказывает токсическое действие в различных тканях, ингибирует пролиферацию трофобластических клеток [2].

Несмотря на то, что табачный дым является основным источником бензо[а]пирена, существуют и другие его источники: некоторые виды пищевых продуктов (копченые продукты, масла и жиры),

Корреспонденцию адресовать:

САФАРОВА Гулай Агамуса кызы,
656038, г. Барнаул, пр. Ленина, д. 40,
ФГБОУ ВО АГМУ Минздрава России.
E-mail: giulai@yandex.ru

Информация для цитирования:

Сафарова Г.А., Игитова М.Б., Кореновский Ю.В., Поленок Е.Г.
Антитела к бензо(а)пирену и стероидным гормонам у женщин с
неразвивающейся беременностью // Мать и Дитя в Кузбассе. 2020.
№2(81). С. 44-47.

DOI: 10.24411/2686-7338-2020-10021

выхлопные газы, продукты сжигания древесины, угля и биомасс [6, 7]. Определение антител к ксенобиотикам окружающей среды представляет особый интерес, поскольку сходство структуры и характера метаболизма бензо[а]пирена и стероидных гормонов позволяет предположить и сходство механизмов образования антител к этим веществам, и возможное их участие в возникновении репродуктивных нарушений [6].

Влияние антител к бензо[а]пирену на содержание стероидных гормонов опосредовано взаимодействием иммунных реакций на низкомолекулярные ксено- и эндобиотики схожей химической структуры [9]. Однако исследований влияния данного фактора у пациенток с неразвивающейся беременностью не проводилось.

Цель исследования — определить уровень иммуноглобулинов классов А и G к эстрадиолу, прогестерону и бензо[а]пирену в сыворотке крови женщин, перенесших один и более эпизодов неразвивающейся беременности.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Проведено обследование 100 женщин вне беременности в возрасте от 19 до 44 лет, в том числе 70 пациенток с неразвивающейся беременностью, зарегистрированной в течение последнего календарного года (I группа), и 30 женщин контрольной группы (II группа), у которых в анамнезе имели место срочные роды и не было случаев самопроизвольного прерывания беременности. Средний возраст беременных I группы составил $31,6 \pm 6,1$ лет, II группы — $30,8 \pm 8,3$ лет ($p = 0,632$). Роды в анамнезе имели место у 44 женщин I группы (62,9 %) и у всех пациенток II группы (100 %, $p = 0,0003$). Анамнез, отягощенный искусственными абортми, имели 11 пациенток I группы (15,7 %) и 11 женщин II группы (36,7 %, $p = 0,039$). При анализе гинекологического анамнеза установлена идентичная частота хронических инфекционно-воспалительных заболеваний гениталий в группах сравнения (12,9 % и 10,0 % соответственно, $p = 0,942$) и высокий удельный вес гормонально-зависимых заболеваний у женщин I группы (миомы матки, эндометриоза, нарушений менструальной функции), которые зарегистрированы у 21 пациентки (30,0 %, во II группе — у двух женщин, что составляет 6,7 %, $p = 0,023$).

Анализ соматической отягощенности показал практически одинаковый удельный вес хронической артериальной гипертензии (4,3 % и 3,3 %, $p = 0,747$),

заболеваний щитовидной железы (10,0 % и 6,7 %, $p = 0,883$), а также хронических инфекционно-воспалительных заболеваний мочевыводящих путей (10,0 % и 10,0 %, $p = 0,716$), тогда как у женщин с неразвивающейся беременностью чаще регистрировались избыточная масса тела ($\text{ИМТ} > 25 \text{ кг/м}^2$) и ожирение ($\text{ИМТ} > 30 \text{ кг/м}^2$): 34,3 % и 10,0 % ($p = 0,024$). Хронической никотиновой зависимостью страдали 3 пациентки I группы (4,3 %) и одна женщина II группы (3,3 %, $p = 0,747$).

Забор периферической крови осуществлялся согласно этическим стандартам в соответствии с Хельсинкской декларацией 2000 г. и «Правилами клинической практики в Российской Федерации», утвержденными Приказом Минздрава РФ № 266 от 19.06.2003 г. Все женщины дали информированное согласие на проведение обследования. Всем пациенткам было проведено комплексное исследование антител классов А и G (IgA, IgG) к бензо[а]пирену, эстрадиолу (ЕЗ) и прогестерону (Р) с помощью неконкурентного иммуноферментного анализа согласно методике, разработанной в ФГБНУ ФИЦ УУХ СО РАН, Института экологии человека СО РАН, г. Кемерово [10]. Исследование проводилось на базе лаборатории иммунохимии ФГБНУ ФИЦ УУХ СО РАН, Института экологии человека СО РАН, г. Кемерово.

Результаты исследования представлены в условных единицах (УЕ). Статистическую обработку результатов проводили с использованием компьютерной программы MedCalc 9.1.0.1. Результаты работы представлены в виде значений М (средняя арифметическая величина) $\pm \sigma$ (среднее квадратичное отклонение). Критический уровень значимости различий (p) определяли как $\leq 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Показатели концентрации антител классов А и G к бензо[а]пирену, эстрадиолу и прогестерону представлены в таблице 1.

Из представленных данных видно, что у женщин с неразвивающейся беременностью концентрация иммуноглобулинов класса А к эстрадиолу и прогестерону была существенно выше, чем в группе контроля. Данная закономерность прослеживается и относительно уровня антител IgG к эстрадиолу. В то же время, при анализе уровня антител к бензо[а]пирену (IgA и IgG) статистически значимых различий между группами выявлено не было при наличии

Сведения об авторах:

САФАРОВА Гуляй Агамуса кызы, аспирант, кафедра акушерства и гинекологии с курсом ДПО, ФГБОУ ВО АГМУ Минздрава России, г. Барнаул, Россия. E-mail: giulai@yandex.ru

ИГИТОВА Марина Борисовна, доктор мед. наук, профессор кафедры акушерства и гинекологии с курсом ДПО, ФГБОУ ВО АГМУ Минздрава России, г. Барнаул, Россия. E-mail: igitova-2011@mail.ru

КОРЕНОВСКИЙ Юрий Владимирович, канд. мед. наук, доцент, зав. кафедрой общей и биологической химии, клинической лабораторной диагностики, ФГБОУ ВО АГМУ Минздрава России, г. Барнаул, Россия. E-mail: timidin@gmail.com

ПОЛЕНОК Елена Геннадьевна, канд. фарм. наук, зав. лабораторией иммунохимии, ФГБНУ Институт экологии человека СО РАН, г. Кемерово, Россия. E-mail: egpolenok@mail.ru

Таблица 1

Концентрация антител к бензо[а]пирену (Вр), эстрадиолу (Е3) и прогестерону (Р) при неразвивающейся беременности ($M \pm \sigma$), УЕ

Table 1

The concentration of antibodies to benzo [a] pyrene (BP), estradiol (E3) and progesterone (P) in non-developing pregnancy ($M \pm \sigma$), UE

Показатель	Группа женщин с неразвивающейся беременностью	Контрольная группа	P
IgA-Bp	4,58 ± 2,24	4,44 ± 2,06	0,771
IgA-Es	5,05 ± 3,31	3,26 ± 1,69	0,008
IgA-P	3,03 ± 1,52	2,29 ± 1,17	0,023
IgG-Bp	10,93 ± 6,21	8,77 ± 4,65	0,141
IgG-Es	9,83 ± 6,83	7,08 ± 4,06	0,049
IgG-P	7,51 ± 5,39	5,48 ± 3,65	0,071

тенденции к увеличению показателей у женщин с неразвивающейся беременностью.

Учитывая существенные различия в причинах спорадического и привычного невынашивания беременности [3], I-я группа женщин была разделена на две подгруппы в зависимости от количества случаев неразвивающейся беременности в анамнезе: у 50 пациенток наблюдался один эпизод неразвивающейся беременности, у 20 женщин — два случая и более. Исследуемые показатели в зависимости от количества случаев неразвивающейся беременности представлены в таблице 2.

Из представленных данных видно, что в группе женщин со спорадическим случаем Нрб выявлены

наиболее высокие значения концентрации антител к эстрадиолу и прогестерону, достоверно превышающие показатели контрольной группы. В то же время, существенных различий в концентрации антител к гормонам у пациенток с привычным невынашиванием по типу неразвивающейся беременности и женщин группы контроля установлено не было.

При анализе концентрации антител к бензо[а]пирену выявлено достоверное увеличение показателей IgG в группе пациенток с одним случаем неразвивающейся беременности в сравнении с контрольной группой ($p = 0,047$) и тенденция к увеличению показателя в сравнении с группой

Таблица 2

Концентрация антител к бензо[а]пирену (Вр), эстрадиолу (Е3) и прогестерону (Р) при привычном и спорадическом невынашивании беременности ($M \pm \sigma$), УЕ

Table 2

The concentration of antibodies to benzo [a] pyrene (BP), estradiol (E3) and progesterone (P) with habitual and sporadic miscarriage ($M \pm \sigma$), PU

Показатель	Группа женщин с неразвивающейся беременностью		Контрольная группа	P
	Спорадический случай	Привычное невынашивание		
IgA-Bp	4,55 ± 2,12	4,65 ± 2,57	4,44 ± 2,06	$P_{nc} = 0,868$, $P_{pk} = 0,749$, $P_{sk} = 0,818$
IgA-Es	5,27 ± 2,87	4,50 ± 4,25	3,26 ± 1,69	$P_{nc} = 0,383$, $P_{pk} = 0,169$, $P_{sk} = 0,001$
IgA-P	3,13 ± 1,49	2,79 ± 1,163	2,29 ± 1,17	$P_{nc} = 0,391$, $P_{pk} = 0,229$, $P_{sk} = 0,012$
IgG-Bp	11,76 ± 6,09	8,76 ± 6,19	8,77 ± 4,65	$P_{nc} = 0,091$, $P_{pk} = 0,994$, $P_{sk} = 0,047$
IgG-Es	10,52 ± 6,97	8,12 ± 6,28	7,08 ± 4,06	$P_{nc} = 0,186$, $P_{pk} = 0,494$, $P_{sk} = 0,019$
IgG-P	8,05 ± 5,61	6,16 ± 4,69	5,48 ± 3,65	$P_{nc} = 0,189$, $P_{pk} = 0,573$, $P_{sk} = 0,033$

Примечание: достоверность различий: P_{nc} — между группами привычного и спорадического невынашивания; P_{pk} — между группой привычного невынашивания и контрольной группой; P_{sk} — между группой спорадического невынашивания и контрольной группой.

Note: significance of differences: P_{ps} — between groups of habitual and sporadic miscarriage; P_{pc} — between the group of habitual miscarriage and the control group; P_{sk} — between the group of sporadic miscarriage and the control group.

Information about authors

SAFAROVA Gulay Agamusa kyzy, postgraduate student, department of obstetrics and gynecology of further professional education, Altai State Medical University, Barnaul, Russia. E-mail: giulai@yandex.ru

IGITOVA Marina Borisovna, doctor of medical sciences, professor of the department of obstetrics and gynecology of further professional education, Altai State Medical University, Barnaul, Russia. E-mail: igitova-2011@mail.ru

KORENOVSKY Yuri Vladimirovich, candidate of medical sciences, docent, head of the department of general and biological chemistry, clinical laboratory diagnostics, Altai State Medical University, Barnaul, Russia. E-mail: timidin@gmail.com

POLENOK Elena Gennadievna, candidate of pharmacological sciences, head of the laboratory of immunochemistry, Institute of Human Ecology of the Siberian Branch of the RAS, Kemerovo, Russia. E-mail: egpolenok@mail.ru

привычного невынашивания ($p = 0,091$). Существенных различий уровня IgG к ксенобиотикам между группой с привычными репродуктивными потерями и контрольной группой не установлено ($p = 0,994$).

Таким образом, полученные результаты свидетельствуют о наиболее существенных различиях в уровне антител к эстрадиолу, прогестерону и бензо[а]пирену у пациенток со спорадическим случаем неразвивающейся беременности в сравнении с показателями женщин без репродуктивных потерь, тогда как у пациенток с привычным невынашиванием беременности показатели в сравнении с контролем были сопоставимы.

ВЫВОД

В рамках нашего исследования был выявлен аспект патогенеза спорадических случаев неразвивающейся беременности в виде иммунных реакций на эндо- и ксенобиотики, что обусловлено, вероятно, влиянием факторов внешней среды.

Информация о финансировании и конфликте интересов

Исследование не имело спонсорской поддержки. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES:

1. Glushkov AN, Kostjanko MV, Chernov SV, Vasilchenko IL. Synthesis of polycyclic aromatic hydrocarbon-protein conjugates for preparation and immunoassay of antibodies. *Russian immunological journal*. 2002; 7(1): 42-46.
2. Hajian-Tilaki K. Receiver Operating Characteristic (ROC) Curve Analysis for Medical Diagnostic Test Evaluation. *Caspian J. Intern. Med.* 2013; 4(2): 627-635.
3. Gladkova KA, Menzhinskaya IV, Sukhikh GT, Sidel'nikova VM. The role of progesterone sensitization in primary miscarriage pregnancy. *Problems of reproduction*. 2007; 6: 95-98. Russian (Гладкова К.А., Менжинская И.В., Сухих Г.Т., Сидельникова В.М. Роль сенсибилизации к прогестерону в клинике первичного невынашивания беременности // Проблемы репродукции. 2007. № 6. С. 95-98.)
4. Glushkov AN, Krasilnikova KS, Polenok EG, Kostyanko MV. Influence of antibodies to low-molecular xeno- and endobiotics on estradiol and progesterone maintenance in blood serum of pregnant women. *Bulletin of the Samara Scientific Center of the Russian Academy of Sciences*. 2014; 16(5-2): 682-686. Russian (Глушков А.Н., Красильникова К.С., Поленок Е.Г., Костянко М.В. Влияние антител к низкомолекулярным ксено- и эндобиотикам на содержание эстрадиола и прогестерона в сыворотке крови беременных женщин // Известия Самарского научного центра Российской академии наук. Социальные, гуманитарные, медико-биологические науки. 2014. Т. 16, № 5-2. С. 682-686.)
5. Glushkov A.N., Polenok E.G., Anosova T.P., Savchenko Ya.A., Bakanova M.L., Minina V.I. et al. Serum antibodies to benzo[a]pyrene and chromosomal aberrations in lymphocytes peripheral blood at the workers of coal processing enterprise. *Russian immunological journal*. 2011; 5(14) (1): 39-44. Russian (Глушков А.Н., Поленок Е.Г., Аносова Т.П., Савченко Я.А., Баканова М.Л., Минина В.И. и др. Сывороточные антитела к бензо[а]пирену и хромосомные aberrации в лимфоцитах периферической крови углеперерабатывающего предприятия // Российский иммунологический журнал. 2011. Т. 5(14), № 1. С. 39-44.)
6. Elizarova NN, Artimuk NV, Polenok EG, Kolesnikova NB, Pavlovskaya DV, Grishkevich EV. Limited meanings of antibodies to estradiol, progesterone and benzo[a]pyrene as a risk factor for premature rupture of membranes in women with preterm pregnancy. *Mother and Baby in Kuzbass*. 2016; 4(67): 23-27. Russian (Елизарова Н.Н., Артымук Н.В., Поленок Е.Г., Колесникова Н.Б., Павловская Д.В., Гришкевич Е.В. Пороговые значения антител к эстрадиолу, прогестерону и бензо[а]пирену как факторы риска преждевременного излития околоплодных вод при недоношенной беременности // Мать и Дитя в Кузбассе. 2016. № 4(67). С. 23-27.)
7. Kotikova IV, Nikiforovskii NK, Pokusaeva VN, Bedenkova GA. The course of pregnancy in smoking patients. *Russian bulletin of obstetrician-gynecologist*. 2010; 10(1): 46-50. Russian (Котикова И.В., Никифоровский Н.К., Покусаева В.Н., Беденкова Г.А. Особенности течения беременности у курящих пациенток // Российский вестник акушера-гинеколога. 2010. Т. 10, № 1. С. 46-50.)
8. Krasilnikova A.K., Malyshkina A.I., Antsiferova Yu.S. The possibility of the using of immunological parameters for prognosis of efficacy of treatment of infertility in women with mild endometriosis. *Bulletin of the Ural Medical Academic Science*. 2011; 2-1(35): 156-157. Russian (Красильникова К.С., Поленок Е.Г., Аносова Т.П., Аносов М.П., Костянко М.В., Равинг Л.С. и др. Антитела к ксено- и эндобиотикам в диагностике врождённых пороков развития плода // Вестник Уральской медицинской академической науки. 2011. № 2-1(35). С. 156-157.)
9. Menzhinskaya IV, Gladkova KA, Sidelnikova VM, Sukhikh GT. Antiprogestosterone antibodies in clinic of habitual loss of pregnancy. *Immunology*. 2008; 29(1): 34-37. Russian (Менжинская И.В., Гладкова К.А., Сидельникова В.М., Сухих Г.Т. Антипрогестероновые антитела в клинике первичных потерь беременности // Иммунология. 2008. Т. 29, № 1. С. 34-37.)
10. Polenok EG, Anosova TP, Anosov MP, Kostyanko MV, Glushkov AN. Antibodies to xeno- and endobiotics at the women with recurrent pregnancy loss. *Bulletin of the Samara Scientific Center of the Russian Academy of Sciences*. 2009; 11(5(2)): 475-477. Russian (Поленок Е.Г., Аносова Т.П., Аносов М.П., Костянко М.В., Глушков А.Н. Антитела к ксено- и эндобиотикам у женщин с привычным невынашиванием беременности // Известия Самарского научного центра Российской академии наук. 2009. Т. 11, № 5(2). С. 475-477.)

Игнатьева А.Г., Болгова И.В., Елгина С.И., Мозес В.Г., Рудаева Е.В.

Кемеровская областная клиническая больница им. С.В. Беляева,
Кемеровский государственный медицинский университет,
г. Кемерово, Россия

ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНАЯ ДИАГНОСТИКА ПРИЧИН ХРОНИЧЕСКОГО КАШЛЯ У ДЕТЕЙ

По данным исследований, проведенных в Российской Федерации, частота хронического кашля у детей составляет 5,0-10,0 %. Кашель является наиболее частой жалобой, с которой сталкивается педиатр. Причины кашля у детей чрезвычайно разнообразны, начиная с «обычной простуды» и заканчивая такой серьезной патологией, как муковисцидоз, туберкулез легких. Поэтому диагностика причин хронического кашля требует от врача широких знаний и особой настороженности.

Ключевые слова: хронический кашель; инфекционные и неинфекционные причины; дети

Ignatieva A.G., Bolgova I.V., Elgina S.I., Mozes V.G., Rudaeva E.V.

Kemerovo Regional Clinical Hospital named after S.V. Belyaev,
Kemerovo State Medical University, Kemerovo, Russia

DIFFERENTIAL DIAGNOSIS OF THE CAUSES OF CHRONIC COUGH IN CHILDREN

According to research conducted in the Russian Federation, the frequency of chronic cough in children is 5,0-10,0 %. Cough is the most common complaint faced by a pediatrician. The causes of cough in children are extremely diverse, starting with the «common cold» and ending with such a serious pathology as cystic fibrosis, pulmonary tuberculosis. So the diagnosis of the causes of chronic cough requires a doctor's broad knowledge and special caution.

Key words: chronic cough; infectious, non-infectious causes; children

Кашель является наиболее частой жалобой, с которой сталкивается педиатр. Причины кашля у детей чрезвычайно разнообразны, начиная с «обычной простуды» и заканчивая такой серьезной патологией, как муковисцидоз, туберкулез легких. Поэтому диагностика причин хронического кашля требует от врача широких знаний и особой настороженности.

В настоящее время единые, общепринятые критерии хронического кашля у детей отсутствуют. В Российской Федерации хроническим считается кашель, длящийся более 6-8 недель. В некоторых странах, например в США, установлены более жесткие критерии хронического кашля — 4 недели. Британское торакальное общество в качестве критерия хронического кашля предложило использовать временной отрезок 8 недель и более, так как большинство острых респираторных инфекций, даже при осложненном течении, редко протекают более 3-6 недель [1].

Эпидемиология хронического кашля у детей точно не установлена, так как данный синдром зависит от множества факторов. В 2002 году Индийское исследование 2275 детей в возрасте от 1 до 15 лет выявило, что хронический рецидивирующий кашель встречается у 1,06 % [2]. По данным исследований, проведенных в Российской

Федерации, частота хронического кашля у детей составляет 5,0-10,0 % [3].

Учитывая большое разнообразие причин хронического кашля, в зависимости от его этиологии выделяют специфический кашель, вызываемый инфекцией, и неспецифический, вызываемый неинфекционными факторами.

Инфекция является самой распространенной причиной хронического кашля. При инфекции хронический кашель у детей встречается в любом возрасте и вызывается разнообразными инфекционными агентами. К сожалению, структура инфекций, вызывающих хронический кашель, существенно разнится не только в разных странах, но и в пределах одного региона, что создает трудности подбора эмпирической антибактериальной терапии у таких пациентов. Например, в исследовании, проведенном в Нигерии, по данным бронхоскопии у 179 детей с хроническим кашлем гнойный бронхит был причиной заболевания у 56,0 % из них, а микробный «пейзаж» бронхо-альвеолярного лаважа был представлен Haemophilus influenza у 49,0 % пациентов, Streptococcus pneumoniae у 21,0 %, Moraxella catarrhalis у 17,0 %, Staphylococcus aureus у 12,0 % [5]. В исследовании CHEST было выявлено, что частой причиной хронического кашля у детей является бронхиолит после острой респираторной вирусной

Корреспонденцию адресовать:

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

Информация для цитирования:

Игнатьева А.Г., Болгова И.В., Елгина С.И., Мозес В.Г., Рудаева Е.В.
Дифференциальная диагностика причин хронического кашля у детей // Мать и Дитя в Кузбассе. 2020. №2(81). С. 48-53.
DOI: 10.24411/2686-7338-2020-10022

инфекции (ОРВИ), при бактериологическом исследовании которого преобладали *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, *Moraxella catarrhalis*. Тем не менее, правильно подобранная антибактериальная терапия позволяет быстро купировать специфический хронический кашель [5].

В диагностическом поиске не следует забывать и про атипичную флору дыхательных путей — *Chlamydia pneumoniae* и *Mycoplasma pneumoniae*. Кашель при микоплазменной и хламидийной инфекциях чаще всего длится более 3 месяцев, и его особенностью является резистентность к эмпирической антибактериальной терапии.

Начало микоплазменного назофарингита мало специфично — в виде обычного ОРВИ с высокой температурой и кашлем, однако заболевание отличается длительным, от нескольких недель до нескольких месяцев, сухим, непродуктивным кашлем. В легких могут выслушиваться незначительные физикальные изменения: жесткое дыхание, единичные рассеянные сухие хрипы, а на рентгенограммах отмечается усиление легочного рисунка за счет сосудистого и интерстициального компонентов [6].

Особенностью хламидийной инфекции являются частая осиплость голоса, субфебрилитет, персистирующий и нарастающий по времени сухой кашель с отсутствием гнойной мокроты. Клинической особенностью кашля при хламидийной инфекции является его длительность, кашель сухой, нередко сопровождается плачем ребенка и рвотой [6].

При заболевании коклюшем также появляется сухой кашель, интенсивность которого постоянно нарастает. Коклюш характеризуется деструкцией слизистой оболочки бронхов с обнажением подслизистого слоя. Во всех этих случаях отмечается длительное патологическое стимулирование ирритантных рецепторов бронхов, что обуславливает повышение бронхиальной ригидности и длительный, упорный, неэффективный кашель. В среднем через 2 недели от начала заболевания коклюшем кашель становится спазматическим. Приступ кашля при коклюше обычно начинается внезапно и состоит из серии кашлевых толчков, следующих друг за другом. Вследствие спазма голосовой щели происходит продолжительный судорожный вдох (реприза). На высоте вдоха может быть остановка дыхания. Во время приступа кашля при коклюше лицо краснеет, шейные вены набухают и язык высовывается наружу. Заканчивается приступ отхождением

вязкой, густой, стекловидной слизи, мокроты или рвотой. Рентгенологически выявляются признаки эмфиземы легких: горизонтальное стояние ребер, повышенная прозрачность легочных полей, низкое расположение и уплощение купола диафрагмы. В период завершения заболевания кашель теряет свой конвульсивный характер, становится реже, исчезает рвота. Общая продолжительность заболевания коклюшем 6-12 месяцев. Особенно тяжело протекает коклюш у детей раннего возраста, для которых характерен обычно приступообразный кашель, в том числе в ночные часы, имеет осеннюю сезонность обострений [7].

Примерно в половине случаев у детей с затяжным бактериальным бронхитом имеет место трахеобронхомаляция. Это позволяет предположить, что динамический экспираторный коллапс трахеи вызывает нарушение клиренса мокроты и препятствует эффективному кашлю, тем самым вызывая хронизацию инфекции нижних дыхательных путей. В 20,0 % случаев у детей первых 3-х лет жизни с затяжным бактериальным бронхитом также была выявлена ларингомаляция (что предрасполагает к микроаспирации и, соответственно, к развитию хронической бактериальной инфекции бронхов. Но в половине случаев у детей с хроническим влажным кашлем достаточный по продолжительности курс антибактериальной терапии широкого спектра, направленной против бактериальных возбудителей, вызывающих это заболевание, приводит к полному выздоровлению [8].

Нужно подчеркнуть, что бактериальная инфекция нижних дыхательных путей часто является причиной затяжного и хронического кашля у детей [8] и правильно подобранная антибактериальная терапия приводит к полному выздоровлению у большей части таких больных.

Причинами хронического кашля у детей могут быть гастроэзофагеальный рефлюкс, синдром постназального затека, кашлевой вариант бронхиальной астмы.

Гастроэзофагеальный рефлюкс (ГЭР) часто встречается у детей. Обструкция верхних дыхательных путей приводит к значительному увеличению отрицательного внутригрудного давления на вдохе и возникающий при этом отрицательный торакоабдоминальный градиент давления «всасывает» содержимое желудка в пищевод, индуцируя ГЭР. Таким образом, обструкция верхних дыхательных путей может явиться внепищеводным проявлением ГЭР

Сведения об авторах:

ИГНАТЬЕВА Анастасия Геннадьевна, детский пульмонолог, ГАУЗ КО КОКБ им. С.В. Беляева, г. Кемерово, Россия.

E-mail: ignatevaanastas@yandex.ru

БОЛГОВА Ирина Владимировна, канд. мед. наук, зав. детской поликлиникой, ГАУЗ КО КОКБ им. С.В. Беляева, г. Кемерово, Россия.

ЕЛГИНА Светлана Ивановна, доктор мед. наук, доцент, профессор кафедры акушерства и гинекологии им. проф. Г.А. Ушаковой, ФГБОУ ВО КемГМУ Минздрава России, г. Кемерово, Россия. E-mail: elginas.i@mail.ru

МОЗЕС Вадим Гельевич, доктор медицинских наук, доцент, профессор кафедры акушерства и гинекологии им. профессора Г.А. Ушаковой, ФГБОУ ВО КемГМУ Минздрава России, г. Кемерово, Россия. E-mail: vadimmoses@mail.ru

РУДАЕВА Елена Владимировна, канд. мед. наук, доцент, кафедра акушерства и гинекологии им. профессора Г.А. Ушаковой, ФГБОУ ВО КемГМУ Минздрава России, г. Кемерово, Россия. E-mail: rudaeva@mail.ru

[9]. Еще более сложной является проблема причинно-следственной связи ГЭР и кашля у детей.

Кашлевой вариант бронхиальной астмы (БА) широко диагностируется и определяется как БА, проявляющаяся только кашлем при отсутствии типичных для этого заболевания приступов экспираторной одышки; может быть заподозрен у пациентов с хроническим кашлем и подтверждается клиническим эффектом в ответ на лечение глюкокортикостероидами (ГКС) [10]. У значительного числа детей с хроническим кашлем, не имевших улучшения после лечения антибиотиками, была обнаружена атопия, при этом, именно у этих больных продемонстрировано существенное улучшение кашля после лечения ГКС (согласно международному документу GINA, допускается эмпирическое лечение ГКС у детей с хроническим кашлем при наличии у них атопии, и оценкой клинического эффекта через 3 месяца пробной терапии).

Синдром постназального затека является наиболее частой причиной хронического кашля, например, при синусите, этот правомерный диагноз признается педиатрами всего мира [11]. В числе диагностических критериев синусита есть и кашель, который может не сопровождаться отделяемым из носовых ходов. Непосредственной причиной кашля при хроническом синусите является постназальный затек, нуждающийся в соответствующем лечении. У пациентов с жалобами на ночной кашель выяснилось, что наиболее вероятной причиной кашля у большинства из них является аллергический ринит даже при отсутствии бронхиальной астмы.

Китайское исследование, изучавшее здоровье детей, проживающих в условиях городов с загрязненной атмосферой, выявило распространенность хронического кашля у 21-28 %, причем отмечалась прямая зависимость между уровнем диоксида серы и диоксида азота и частотой кашля [12]. Обсервационное исследование SIDRIA-2 было проведено на 33000 детей и подростков в различных частях Италии [13]. Это исследование показало значительное увеличение кашля и хронического катара с 2,2 % в зонах с ограниченным автомобильным движением до 3,2 % в районах с интенсивным движением. Кроме того, это исследование продемонстрировало различия между районами с частым проездом грузовых автомобилей (распространенность 2,0 %) и районами с частым (2,9 %) или постоянным (3,9 %) проездом грузовых автомобилей.

В связи с этим, обсуждение причин хронического кашля у детей и их дифференциальная диагностика весьма актуальны. Кашель является важным механизмом защиты дыхательных путей от инфекции и застоя мокроты.

Острый кашель продолжается менее 3-х недель, как правило, вызывается вирусными инфекциями дыхательных путей. Бронходилататоры требуются в тех случаях, когда острый кашель связан с обострением бронхиальной астмы.

Подострый кашель продолжается от 3 до 8 недель. Он часто начинается как «вирусный» и постепенно затихает. В этом случае кашель называют «поствирусным», и пациент не нуждается в дополнительном обследовании и лечении. Иногда подострый кашель спонтанно не улучшается и даже нарастает в динамике. Необходимо помнить, что причиной такого кашля может явиться коклюш [6].

Затяжной бактериальный бронхит характеризуется наличием влажного кашля продолжительностью более 4 недель, прекращающегося после лечения антибиотиками, при отсутствии других каких-либо симптомов, характерных для хронических заболеваний дыхательной системы [7].

Детям с хроническим ночным кашлем обязательно показаны диагностика и лечение заболеваний носоглотки [7].

Психогенный кашель (или, как его еще называют, «привычный кашель») также является частой причиной хронического кашля у детей. Как правило, первоначально кашель сопутствует острому инфекционному заболеванию верхних и нижних дыхательных путей, но персистирует, несмотря на полное разрешение других симптомов заболевания [14]. Кашель этот обычно громкий, звонкий, сухой, частый, навязчивый, но отрывистый в то же время, и часто сопровождается «театральными движениями», такими как вскидывания руками с целью прикрыть рот в момент кашля, резким наклоном туловища вперед в момент кашлевого толчка. Кашель очень часто усиливается во время школьных занятий, вызывая беспокойство педагогов и мешая занятиям в классе. В связи с кашлем, многие дети отстраняются от занятий в школе. Важными отличительными чертами психогенного кашля являются отсутствие эффекта от лечения медикаментозными препаратами, а также полное исчезновение кашля во время сна (т.е. психогенный кашель отмечается

Information about authors:

IGNATIEVA Anastasia Gennadevna, children's pulmonologist, Kemerovo Regional Clinical Hospital named after S.V. Belyaev, Kemerovo, Russia.

E-mail: ignatevaanastas@yandex.ru

BOLGOVA Irina Vladimirovna, candidate of medical sciences, head of the children's clinic, Kemerovo Regional Clinical Hospital named after S.V. Belyaev, Kemerovo, Russia.

ELGINA Svetlana Ivanovna, doctor of medical sciences, docent, professor of the department of obstetrics and gynecology named after prof. G.A. Ushakova, Kemerovo State Medical University, Kemerovo, Russia. E-mail: elginas.i@mail.ru

MOZES Vadim Gelievich, doctor of medical sciences, docent, professor of the department of obstetrics and gynecology named after prof. G.A. Ushakova, Kemerovo State Medical University, Kemerovo, Russia. E-mail: vadimmoses@mail.ru

RUDAeva Elena Vladimirovna, candidate of medical sciences, docent, department of obstetrics and gynecology named after prof. G.A. Ushakova, Kemerovo State Medical University, Kemerovo, Russia. E-mail: rudaeva@mail.ru

в дневные часы в период бодрствования ребенка, как бы сознательно управляемый кашель).

Данный диагноз может быть установлен после тщательной дифференциальной диагностики и исключения других патологических состояний. Причинами психогенного кашля у детей различных возрастных групп (скорее уже сознательного возраста) могут быть также (из практической деятельности врачей) конфликтные ситуации в школе, детском дошкольном учреждении, бракоразводный процесс родителей, ревность к младшему грудному ребенку, длительная лучевая нагрузка (смартфоны, компьютеры, различные гаджеты, телевизионные фильмы, программы с агрессивной направленностью, влияющие на психику ребенка) [14].

Необходимо помнить, что хронический влажный кашель может быть единственным симптомом не диагностированного муковисцидоза. Диагноз может быть подтвержден положительной потовой пробой и генетическим анализом, даже при отсутствии прочих видимых симптомов поражения дыхательной, пищеварительной и других систем [15].

Синдром первичной цилиарной дискинезии — еще одна серьезная причина хронического влажного кашля у детей. Необходимо помнить, что только 50,0 % больных этой болезнью имеют синдром Картагенера (триада: хронический синусит, бронхоэктазы и зеркальное расположение внутренних органов) [16]. Настороженность практических врачей в отношении этой нозологии крайне низкая. У пациентов с нормальным расположением внутренних органов первичная цилиарная дискинезия может быть заподозрена на основании плохо объяснимых другими причинами легочных нарушений в периоде новорожденности, раннего развития хронического отита и синусита. Диагноз подтверждается электронной микроскопией патологии ресничек дыхательного эпителия и генетических анализов.

Иммунодефицитные состояния. Хронический влажный кашель у данной категории больных связан с синдромом бактериальных синуситов/бронхитов, часто встречающихся у больных с иммунодефицитами [17]. Диагноз верифицируется исследованием уровня иммуноглобулинов в крови (IgM, IgA секреторный, IgG, показатели фагоцитоза клеточного иммунитета), а также низкий уровень антител к возбудителям дифтерии и коклюша, антипневмококковых антител после вакцинации. Не стоит забывать и про первичные иммунодефициты (ВИЧ инфекцию). Неоднократные ситуации в практике врачей, когда при диагностическом поиске исключено множество причин, а ВИЧ посмотреть либо считают просто некорректным в отношении обычной семьи ребенка, либо просто выпадает из поля зрения врача, как возможная причина.

Бронхоэктазы сопровождаются хроническим влажным кашлем с выделением гнойной мокроты [18]. Одной из частых и плохо диагностируемых причин формирования бронхоэктазов является хроническая аспирационная пневмония у больных с нарушениями ЦНС. Для диагностики бронхоэктазов

в настоящее время широко используются КТ или МСКТ легких.

Аспирация инородного тела может быть заподозрена у детей с внезапным началом сухого кашля. Необходимо помнить, что далеко не всегда удается четко связать начало кашля с эпизодом удушья, клиническая симптоматика может быть стертой, а рентгеновский снимок не измененным [13]. При подозрении на аспирацию инородного тела должно быть проведено эндоскопическое исследование верхних и нижних дыхательных путей (бронхоскопия).

Интерстициальные болезни легких редко встречаются у детей, однако многие из них начинаются в раннем возрасте, могут сопровождаться кашлем и приводить к быстрому формированию хронической дыхательной недостаточности. Диагностика их затруднительна и требует многочисленных исследований, которые могут включать КТ легких, генетические анализы, а также биопсию [19].

Врожденные анатомические дефекты дыхательных путей также могут вызывать синдром хронического кашля. Щели гортани и трахеопищеводные свищи приводят к формированию хронической аспирационной пневмонии. Их диагностика часто затруднена и требует проведения жесткой бронхоскопии. Трахеомалиация и бронхомалиация вызывают «гремящий» сухой кашель. Диагноз ставится на основании динамического исследования дыхательных путей с помощью фиброоптического бронхоскопа [20].

Следует помнить, что туберкулез остается важной и потенциально летальной причиной хронического кашля у детей [21]. Диагностика этой инфекции включает своевременное проведение пробы Манту, диаскинтеста и соответствующего обследования (КТ легких и др., консультацию фтизиатра).

Также одной из редких причин хронического кашля можно назвать бронхолегочный аспергиллез, основным критерием которого являются длительный кашель, слишком высокий уровень общего IgE (более 1000 МЕ), контакт с грибом в анамнезе (пребывание, проживание в условиях сырости, даже ранее до начала симптомов кашля); положительные антитела к аспергиллезу класса IgG, а также можно выявить «летучие» очаги инфильтрации по КТ легких. Клинически симптомы аспергиллеза схожи с бронхиальной астмой, но с недостаточным эффектом на глюкокортикостероиды [22]. Лечение аспергиллеза проводится антимикотиками (итраконазолом в течение 4 месяцев), обычно на фоне терапии глюкокортикоидами.

Наиболее банальной причиной длительного сухого кашля также являются глистно-паразитарные инвазии, что требует сбора эпиданамнеза, выявления клинических проявлений (типичного для паразитозов кожного синдрома «летучего характера» без зуда кожи, скрип зубами во сне), результатов параклинических тестов (копрограмма на фоне желочгонной провокации с многократным забором анализов, определение в крови антител к паразитарным инвазиям) [23].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, причины хронического кашля у пациентов детского возраста крайне разнообразны.

Постановка точного диагноза у детей с хроническим кашлем основана на тщательном сборе анамнеза, часто требует назначения дополнительных методов обследования и консультации дет-

ского пульмонолога, аллерголога, фтизиатра и других специалистов.

Информация о финансировании и конфликте интересов

Исследование не имело спонсорской поддержки. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES:

1. The British thoracic society's cough guide. Recommendations for evaluating and treating cough in children. – URL: <https://www.lvrach.ru/2036/partners/15437069/> (accessed: 17.02.20)
2. Samsygina GA. Chronic cough in childhood. *Pediatrics*. 2015; 4: 163-170. Russian (Самсыгина Г.А. Хронический кашель в детском возрасте //Педиатрия. 2015. № 4. С. 163-170.)
3. Akinyemi JO, Morakinyo OM. Household environment and symptoms of childhood acute respiratory tract infections in Nigeria, 2003-2013: a decade of progress and stagnation. *BMC Infect Dis*. 2018; 18(1): 296.
4. Orimadegun, Myer L. Sex-specific prevalence and trends in acute respiratory infection episodes among children less than 5 years in Nigeria. *Niger J Clin Pract*. 2019; 22(11): 1590-1599.
5. Chang AB, Oppenheimer JJ, Rubin BK, Weinberger M, Irwin RS. Chronic Cough Related to Acute Viral Bronchiolitis in Children: CHEST Expert Panel Report. *Chest*. 2018; 154(2): 378-382.
6. Sharavii AO, Smirnova SV. Mycoplasma and chlamydia as etiological factors of bronchial asthma from the standpoint of ethnogenesis. *Bulletin of the Russian Academy of medical Sciences*. 2013; 7: 57-60. Russian (Шаравии А.О., Смирнова С.В. Микоплазмы и хламидии как этиологические факторы бронхиальной астмы с позиций этногенеза //Вестник Российской Академии медицинских наук. 2013. № 7. С. 57-60.)
7. Gil-Prieto R, Walter S, San-Román-Montero J, Marín-García P, González-Escalada A, Gil-de-Miguel A. Pediatric hospitalizations due to whooping cough in Spain (1997-2017). *Vaccine*. 2019; 37(43): 6342-6347.
8. Chang AB, Marchant JM. Protracted bacterial bronchitis is a precursor for bronchiectasis in children: myth or maxim? *Breathe (Sheff)*. 2019; 15(3): 167-170.
9. Yu Y, Wen S, Wang S, Shi C, Ding H, Qiu Z et al. Reflux characteristics in patients with gastroesophageal reflux-related chronic cough complicated by laryngopharyngeal reflux. *Ann Transl. Med*. 2019; 7(20): 529.
10. Morjaria JB, Rigby AS, Morice AH. Symptoms and exacerbations in asthma: an apparent paradox? *Ther Adv Chronic Dis*. 2019; 10: 2040622319884387. doi: 10.1177/2040622319884387.
11. Mezentseva OYu. Long cough in preschoolers. *Regional Bulletin*. 2019; 15(30): 6-7. Russian (Мезенцева О.Ю. Длительный кашель у дошкольников //Региональный вестник. 2019. № 15(30). С. 6-7.)
12. Pan G, Zhang S, Feng Y, Takahashi K, Kagawa J, Yu L et al. Air pollution and childrens respiratory symptoms in six cities of Northern China. *Respir. Med*. 2010; 104(12): 1903-1911.
13. Galassi C, Forastiere F, Biggeri A, Gabellini C, De Sario M, Ciccone G et al. [SIDRIA second phase: objectives, study design and methods]. *Epidemiol. Prev*. 2005; 29(2): 9-13.
14. Samsygina GA. Cough in children: a clinical guide. M.: GEOTAR-Media, 2017. 176 p. Russian (Самсыгина Г.А. Кашель у детей: клиническое руководство. М.: ГЕОТАР-Медиа, 2017. 176 с.)
15. Melnikova IM, Udaltsova EV, Mizernitsky YuL. Algorithms for differential diagnosis of diseases accompanied by prolonged chronic cough. *Pediatrics*. 2018; 2: 8-18. Russian (Мельникова И.М., Удальцова Е.В., Мизерницкий Ю.Л. Алгоритмы дифференциальной диагностики заболеваний, сопровождающихся затяжным хроническим кашлем //Педиатрия. 2018. № 2. С.8-18.)
16. Kondakova YuA, Voronkova AYU, Zyryanov SK, Bondareva IB. Pharmacokinetics of antimicrobial drugs in cystic fibrosis in children. *Siberian Medical Review*. 2019; 2: 5-13. Russian (Кондакова Ю.А., Воронкова А.Ю., Зырянов С.К., Бондарева И.Б. Фармакокинетика антибактериальных препаратов при муковисцидозе в детском возрасте //Сибирское медицинское обозрение. 2019. № 2. С. 5-13.)
17. Bogorad AE, Dyakova SE, Mizernitsky YL. Primary ciliary dyskinesia: modern approaches to diagnosis and therapy. *Russian Journal of Perinatology and Pediatrics*. 2019; 5: 123-133. Russian (Богоград А.Е., Дьякова С.Э., Мизерницкий Ю.Л. Первичная цилиарная дискинезия: современные подходы к диагностике и терапии //Российский вестник перинатологии и педиатрии. 2019. № 5. С. 123-133.)
18. Melekhina EV, Chugunova OL, Gorelov AV, Usenko DV, Music AD. The role of pneumocystic infection in the development of prolonged cough syndrome in HIV-negative children. *Infectious diseases*. 2015; 1: 88-96. Russian (Мелехина Е.В., Чугунова О.Л., Горелов А.В., Усенко Д.В., Музыка А.Д. Роль пневмоцистной инфекции в развитии затяжного кашлевого синдрома у ВИЧ-негативных детей //Инфекционные болезни. 2015. № 1. С. 88-96.)
19. Kantar A, Seminara M. Why chronic cough in children is different. *Pulm Pharmacol. Ther*. 2019; 56: 51-55.
20. Sato R, Handa T, Matsumoto H, Kubo T, Hirai T. Clinical significance of selfreported cough intensity and frequency in patients with interstitial lung disease: a cross-sectional study. *BMC Pulm Med*. 2019; 19(1): 247.

21. Chang AB, Oppenheimer JJ, Weinberger M, Grant CC, Rubin BK, Irwin RS. Chest. Expert Cough Panel. Etiologies of Chronic Cough in Pediatric Cohorts: Chest. Guideline and Expert Panel Report. *Chest*. 2017; 152(3): 607-617.
22. Lee S, Lau L, Lim K, Ferma J, Dodd W, Cole D. The Presence of Cough and Tuberculosis: Active Case Finding Outcomes in the Philippines. *Tuberc. Res. Treat.* 2019; 2019: 4578329.
23. Cheng KJ, Zhou ML, Liu YC, Zhou SH. Allergic fungal rhinosinusitis accompanied by allergic bronchopulmonary aspergillosis: A case report and literature review. *World J Clin Cases*. 2019; 7(22): 3821-3831.

* * *

ПРЕЭКЛАМПСИЯ И ЭКЛАМПСИЯ: ПЕРСПЕКТИВНЫЕ ВОЗМОЖНОСТИ ДИАГНОСТИКИ И ПРОФИЛАКТИКИ

Цель исследования – провести аналитический обзор современных источников научной литературы, освещающих вопросы эпидемиологии, патогенеза, новых методов диагностики, лечения и профилактики преэклампсии и эклампсии у беременных женщин.

Материалы и методы. Проведен анализ 42 отечественных и зарубежных источников литературы по данной теме.

Результаты. По результатам анализа научных данных обновлено представление о патогенезе преэклампсии и эклампсии. В обзоре описаны возможные осложнения беременности и родов, ассоциированные с данной патологией, освещены вопросы ранних и эффективных способов верификации заболевания у беременных и методы профилактики данного заболевания.

Заключение. Преэклампсия и эклампсия сопровождаются высоким риском развития различных акушерских осложнений вплоть до летального исхода у матери и плода, что делает это актуальной проблемой. Проведенный анализ свидетельствует, что современные методы диагностики и профилактики данного заболевания позволяют улучшить исход беременности и сохранить здоровье матери и плода.

Ключевые слова: преэклампсия; эклампсия; sFlt-1; elabela; скрининг

Petrov Yu.A., Kupina A.D.

Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russia

PREECLAMPSIA AND ECLAMPSIA: PROSPECTS FOR DIAGNOSTICS AND PREVENTION

The aim of the research – to carry out an analytical review of modern sources of scientific literature covering the issues of epidemiology, pathogenesis, new methods of diagnosis, treatment and prevention of preeclampsia and eclampsia in pregnant women.

Materials and methods. The analysis of 42 domestic and foreign sources of literature on this topic.

Results. According to the scientific analysis, the understanding of the pathogenesis of preeclampsia and eclampsia has been updated. The review describes the possible complications of pregnancy and childbirth associated with this pathology, highlights the issues of early and effective ways to verify the disease in pregnant women and methods of preventing this disease.

Conclusion. Preeclampsia and eclampsia are associated with a high risk of developing various obstetric complications up to the death of the mother and fetus, which makes these the urgent problem. The analysis shows that modern methods of diagnosis and prevention of this disease will improve the outcome of pregnancy and maintain the health of the mother and fetus

Key words: preeclampsia; eclampsia; sFlt-1; elabela; screening

В настоящее время вопросам охраны материнства и детства уделяется особое внимание. Во-первых, это связано с тенденцией уменьшения числа родившихся детей, наблюдающейся с 2014 года. По данным Росстата, за январь-март 2019 года родилось на 35,5 тысяч меньше, чем в 2018 году [1]. Неблагоприятная демографическая обстановка, также включающая превалирование смертности над рождаемостью, регрессивный тип возрастного состава населения, и экономический спад в России обуславливают необходимость разработки мероприятий, направленных на повышение рождаемости и сохранении здоровья матери и ребенка. Во-вторых, данная проблема становится особенно актуальной в современном обществе ввиду увеличения общесоматической заболеваемости населения (в том числе органов репродуктивной системы), более поздним наступлением беременности у женщин в развитых

странах (после 30 лет), а в связи с этим избыточными овуляциями и формированием «эколого-репродуктивного диссонанса», который на сегодняшний день рассматривается как причина роста гиперпластических и злокачественных заболеваний у молодых женщин [2].

По данным ВОЗ, в структуре материнской смертности второе место занимают гипертензивные нарушения. В настоящее время нет данных, позволяющих сделать вывод о снижении влияния данных расстройств на исход беременности и родов. В различных странах гипертензивные нарушения становятся причиной смерти 10-25 % женщин [3]. Особое место среди всех гипертензивных патологий занимает преэклампсия, представляющая собой мульти-системное патологическое состояние, формирующееся после 20-й недели гестации и включающее триаду клинико-лабораторных признаков: повыше-

Корреспонденцию адресовать:

ПЕТРОВ Юрий Алексеевич,
344022, г. Ростов-на-Дону, пер. Нахичеванский, д. 29,
ФГБОУ ВО РостГМУ Минздрава России.
E-mail: mr.doktorpetrov@mail.ru

Информация для цитирования:

Петров Ю.А., Купина А.Д. Преэклампсия и эклампсия: перспективные возможности диагностики и профилактики // Мать и Дитя в Кузбассе. 2020. №2(81). С. 54-60.
DOI: 10.24411/2686-7338-2020-10023

ние артериального давления (АД), отеки и протеинурию [4].

В РФ артериальная гипертензия наблюдается у 10-30 % беременных женщин и приводит к летальному исходу 15-20 % родильниц. Частота развития преэклампсии на территории России составляет около 8 % [5, 6]. Она является причиной увеличения не только материнской, но и перинатальной смертности, а также инвалидизации новорожденных. Среди наиболее опасных осложнений преэклампсии выделяют отек, кровоизлияние и отслойку сетчатки, отек легких, острое нарушение мозгового кровообращения, отек мозга с развитием синдрома вклинения продолговатого мозга, преждевременную отслойку плаценты, развитие полиорганной недостаточности, HELLP-синдрома (регистрируется у 10-20 % женщин, беременность которых осложнилась преэклампсией), а также эклампсии, которая представляет собой судорожный приступ (или их серию) у беременной, возникший на фоне преэклампсии [5, 7, 8].

По данным статистики, преэклампсия примерно в 8 % случаев переходит в эклампсию, что может произойти не только в период беременности и родов, но и в послеродовом периоде — до 45 % случаев (согласно классификации, поздняя эклампсия регистрируется в течение 28 дней после родов и составляет около 16-20 % в структуре послеродовой формы) [3]. Кроме того, изменение состояния беременной, от умеренной преэклампсии до тяжелой эклампсии, может занять всего несколько часов или даже минут, а осложнения последней являются генерализованными, полиорганными и отличаются более высоким процентом летальности матери и плода [9]. Клинически заподозрить ухудшение состояния женщины можно на основе появления новых жалоб на головную боль, нарушения зрения, опоясывающие боли и боли в эпигастрии/правом подреберье [7].

К сожалению, на современном этапе единственным высокоэффективным методом лечения является экстренное прерывание беременности, хотя это полностью не исключает риск развития преэклампсии и эклампсии в послеродовом периоде [3, 10]. Большинство осложнений данных состояний можно предотвратить при условии оказания ранней квалифицированной медицинской помощи беременным женщинам. Однако до сих пор не существует высокочувствительных методов скрининга и диагностики пациенток на начальных стадиях заболевания, а также эффективных методов профилактики и лечения, что обуславливает необходимость их разработки и более глубокого изучения этиопатогенеза преэклампсии и эклампсии.

Механизм развития преэклампсии до сих пор до конца не изучен, однако выяснены основные звенья

патогенеза. Согласно современным представлениям, центральным нарушением при преэклампсии является системная эндотелиальная дисфункция [11]. Нарушение процессов имплантации и децидуальных изменений aa. spirales приводит к недостаточной перфузии плаценты. Ремоделирование маточных сосудов во время беременности заключается в утрате гладкомышечных клеток и пролиферации эндотелия, что обуславливает их резистентность к действию сосудосуживающих веществ и постоянный уровень васкуляризации. Итогом нарушения данных процессов являются ишемия и гипоксия плаценты, а затем множественные инфаркты, образование гематом между стенкой матки и плацентой, острый атероз и тромбоз фето-плацентарных сосудов [9].

Клинические признаки заболевания проявляются, когда в системный кровоток поступают вазоактивные вещества, выделяемые плацентой в ответ на снижение перфузии. В частности, увеличивается синтез растворимой fms-подобной тирозинкиназы 1 (soluble fms-like tyrosine kinase-1, sFlt-1) и эндоглина [12, 13]. Ангиогенный медиатор sFlt-1 представляет собой форму эндотелиального фактора роста (VEGF). Его ангиогенное действие заключается в связывании проангиогенных веществ — VEGF и плацентарного фактора роста (placental growth factor, PlGF), который обеспечивает кровоснабжение плаценты и трофобласта [14-16]. Таким образом, нарушаются процессы васкуляризации плацентарной площадки, матки и наружного слоя клеток бластоцисты, что приводит к патологическому изменению её функций: прикрепление и инвазия в эндометрий, иммуносупрессия, ремоделирование кровеносных сосудов, формирование эктодермальной части плаценты [17, 18].

Изучение роли регуляторов ангиогенеза в патогенезе преэклампсии и эклампсии позволило ученым использовать данные показатели для ранней диагностики заболевания. Содержание плацентарного фактора роста, обладающего проангиогенной активностью, начинает увеличиваться с 12-й недели гестации и достигает пика в середине третьего триместра беременности (30-я неделя) [12, 14]. В норме, под влиянием возрастающей концентрации в крови sFlt-1, наблюдается снижение содержания PlGF (34-37-я недели гестации). Увеличение синтеза ангиогенных веществ обусловлено подготовкой женщины к родам и способствует ремоделированию маточно-плацентарных сосудов, что позволяет снизить кровопотери [9]. Таким образом, при нормально протекающей беременности соотношение растворимой fms-подобной тирозинкиназы 1 и плацентарного фактора роста изменяется в следующем порядке: повышается на 12-14-й неделе, дости-

Сведения об авторах:

ПЕТРОВ Юрий Алексеевич, доктор мед. наук, профессор, зав. кафедрой акушерства и гинекологии № 2, ФГБОУ ВО РостГМУ Минздрава России, г. Ростов-на-Дону, Россия. E-mail: mr.doktorpetrov@mail.ru

КУПИНА Анастасия Дмитриевна, клинический ординатор, кафедра акушерства и гинекологии № 2, ФГБОУ ВО РостГМУ Минздрава России, г. Ростов-на-Дону, Россия. E-mail: anastasya1997@bk.ru

гает минимума на 25-33-й неделе, а затем наблюдается второй пик в конце беременности (после 37-й недели) [13, 16, 18].

Исходя из вышеописанных проявлений эндотелиальной дисфункции и изменения содержания ангиогенных веществ при преэклампсии, становится понятным, что соотношение sFlt-1 / PlGF у пациенток с данной патологией возрастает из-за дефицита PlGF вследствие его связывания ложными рецепторами sFlt-1. В современных исследованиях было показано, что нарушения соотношения этих веществ могут быть зарегистрированы за месяц до манифестации преэклампсии (таб.) [13, 17]. Широкое использование данного метода ранней диагностики позволит снизить количество госпитализаций, изменить тактику ведения беременных, облегчить проведение дифференциальной диагностики и сохранить здоровье матери и плода.

Аналогичным действием обладает и второй ангиогенный медиатор эндоглин. Он представляет собой ложный рецептор, связывающий трансформирующий ростовой фактор- β (TGF- β), который регулирует пролиферацию и дифференцировку различных клеток. Исследование изоформ трансформирующего ростового фактора- β в крови беременных с преэклампсией позволило выявить снижение концентрации TGF- β 3 на ранних стадиях данной патологии [19, 20].

Преэклампсия и эклампсия сопровождаются дисбалансом свертывающей и противосвертывающей систем с преобладанием влияния первой. Развитие полиорганной недостаточности и отеков различных органов (легких, головного мозга, печени и других) связано с повышением вязкости крови и тромбозом артериол и сосудов микроциркуляторного русла [21, 22]. Эти нарушения обусловлены снижением концентрации плацентарного и эндотелиального факторов роста, которые в норме стимулируют синтез простациклина (Pgl₂). Pgl₂ является антагонистом тромбоксана A₂, вызывает расширение кровеносных сосудов, усиливает действие гепарина и активирует аденилатциклазу в тромбоцитах, тем самым препятствуя их агрегации и образованию

тромбов. Снижение выработки простациклина приводит к нарушению центральной и периферической гемодинамики, гиповолемии, тромбозам, тромбоэмболиям и артериальной гипертензии [23].

Также у пациенток с преэклампсией и эклампсией обнаружены изменения состояния иммунной системы. Дисбаланс иммунной системы рассматривается в настоящее время как один из ключевых звеньев патогенеза. В исследованиях выявлено, что у женщин с умеренной преэклампсией повышено содержание маркеров воспаления: фактор некроза опухоли- α (TNF α), интерлейкины (IL) 1, 2, 4, 8. У женщин с тяжелой преэклампсией уровень IL-2 и IL-8 и TNF α соответствует уровню при умеренной преэклампсии, а содержание IL-4 и IL-1 превышает показатели предыдущей группы. Также у беременных с данной патологией наблюдается гиперактивация системы комплемента (увеличение продукции C3-, C4-, C5a-компонентов, фактора H и C1-ингибитора), а также IgM. Таким образом, можно сделать вывод об иммуносупрессорной направленности перестройки иммунной системы беременной, что в дальнейшем приводит к стимуляции фагоцитарной системы и гиперпродукции IL-1, уровень которого коррелирует с тяжестью состояния женщины. Также установлена зависимость изменения содержания антипротеаз, продуктов перекисного окисления липидов, C-реактивного белка от тяжести течения преэклампсии [24-26].

В новых исследованиях на животных было выявлено, что применение IL-4 при гипоксии матки и артериальной гипертензии улучшает васкуляризацию матки и плаценты, снижает АД, уровень аутоантител и NK-клеток. Более подробное изучение иммунных нарушений при преэклампсии позволит расширить способы лечения и улучшить прогноз для пациентов [27].

При преэклампсии наблюдаются нарушенная инвазия трофобласта, срыв ремоделирования спиральных артерий, тромбоз, гиперактивация системы коагуляции, образование атероматозных бляшек в просвете сосудов, что ведет к неадекватной маточно-плацентарной перфузии и фетоплацентарной

Таблица

Оценка риска развития преэклампсии в зависимости от соотношения биомаркеров sFlt-1/ PlGF [13]

Table

Risk assessment of preeclampsia depending on the ratio of sFlt-1 / PlGF biomarkers [13]

Соотношение биомаркеров sFlt-1/ PlGF	Риск развития преэклампсии в течение месяца
Более 85 (на 20-33-й неделе гестации)	Высокий
Более 110 (на 34-й и более неделе)	
От 38 до 85 (на 20-33-й неделе гестации)	
От 38 до 110 (на 34-й и более неделе гестации)	Средний
Менее 38	
	Низкий (высокая достоверность в течение 1 недели после теста)

Information about authors:

PETROV Yuriy Alekseevich, doctor of medical sciences, professor, head of the department of obstetrics and gynecology N 2, Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russia. E-mail: mr.doktorpetrov@mail.ru

KUPINA Anastasia Dmitrievna, clinical resident, department of obstetrics and gynecology N 2, Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russia. E-mail: anastasya1997@bk.ru

недостаточности. В этой ситуации возникает дисбаланс между высвобождением и метаболизмом эндотелина и оксид азота (NO) в плаценте и экстра-плацентарных тканях [28]. Вазоконстрикция, обусловленная вышеописанной эндотелиальной дисфункцией, ассоциирована с потерей контроля сосудистого тонуса, что приводит к гипертонии и повреждению печени. Увеличение проницаемости клубочковых капилляров проявляется протеинурией ($> 0,3$ г/сут); повышенная проницаемость эндотелия капилляров вызывает гемоконцентрацию и отек; нарушение механизма коагуляции — диссеминированное внутрисосудистое свертывание (ДВС) [29, 30].

Следовательно, можно сделать вывод о существовании прямой связи между материнскими клиническими проявлениями преэклампсии и тяжестью повреждения эндотелиальных клеток и системной эндотелиальной дисфункцией. Эндотелий располагается во всем организме, во всех кровеносных сосудах, а значит, преэклампсия и эклампсия — это генерализованные синдромы, затрагивающие все органы и системы [28]. В недавних исследованиях был обнаружен белковый гормон Elabela, состоящий из 32 аминокислот и находящийся в тесной взаимосвязи с важной сигнальной молекулой — апелином, которая оказывает положительный ионотропный эффект на миокард, стимулирует выработку NO и вызывает вазодилатацию, является нейромедиатором, участвует в регуляции апоптоза и пролиферации клеток [29, 31]. Elabela синтезируется во многих тканях организма, включая сердце, щитовидную железу и плаценту. Его физиологическая роль заключается в стимулировании ангиогенеза в тканях плаценты и регуляции инвазии трофобласта. Ветвление сосудистой сети плаценты обусловлено паракринными эффектами Elabela на эндотелиальные клетки, а также гормон участвует в регуляции диуреза, что при физиологическом течении беременности препятствует развитию у женщин артериальной гипертензии и обеспечивает адекватную перфузию плаценты. Данный гормон является эндогенным лигандом рецепторов апелина, которые расположены в цитоплазме синцитиотрофобласта, ворсинах хориона и в децидуальных клетках плаценты [32].

Исследования пациенток с преэклампсией, развившейся после 34-й недели беременности, позволили установить, что у них снижены уровни как гормона Elabela, так и апелина и NO [28, 32, 33]. Дефицит данного гормона приводит к нарушению плацентарного ангиогенеза, процессов имплантации трофобласта, ремоделирования *aa. spirales*, а также увеличению апоптоза плацентарных клеток, усилению перекисного окисления липидов, образованию свободных радикалов и активных форм кислорода, обладающих цитотоксическим и цитолитическим действием. Снижение уровня указанных маркеров было выявлено и в крови у новорожденных. Причем, тяжесть состояния матери коррелировала с уровнем маркеров в крови. Дальнейшее изучение роли апелина и гормона Elabela в развитии преэ-

клампсии позволит усовершенствовать методы диагностики данного заболевания, а также создать новый способ патогенетически обоснованного лечения беременных [28].

Другим перспективным методом лечения является использование магнитных микроносителей у данной группы пациенток. Их применение позволило снизить уровень растворимой fms-подобной тирозинкиназы 1 на 40 %, а также уменьшить связывание и увеличить более чем в 2 раза содержание плацентарного фактора роста *in vitro* [34]. Исследование данного метода позволит восстановить баланс проангиогенных медиаторов и предотвратить развитие эндотелиальной дисфункции.

В настоящее время особое внимание уделяется перинатальному скринингу. Изучение содержания белка RAPP-A, который оказывает ауто- и паракринное воздействие и принимает участие в процессах имплантации трофобласта, позволило оценить развитие преэклампсии [35]. Согласно современным данным, снижение уровня данного белка на ранних сроках беременности ассоциировано не только с повышенным риском развития преэклампсии, но также и с задержкой внутриутробного развития плода, внутриутробной гипотрофией, преждевременными родами и мертворождением [36]. Низкое содержание хорионического гонадотропина (ХГЧ) в течение первых 2 недель беременности также является предиктором развития преэклампсии. Комбинация тестов на RAPP-A, ХГЧ и динамическое определение уровня артериального давления позволяет более точно спрогнозировать возникновение данной патологии на ранних сроках гестации [37]. Маркером задержки внутриутробного развития плода и высокого риска антенатальной гибели является увеличение соотношения альфа-фетопротеина (АФП)/ RAPP-A. Уровень АФП повышен у пациенток с преэклампсией во II-III триместрах беременности и во время родов [38]. Другими биологическими маркерами, позволяющими оценить состояние фетоплацентарной системы, являются свободный эстриол и ингибин А. Повышение содержания ингибина А и снижение свободного эстриола указывает на повышенный риск развития тяжелой преэклампсии, а также мертворождения, внутриутробную задержку роста плода, преждевременную отслойку плаценты [39, 40].

В настоящее время внимание уделяется способам предупреждения развития данного заболевания у беременных. В рекомендациях ВОЗ указаны меры, направленные на профилактику преэклампсии и эклампсии. Доказанными и наиболее эффективными из них являются саплементация групп высокого риска по дефициту кальция препаратами кальция в дозе 1,5-2,0 г/сут, назначение ацетилсалициловой кислоты в низких дозах (аспирин 75 мг) для предотвращения нарушения гемостаза, а также курса инъекций $MgSO_4$ при высоком риске эклампсии [3, 41, 42].

Таким образом, исходя из вышеизложенного, можно сделать вывод, что преэклампсия и эклампсия

сопряжены с высоким риском развития осложнений течения беременности и родов, в том числе летального исхода у матери и плода. Ранняя диагностика, разработка эффективных и безопасных методов лечения и профилактики данного патологического состояния являются актуальными проблемами в современном акушерстве и гинекологии. Только оказание своевременной и эффективной медицинской помощи женщинам с преэклампсией и

эклампсией позволит снизить материнскую и перинатальную смертность.

Информация о финансировании и конфликте интересов:

Исследование не имело спонсорской поддержки. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES:

1. Operational data of Rosstat dated February 5, 2020. «Operational data on the natural movement of the population of the Russian Federation». Available at: <http://www.statdata.ru/russia>. Accessed 06.04.2020. Russian (Оперативные данные Росстата от 05.02.2020 «Оперативные данные по естественному движению населения Российской Федерации» (сведения выгружаются из Единого государственного реестра записей актов гражданского состояния (ЕГР ЗАГС). <http://www.statdata.ru/russia>. Дата обращения 06.04.2020)
2. Khamoshina MB, Lebedeva MG, Simonovskaya KhYu. Ecological and reproductive dissonance of the XXI century: to prevent negative consequences. Newsletter. M.: StatusPraesens, 2015. 24 p. Russian (Хамошина М.Б., Лебедева М.Г., Симоновская Х.Ю. Эколого-репродуктивный диссонанс XXI века: предупредить негативные последствия. Информационный бюллетень. М.: StatusPraesens, 2015. 24 с.)
3. WHO recommendations for prevention and treatment of pre-eclampsia and eclampsia. 2014. 39 p. Available at: https://www.who.int/reproductivehealth/publications/maternal_perinatal_health/9789241548335/ru/. Accessed 06.04.2020.
4. Kan NE, Bednyagin LA, Dolgushina NV, Tyutyunnik VL, Hovkhaeva PA, Sergunina OA et al. Clinical and anamnestic risk factors for the development of preeclampsia in pregnant women. *Obstetrics and Gynecology*. 2016; (6): 39-44. Russian (Кан Н.Е., Беднягин Л.А., Долгушина Н.В., Тютюнник В.Л., Ховхаева П.А., Сергунина О.А. и др. Клинико-анамнестические факторы риска развития преэклампсии у беременных //Акушерство и гинекология. 2016. № 6. С. 39-44.) doi:10.18565/aig.2016.6.39-44
5. Sidorova IS, Nikitina NA, Guseva EV. Results of a confidential audit of maternal mortality from preeclampsia and eclampsia in Russia in 2017-2018. *Obstetrics and Gynecology*. 2020; (1): 119-127. Russian (Сидорова И.С., Никитина Н.А., Гусева Е.В. Результаты конфиденциального аудита материнской смертности от преэклампсии и эклампсии в России в 2017-2018 гг. //Акушерство и гинекология. 2020. № 1. С. 119-127.) doi.org/10.18565/aig.2020.1.119-127
6. Chulkov VS. Arterial hypertension in pregnant women: definition, classification, diagnosis, management tactics, prevention of complications. *Cardiology: News. Opinions. Training*. 2016; 3(10): 34-42. Russian (Чулков В.С. Артериальная гипертензия у беременных: определение, классификация, диагностика, тактика ведения, профилактика осложнений //Кардиология: Новости. Мнения. Обучение. 2016. № 3(10). С. 34-42.)
7. Adamyan LV, Artymuk NV, Bashmakova NV, Belokrinnitskaya TE, Belomestnov SR, Bratishchev IV et al. Hypertensive disorders during pregnancy, childbirth and the postpartum period. Preeclampsia Eclampsia. Clinical recommendations. M., 2016. 72 p. Russian (Адамян Л.В., Артымук Н.В., Башмакова Н.В., Белокринницкая Т.Е., Беломестнов С.Р., Братищев И.В. и др. Гипертензивные расстройства во время беременности, в родах и послеродовом периоде. Преэклампсия. Эклампсия. Клинические рекомендации. Москва, 2016. 72 с.)
8. Bitsadze VO, Makatsaria AD, Strizhakov AN, Chervenak FA. Life-threatening conditions in obstetrics and perinatology. M.: MIA, 2019. 672 p. Russian (Бицадзе В.О., Макацария А.Д., Стрижаков А.Н., Червенак Ф.А. Жизнеугрожающие состояния в акушерстве и перинатологии. М.: МИА, 2019. 672 с.)
9. Yusupova ZS, Novikova VA, Olenov AS. Modern ideas about preeclampsia – pathogenesis, diagnosis, prognosis. *Practical Medicine*. 2018; (6): 45-51. Russian (Юсупова З.С., Новикова В.А., Оленев А.С. Современные представления о преэклампсии – патогенез, диагностика, прогнозирование //Практическая медицина. 2018. № 6. С. 45-51.)
10. Dhariwal NK, Lynde GC. Update in the management of patients with preeclampsia. *Anesthesiology Clinics*. 2017; 35: 95-106.
11. Shabaldin AV, Simonova TA, Lisachenko GV. The role of alpha-fetoprotein in the pathogenesis of congenital malformations of the fetus. *Mother and Baby in Kuzbass*. 2007; (3): 16-19. Russian (Шабалдин А.В., Симонова Т.А., Лисаченко Г.В. Роль альфа-фетопroteина в патогенезе врожденных пороков развития плода //Мать и Дитя в Кузбассе. 2007. № 3. С. 16-19.)
12. Ivanets Tyu, Alekseeva ML, CAS NE, Tyutyunnik VL, Amiraslanov EU, Nasonova DM, Fanchenko ND. Diagnostic value of placental growth factor and soluble fms-like tyrosine kinase-1 determination as pre-eclampsia markers. *Reproduction problems*. 2015; 21(4): 129-133. Russian (Иванец Т.Ю., Алексеева М.Л., Кан Н.Е., Тютюнник В.Л., Амирасланов Э.Ю., Насонова Д.М., Фанченко Н.Д. Диагностическая значимость определения плацентарного фактора роста и растворимой fms-подобной тирозинкиназы-1 в качестве маркеров преэклампсии //Проблемы репродукции. 2015. Т. 21, № 4. С. 129-133.) doi: 10.17116/repro2015214129-133

13. Klein E, Schlembach D, Ramoni A, Langer E, Bahlmann F, Grill S et al. Influence of the sFlt-1/PlGF ratio on clinical decision-making in women with suspected preeclampsia. *PLoS One*. 2016; 11(5): e0156013. doi: 10.1371/journal.pone.0156013
14. Chau K, Hennessy A, Makris A. Placental growth factor and pre-eclampsia. *Journal of human hypertension*. 2017; 31(12): 782-786. doi: 10.1038/jhh.2017.61.
15. Caillon H, Tardif C, Dumontet E, Winer N, Masson D. Evaluation of sFlt-1/PlGF ratio for predicting and improving clinical management of pre-eclampsia: Experience in a specialized perinatal care center. *Annals of Laboratory Medicine*. 2018; 38(2): 95-101. doi: 10.3343/alm.2018.38.2.95.
16. Zhu M, Ren Z, Possomato-Vieira JS, Khalil RA. Restoring placental growth factor-soluble fms-like tyrosine kinase-1 balance reverses vascular hyper-reactivity and hypertension in pregnancy. *The American Journal of Physiology-Regulatory, Integrative and Comparative Physiology*. 2016; 311(3): R505-521. doi: 10.1152/ajpregu.00137.2016.
17. Levine R. J. Maynard SE, Qian C, Lim KH, England LJ, Yu KF et al. Circulating angiogenic factors and the risk of preeclampsia. *New Engl J of Med*. 2004; 350(7): 672-683.
18. Stepan H, Herraiz I, Schlembach D, Verlohren S, Brennecke S, Chantaine F et al. Implementation of the sFlt-1/PlGF ratio for prediction and diagnosis of pre-eclampsia in singleton pregnancy: implications for clinical practice. *Ultrasound in Obstetrics & Gynecology*. 2015; 45(3): 241-246. doi: 10.1002/uog.14799
19. Li X, Tan H, Chen M, Zhou S. Transforming growth factor beta 1 related gene polymorphisms in gestational hypertension and preeclampsia: A case-control candidate gene association study. *Pregnancy Hypertens*. 2018; 12: 155-60. doi: 10.1016/j.preghy.2017.11.010.
20. Vtorushina VV, Kharchenko DK, Krechetova LV, Astashkin EI, Kan NE. The content of isoforms of transforming growth factor β in the blood of pregnant women with preeclampsia. *Obstetrics and Gynecology*. 2019; (2): 68-73. Russian (Вторушина В.В., Харченко Д.К., Кречетова Л.В., Асташкин Е.И., Кан Н.Е. Содержание изоформ трансформирующего фактора роста β в крови беременных с преэклампсией //Акушерство и гинекология. 2019. № 2. С. 68-73.) doi.org/10.18565/aig.2019.2.68-73.
21. Baptista FS, Bortolotto MR, Bianchini FR, Krebs, VLI, Zugaib, M, Francisco RPV. Can thrombophilia worsen maternal and perinatal outcomes in cases of severe preeclampsia? *Pregnancy Hypertens*. 2018; 11: 81-86. doi: 10.1016/j.preghy.2017.12.012.
22. Galina TV, Devyatova EA, Gagaev ChG. Preeclampsia: new aspects of pathogenesis, the concept of screening and prevention. *Obstetrics and Gynecology: News, Opinions, Training*. 2017; 17(3): 66-78. Russian (Галина Т.В., Девятова Е.А., Гагаев Ч.Г. Преэклампсия: новые аспекты патогенеза, концепции скрининга и профилактики //Акушерство и гинекология: новости, мнения, обучение. 2017. № 3(17). С. 66-78.)
23. Dodkhoeva MF, Olimova FZ. Modern theories of etiopathogenesis and prevention of preeclampsia. *Avicenna Bulletin*. 2017; (4): 537-543. Russian (Додхоева М.Ф., Олимова Ф.З. Современные теории этиопатогенеза и профилактики преэклампсии //Вестник Авиценны. 2017. № 4. С. 537-543.)
24. Vorontsova NS. Immunometabolic disorders with varying severity of preeclampsia: autoref. dis. ... cand. honey. of sciences. Kursk, 2014. 107 p.) (Воронцова Н.С. Иммунометаболические нарушения при различной степени тяжести преэклампсии: автореф. дис. ... канд. мед. наук. Курск, 2014. 22 с.)
25. Kurmanova AM, Dzo L, Bazylbekova ZO, Utesheva ZhA. Immunopathological processes in eclampsia (review). *AGIUV bulletin*. 2015; (3-4): 6-12. Russian (Курманова А.М., Дзоз Л.С., Базылбекова З.О., Утешева Ж.А. Иммунопатологические процессы при эклампсии (обзор) //Вестник АГИУВ. 2015. № 3-4. С. 6-12.)
26. Afanasyeva AA, Smirnova OV, Rzhetskaya NV, Martyushova EA. Oxidative stress and preeclampsia. *Siberian Journal of Life Sciences and Agriculture*. 2019; (4): 107-117. Russian (Афанасьева А.А., Смирнова О.В., Ржевская Н.В., Мартюшова Е.А. Оксидативный стресс и преэклампсия //Siberian Journal of Life Sciences and Agriculture. 2019. № 4. С. 107-117.)
27. Cottrell JN, Amaral LM, Harmon A, Cornelius DC, Cunningham MW, Vaka VR et al. Interleukin-4 supplementation improves the pathophysiology of hypertension in response to placental ischemia in RUPP rats. *American Journal of Physiology-Regulatory, Integrative and Comparative Physiology*. 2019; 316(2): R165. doi: 10.1152/ajpregu.00167.2018.
28. Deniz R, Baykus Y, Ustebay S, Ugur K, Yavuzkir S, Aydin S. Evaluation of elabela, apelin and nitric oxide findings in maternal blood of normal pregnant women, pregnant women with pre-eclampsia, severe pre-eclampsia and umbilical arteries and venules of newborns. *Journal of Obstetrics and Gynaecology*. 2019; 9(7): 907-912. doi: 10.1080/01443615.2019.1572727
29. Eberlé D, Marousez L, Hanssens S, Knauf C, Breton C, Deruelle P, Lesage J. Elabela and Apelin actions in healthy and pathological pregnancies. *Cytokine Growth Factor Rev*. 2019; 46: 45-53. doi: 10.1016/j.cytogfr.2019.03.003
30. Strizhakov AN, Ignatko IV, Timokhina EV. Imitators of severe preeclampsia: issues of differential diagnosis and multidisciplinary management. *Obstetrics, Gynecology and Reproduction*. 2019; (1): 70-77. Russian (Стрижаков А.Н., Игнатко И.В., Тимохина Е.В. Имитаторы тяжелой преэклампсии: вопросы дифференциальной диагностики и мультидисциплинарного ведения //Акушерство, гинекология и репродукция. 2019. № 1. С. 70-77.)
31. Kuznetsova VL, Solovyova AG. Nitric oxide: properties, biological role, mechanisms of action. Modern problems of science and education. 2015; (4). Available at: <http://www.science-education.ru/ru/article/view?id=21037>. Accessed 04.04.2020. Russian (Кузнецова В.Л., Соловьева А.Г. Оксид азота: свойства, биологическая роль, механизмы действия // Современные проблемы науки и образования. 2015. № 4. <http://www.science-education.ru/ru/article/view?id=21037>. Дата обращения 04.04.2020.)
32. Hassan SS, Gomez-Lopez N. Reducing maternal mortality: can elabela help in this fight? *Lancet*. 2019; 394(10192): 8-9. doi: 10.1016/S0140-6736(19)30543-4.

33. Zhou L, Sun H, Cheng R, Fan X, Lai S, Deng C. ELABELA, as a potential diagnostic biomarker of preeclampsia, regulates abnormally shallow placentation via APJ. *American Journal of Physiology-Endocrinology and Metabolism*. 2019; 316(5):E773-E781. doi: 10.1152/ajpendo.00383.2018.
34. Trapiella-Alfonso L, Alexandre L, Fraichard C, Pons K, Dumas S, Huart L et al. VEGF (Vascular Endothelial Growth Factor) Functionalized Magnetic Beads in a Microfluidic Device to Improve the Angiogenic Balance in Preeclampsia. *Hypertension*. 2019; 74: 145-153. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.118.12380.
35. Cerdeira AS, Karumanchi SA. Biomarkers in preeclampsia. Biomarkers of Kidney Disease. *Academic Press*. 2011: 385-426.
36. Livrinova V, Petrov I, Samardziski I, Jovanovska V, Boshku AA, Todorovska I et al. Clinical Importance of Low Level of PAPP-A in First Trimester of Pregnancy-An Obstetrical Dilemma in Chromosomally Normal Fetus. *Open Access Macedonian Journal of Medical Sciences*. 2019; 7(9): 1475-1479. doi: 10.3889/oamjms.2019.348.
37. Nwabuobi C, Arlier S, Schatz F, Guzeloglu-Kayisli O, Lockwood CJ, Kayisli UA. hCG: biological functions and clinical applications. *International Journal of Molecular Sciences*. 2017; 18(10): 2037. doi: 10.3390/ijms18102037.
38. Settiyanan T, Wanapirak C, Sirichotiyakul S, Tongprasert F, Srisupundit K, Luewan S et al. Association between isolated abnormal levels of maternal serum unconjugated estriol in the second trimester and adverse pregnancy outcomes. *Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine*. 2016; 29(13): 2093-2097. doi: 10.3109/14767058.2015.1075503.
39. Verma S, Pillay P, Naicker T, Moodley J, Mackraj I. Placental hypoxia inducible factor-1alpha & chop immuno-histochemical expression relative to maternal circulatory syncytiotrophoblast micro-vesicles in preeclamptic and normotensive pregnancies. *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology*. 2018; 220: 18-24.
40. Petrov YuA. Family health is the health of the nation. M.: Medicinskaya kniga, 2020. 320 p. Russian (Петров Ю.А. Здоровье семьи – здоровье нации. М.: Медицинская книга, 2020. 320 с.)
41. Roberge S, Nicolaides K, Hyett JDS, Chaillet N, Bujold E. The role of aspirin dose on the prevention of preeclampsia and fetal growth restriction: systematic review and meta-analysis. *Am J Obstet Gynecol*. 2017; 216(2): 110-120.
42. Omotayo MO, Dickin KL, O'Brien KO, Neufeld LM, De Regil LM, Stoltzfus RJ. Calcium supplementation to prevent preeclampsia: Translating guidelines into practice in low-income countries. *Advances in Nutrition*. 2016; 7(2): 275-278. doi.org/10.3945/an.115.010736.

* * *

Статья поступила в редакцию 04.05.2020 г.

Мищенко О.И., Марцияш А.А., Мозес К.Б., Мозес В.Г., Рудаева Е.В., Елгина С.И., Захаров И.С., Черных Н.С., Сашко А.А.

ГАУЗ «Кемеровская областная клиническая больница»,
Кемеровский государственный медицинский университет,
г. Кемерово, Россия

СТРАТЕГИИ ЛЕЧЕНИЯ ГЕСТАЦИОННОГО САХАРНОГО ДИАБЕТА

Материалы и методы. Проведен анализ 47 отечественных и зарубежных источников литературы по данной теме.

Результаты. По результатам анализа научных данных обновлено представление о лечении гестационного сахарного диабета.

Заключение. Гестационный сахарный диабет ассоциирован с неблагоприятными исходами для материи плода, однако своевременная терапия позволяет снизить эти риски.

Ключевые слова: гестационный сахарный диабет; лечение

Mishchenko O.I., Marciyash A.A., Moses K.B., Moses V.G., Rudaeva E.V., Elgina S.I., Zakharov I.S., Chernykh N.S., Sashko A.A.

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

GESTATIONAL DIABETES TREATMENT STRATEGIES

The aim of the research – to carry out an analytical review of modern sources of scientific literature, covering pathogenesis of gestational diabetes.

Materials and methods. The analysis of 47 domestic and foreign sources of literature on this topic.

Results. Based on the results of the analysis of scientific data, the understanding of the pathogenesis of gestational diabetes.

Conclusion. Gestational diabetes mellitus is associated with adverse outcomes for fetal matter, but timely treatment can reduce these risks.

Key words: gestational diabetes mellitus; treatment

Цель исследования — провести аналитический обзор современных источников научной литературы, освещающих вопросы лечения гестационного сахарного диабета.

В настоящее время под гестационным сахарным диабетом (ГСД) понимают патологию, характеризующуюся впервые выявленной во время беременности гипергликемией, но не соответствующей критериям «манифестного» сахарного диабета (СД) [1]. Несмотря на то, что ГСД традиционно относят к «акушерским» заболеваниям, исследования последних лет показывают, что эта патология является междисциплинарной проблемой. Беременные с ГСД имеют повышенный риск преэклампсии, индуцированных, оперативных и преждевременных родов, а отдаленные риски связаны с развитием у них сахарного диабета 2 типа, метаболического синдрома и сердечно-сосудистых заболеваний [2, 3].

Распространенность ГСД в общей популяции человека точно не установлена и, по некоторым данным, может достигать 30 % [4]. Даже небольшая гипергликемия у матери во время гестации ассоци-

ирована с развитием ближайших и отдаленных осложнений у ее новорожденного, поэтому Всемирной организацией здравоохранения (ВОЗ) подчеркивается важность своевременной диагностики и коррекции ГСД [5].

При диагностике у беременной ГСД большинство рекомендаций сводятся к трем стратегиям.

Первой из них является обучение пациентов контролю уровня глюкозы, поэтому все беременные с ГСД должны получить качественное консультирование [6]. Считается что постприандиальная (после приема пищи) гипергликемия является более значимым прогностическим фактором негативных исходов беременности, особенно диабетической фетопатии, по сравнению с преприандиальным уровнем глюкозы, причем некоторые исследователи указывают на более сильную корреляцию с 1-часовым постприандиальным уровнем глюкозы по сравнению с 2-часовым [7]. Поэтому рекомендуется, чтобы пациенты самостоятельно контролировали уровень глюкозы натощак (целевой показатель < 95 мг/дл) и уровень глюкозы после приема пищи через 1 час

Корреспонденцию адресовать:

МОЗЕС Вадим Гельевич,
650029, г. Кемерово, ул. Ворошилова, д. 22а,
ФГБОУ ВО КемГМУ Минздрава России.
Тел: 8 (3842) 73-46-00
E-mail: vadimmoses@mail.ru

Информация для цитирования:

Мищенко О.И., Марцияш А.А., Мозес К.Б., Мозес В.Г., Рудаева Е.В., Елгина С.И., Захаров И.С., Черных Н.С., Сашко А.А. Стратегии лечения гестационного сахарного диабета //Мать и Дитя в Кузбассе. 2020. №2(81). С. 61-67.
DOI: 10.24411/2686-7338-2020-10024

(целевой показатель < 140 мг/дл) или 2 часа (целевой показатель < 120 мг/дл) после еды [8].

Российские клинические рекомендации 2019 года рекомендуют для пациенток самоконтроль путем определения гликемии с помощью глюкометров калиброванных по плазме натошак перед и через 1 час после начала основных приемов пищи. При этом целевой показатель 1-часового постпрандиального уровня глюкозы составляет $< 7,0$ ммоль/л. Кроме того, в отечественных рекомендациях в самоконтроль включено определение кетонурии или кетонемии утром натошак, артериального давления, шевелений плода, контроль массы тела, ведение дневника самоконтроля и пищевого дневника [1].

Вторая стратегия включает в себя консультирование женщин с ГСД по диете и физической нагрузке, так как, по мнению Американской диабетической ассоциации (ADA, 2015), которое поддерживается большинством экспертов, немедикаментозная терапия является первой линией лечения ГСД [9, 10].

В настоящее время установлено, что у 70-85 % пациенток с ГСД заболевание можно контролировать с помощью изменения образа жизни [11, 12]. Обычно рекомендуется диетотерапия с полным исключением легкоусвояемых углеводов и ограничением жиров; равномерное распределение суточного объема пищи на 4-6 приемов [13].

В Российских рекомендациях беременным с нормальным индексом массы тела (ИМТ) ($18-24,99$ кг/м²) суточная калорийность пищи ограничивается 30 ккал/кг; с избыточной (масса тела, превосходящая идеальную на 20-50 %, ИМТ $25-29,99$ кг/м²) – 25 ккал/кг; при ожирении (масса тела, превосходящая идеальную более чем на 50 %, ИМТ > 30) – 12-20 ккал/кг, но не менее 1800 ккал в сутки для профилактики кетоза [1].

Распределение по нутриентам рекомендуется проводить следующим образом: доля углеводов с высоким содержанием пищевых волокон 38-45 % от суточной калорийности пищи, белков 20-25 % (1,3 г/кг), жиров до 30 %. Продукты, содержащие

углеводы, рекомендуется распределять в течение дня на 3 основных приема пищи и 2-3 дополнительных, с ограничением углеводов в завтрак до 15-20 % от суточной потребности; употребление углеводов с высоким гликемическим индексом исключается полностью [14]. При появлении кетонурии или кетонемии рекомендуется введение дополнительного приема углеводов перед сном или в ночное время.

Эффективность диеты и нутритивной поддержки при ГСД доказана несколькими крупными метаанализами последних лет обзоров [15].

Метаанализ 2012 года (Thangaratinam et al) [16] 44 РКИ, включающий 7278 женщин, продемонстрировал хороший эффект диеты и физической нагрузки, направленной на снижение массы тела у женщин с ГСД. В целом, при любом вмешательстве (диета, физическая нагрузка или их сочетание) у беременных наблюдалось снижение массы тела в среднем на 1,42 кг (95% ДИ 0,95-1,89 кг), снижался риск преэклампсии (ОР 0,74; 95% ДИ 0,60-0,92) и дистонии плечиков (ОР 0,39; 95% ДИ 0,22-0,70), однако диета оказалась самым эффективным способом снижения массы тела (разность средних 3,84 кг; 95% ДИ 2,45-5,22 кг). Следует отметить, что авторы метаанализа признали общий рейтинг доказательств низким или очень низким, что не позволяет делать однозначных выводов.

Схожие результаты получены в метаанализе 36 РКИ (12526 женщин) 2017 года. Диета и физические нагрузки сопровождались статистически значимым снижением массы тела у беременных (разность средних 0,70 кг; 95% ДИ 0,92-0,48 кг, $I^2 = 14,1$ %) [17].

В отношении рекомендаций о длительности проведения диеты и физических нагрузок при ГСД точных данных нет [18], так как в разных исследованиях использовались разные временные интервалы – от 10 дней до 6 месяцев. Несколькими РКИ установлено, что эффективная потеря веса происходила при 12-недельной [19] и 16-недельной диете и физических нагрузках [20], и большинство исследо-

Сведения об авторах:

МИЩЕНКО Ольга Ивановна, зав. отделением эндокринологии, ГАУЗ КОКБ, г. Кемерово, Россия. E-mail: golins123@mail.ru

МАРЦИЯШ Алексей Алексеевич, доктор мед. наук, профессор кафедры неврологии, нейрохирургии, медицинской генетики и медицинской реабилитации, ФГБОУ ВО КемГМУ Минздрава России, г. Кемерово, Россия.

МОЗЕС Кира Борисовна, ассистент, кафедра поликлинической терапии и сестринского дела, ФГБОУ ВО КемГМУ Минздрава России, г. Кемерово, Россия. E-mail: kbsolo@mail.ru

МОЗЕС Вадим Гельевич, доктор мед. наук, профессор кафедры акушерства и гинекологии им. Г.А. Ушаковой, ФГБОУ ВО КемГМУ Минздрава России, г. Кемерово, Россия. E-mail: vadimmoses@mail.ru

РУДАЕВА Елена Владимировна, канд. мед. наук, доцент, кафедра акушерства и гинекологии им. Г.А. Ушаковой, ФГБОУ ВО КемГМУ Минздрава России, г. Кемерово, Россия. E-mail: rudaevae@mail.ru

ЕЛГИНА Светлана Ивановна, доктор мед. наук, профессор кафедры акушерства и гинекологии им. Г.А. Ушаковой, ФГБОУ ВО КемГМУ Минздрава России, г. Кемерово, Россия.

ЗАХАРОВ Игорь Сергеевич, доктор мед. наук, профессор кафедры акушерства и гинекологии им. Г.А. Ушаковой, ФГБОУ ВО КемГМУ Минздрава России, г. Кемерово, Россия.

ЧЕРНЫХ Наталья Степановна, канд. мед. наук, доцент, кафедра поликлинической педиатрии, ФГБОУ ВО КемГМУ Минздрава России, г. Кемерово, Россия. E-mail: nastep@mail.ru

САШКО Александр Алексеевич, канд. мед. наук, доцент, кафедра мобилизационной подготовки здравоохранения и медицины катастроф, ФГБОУ ВО КемГМУ Минздрава России, г. Кемерово, Россия.

вателей рекомендуют продолжать их в послеродовом периоде [21, 22].

Многими исследованиями подтверждена положительная роль умеренной физической нагрузки в коррекции ГСД [23, 24]. В обзоре 26 исследований 2016 года [25] была показана взаимосвязь между риском развития ГСД и уровнем физической активности до беременности (ОР 0,62; 95% ДИ 0,41-0,94, $I^2 = 0\%$) и во время беременности (ОР 0,66; 95% ДИ 0,36-1,21, $I^2 = 0\%$). Увеличение физической активности на 5 часов в неделю до беременности (ОР 0,70; 95% ДИ 0,49-1,01, $I^2 = 72,6\%$) и во время беременности (ОР 0,98; 95% ДИ 0,87-1,09, $I^2 = 0\%$) сопровождалось снижением риска развития заболевания. В Российских рекомендациях беременным с ГСД подчеркивается необходимость дозированных аэробных физических нагрузок в виде ходьбы не менее 150 минут в неделю [1].

При отсутствии эффекта от консервативной терапии в течение 1-2 недель вторым этапом лечения рекомендуется фармакотерапия [26]. Среди всех фармпрепаратов, используемых в лечении ГСД, наиболее изученными являются инсулин, глибенкламид и метформин.

Инсулин не проникает через плаценту, поэтому обычно рекомендуется в качестве препарата первой линии [27]. Глибенкламид (представитель второго поколения производных сульфонилмочевины) и диметилбигуаниды (метформин) по классификации FDA относятся к препаратам безопасности класса В, поэтому тоже считаются безопасными и эффективными при беременности, несмотря на отсутствие точных данных об отдаленных результатах их применения [28, 29]. Тем не менее, единого мнения, с чего начинать фармакотерапию ГСД, в настоящее время не существует. Например, в Российской Федерации пероральные сахароснижающие препараты при ГСД не рекомендованы [1]. Американский колледж акушеров-гинекологов (ACOG, 2013) придерживается мнения, что инсулин и пероральные сахароснижающие препараты одинаково эффектив-

ны и безопасны, поэтому в равной мере могут быть использованы в качестве терапии ГСД, в то время как в рекомендациях Национального института здоровья и ухода (NICE, 2008) в качестве первой линии рекомендуется использовать не инсулин, а метформин. Американская диабетическая ассоциация (ADA, 2015), Канадская диабетическая ассоциация (CDA, 2013) и Международная диабетическая федерация (IDF, 2015) в качестве препарата первой линии отдают предпочтение инсулину [30, 31].

Глибенкламид применяется в практике с 1969 года и зарекомендовал себя как надежное и эффективное сахароснижающее средство в терапии сахарного диабета 2 типа. В отношении применения глибенкламида в терапии ГСД накоплено достаточное количество данных. Первое РКИ, в котором принимали участие 404 женщины, датируется 2000 годом [32]. В нем сравнивалась эффективность глибенкламида и инсулина в терапии ГСД у женщин в сроке 11-33 недели с одноплодной беременностью. В качестве первичного исхода исследования оценивался контроль целевых показателей глюкозы, в качестве вторичного исхода — осложнения у матери и плода. Результаты продемонстрировали отсутствие каких-либо различий в целевых показателях глюкозы натощак, постпрандиальной гликемии и уровне гликированного гемоглобина, в частоте кесарева сечения и преэклампсии, в массе тела новорожденного, частоте макросомии, гипогликемии новорожденного, неонатальной смерти и мертворождении.

Проведенные в последующем несколько когортных исследований показали, что у 6-37 % женщин глибенкламид был недостаточно эффективен и потребовал добавления в терапию инсулина [33]. Максимальный уровень неэффективности глибенкламида был зафиксирован в крупнейшем когортном исследовании 10682 женщин, проведенном Cheng Y.W. в 2012 году [34]. Причем в этом исследовании прием глибенкламида беременными с ГСД ассоциировался со значительным увеличением числа госпитализаций новорожденных в отделение интен-

Information about authors:

MISHCHENKO Olga Ivanovna, head of the department of endocrinology, Kemerovo Regional Clinical Hospital, Kemerovo, Russia.

E-mail: golins123@mail.ru

MARTSYASH Alexey Alekseevich, doctor of medical sciences, professor of the department of neurology, neurosurgery, medical genetics and medical rehabilitation, Kemerovo State Medical University, Kemerovo, Russia.

MOZES Kira Borisovna, assistant, department of outpatient therapy and nursing, Kemerovo State Medical University, Kemerovo, Russia.

E-mail: kbsolo@mail.ru

MOZES Vadim Gelievich, doctor of medical sciences, professor of the department of obstetrics and gynecology named after G.A. Ushakova, Kemerovo State Medical University, Kemerovo, Russia. E-mail: vadimmoses@mail.ru

RUDAEVA Elena Vladimirovna, candidate of medical sciences, docent, department of obstetrics and gynecology named after G.A. Ushakova, Kemerovo State Medical University, Kemerovo, Russia. E-mail: rudaeva@mail.ru

ELGINA Svetlana Ivanovna, doctor of medical sciences, professor of the department of obstetrics and gynecology named after G.A. Ushakova, Kemerovo State Medical University, Kemerovo, Russia.

ZAKHAROV Igor Sergeevich, doctor of medical sciences, professor of the department of obstetrics and gynecology named after G.A. Ushakova, Kemerovo State Medical University, Kemerovo, Russia.

CHERNYKH Natalya Stepanovna, candidate of medical sciences, docent, department of outpatient pediatrics, Kemerovo State Medical University, Kemerovo, Russia. E-mail: nastep@mail.ru

SASHKO Alexander Alexeevich, candidate of medical sciences, docent, department of mobilization preparation of health and disaster medicine, Kemerovo State Medical University, Kemerovo, Russia.

сивной терапии (ОР 1,4; 95% ДИ 1,07-2,00) и массой тела при рождении более 4000 г (ОР 1,29; 95% ДИ 1,03-1,64). Эти данные частично подтвердил метаанализ 2015 года, в котором сравнивалось применение глибенкламида и инсулина в 7 РКИ, суммарно, у 798 пациенток с ГСД [35]. На фоне приема глибенкламида отмечался более высокий средний вес новорожденных (разность средних 109 г; 95% ДИ 35,9-181 г), макросомия (ОР 2,62; 95% ДИ 1,35-5,08) и гипогликемия новорожденных (ОР 2,04; 95% ДИ 1,30-3,20).

Первые крупные когортные исследования, посвященные эффективности метформина в лечении ГСД, датируются 2000 годом и были для этого препарата весьма неутешительными. Например, в исследовании Hellmuth E (2000) изучалась эффективность метформина, глибенкламида и инсулина у 118 женщин с ГСД [36]. Результаты показали повышенную перинатальную смертность у пациенток, получавших метформин (11,6 vs 1,3 % с инсулином, $p < 0,02$), поэтому большинством клинических рекомендаций того времени назначение препарата больным с ГСД не рекомендовалось. Тем не менее, последующие РКИ все расставили на свои места и сняли вопрос безопасности метформина при лечении ГСД. Первым из таких РКИ считается исследование Rowan J. (2008), сравнивающего применение метформина и инсулина у 751 беременной с ГСД [37]. Результаты не выявили существенного различия между инсулином и метформином в первичных исходах исследования, оценивающего такие показатели, как частота гипогликемии и респираторного дистресса новорожденных, риск гемолитической болезни новорожденных (косвенно оценивалась по потребности новорожденного в фототерапии), родовая травма, оценка по Апгар и частота преждевременных родов. По сравнению с инсулином, частота гипогликемии у новорожденных, матери которых принимали метформин, была ожидаемо ниже — 3,3 % против 8,1 %, $p = 0,008$. На фоне приема метформина у 46 % у женщин с ГСД до родоразрешения потребовалось дополнительное введение инсулина.

В настоящее время доступны несколько крупных исследований, сравнивающих эффективность метформина, инсулина и глибенкламида в лечении ГСД. В одном из них метформин, по сравнению с инсулином, ассоциировался с меньшим набором веса у лечившихся беременных (разность средних 1,14 кг; 95% ДИ 2,22-0,06 кг), с более низким гестационным возрастом (разность средних 0,16 недели; 95% ДИ 0,30-0,02 недели) и увеличением риска преждевременных родов (ОР 1,50; 95% ДИ 1,04-2,16) [35]. Неэффективность метформина в этом исследовании была выше, чем в когортных исследованиях, и составила 33,8 %. В этом же метаанализе проводилась сравнительная оценка метформина и глибенкламида. Прием беременными метформина, по сравнению с глибенкламидом, сопровождался у них меньшим набором массы тела (разность средних 2,06 кг; ДИ 95% 3,98-0,14 кг), более низким весом

новорожденных (разность средних 209 г; 95% ДИ 314-104 г) и меньшей частотой макросомии (ОР 0,33; 95% ДИ 0,13-0,81). Комплаентность обоих препаратов была практически одинаковой — частота отказов пациентов от приема составила 26,8 % у метформина и 23,5 % у глибенкламида.

Преимуществом инсулина является его относительная безопасность — классификация FDA ранжирует все инсулины, кроме глуталина, аспарта и гларгина, в категорию В [38]. Инсулин не проникает через плацентарный барьер, однако материнские IgG-антитела к инсулину проходят через плаценту и, как предполагается, потенциально могут вызывать гипергликемию у плода за счет нейтрализации секретируемого у него инсулина [39]. С другой стороны, нежелательная диссоциация комплексов инсулин-антитело может привести к гиперинсулинемии и гипогликемии у плода или новорожденного [40]. Тем не менее, большинство современных РКИ убедительно доказывают относительную безопасность инсулина, которая сочетается с его способностью эффективно снижать риски макросомии, дистонии плечиков и преэклампсии [41]. В качестве примера можно привести результаты Кокрейновского обзора (2017 год) 103 РКИ (7381 женщин), в которых проводилось сравнение инсулина и пероральных сахароснижающих препаратов у беременных с ГСД. Для матери прием инсулина, по сравнению с пероральными сахароснижающими препаратами, был связан с более высоким риском гипертензивных расстройств при беременности (ОР 1,89; 95% ДИ 1,14-3,12). Не было четких доказательств различия между теми, кто лечился инсулином, и теми, кто принимал пероральные сахароснижающие препараты в отношении риска развития преэклампсии (ОР 1,14; 95% ДИ 0,86-1,52) и риска оперативного родоразрешения (ОР 1,03; 95% ДИ 0,93-1,14). Вес женщин на фоне лечения через шесть-восемь недель после родов (разность средних 1,60 кг; 95% ДИ 6,34-3,14 кг) и через один год после родов (разность средних 3,70 кг, 95% ДИ 8,50-1,10 кг) также статистически значимо не различался.

Для новорожденных, матери которых принимали инсулин, по сравнению с пероральными сахароснижающими препаратами, не было статистически значимого различия в отношении риска снижения гестационного возраста (ОР 1,01; 95% ДИ 0,76-1,35), риска перинатальной смертности (ОР 0,85; 95% ДИ 0,29-2,49), заболеваемости (ОР 1,03; 95% ДИ 0,84-1,26), риска неонатальной гипогликемии (ОР 1,14; 95% ДИ 0,85-1,52). Дополнительно к этому, метаанализ не выявил различий в риске развития ожирения у новорожденных, оценивая три показателя: процент жировой массы (разница средних 1,6 %; 95% ДИ 3,77-0,57), толщину кожной складки (разница средних 0,8 мм; 95% ДИ 2,33-0,73 мм, доказательства очень низкого качества) и общую процентную долю жира (разница средних 0,5 %; 95% ДИ 0,49-1,49). Следует отметить, что авторы метаанализа акцентировали внимание на не очень высоком качестве многих полученных результатов.

В отношении аналогов инсулина при лечении ГСД до недавнего времени существовала определенная настороженность, несмотря на отсутствие достоверных данных об их неблагоприятном эффекте на плод [42]. Тем не менее, исследования последних лет показали относительную безопасность аналогов инсулина при беременности. В метаанализе 2015 года 24 РКИ (3734 женщин с ГСД) было показано, что назначение лизпро, по сравнению с генно-инженерным инсулином человека, было связано с более низкими показателями желтухи новорожденных и тяжелой материнской гипогликемии, однако сопровождалось увеличением частоты крупного плода и увеличением частоты пролонгированной беременности. При сравнении аспарта, детемира и гларгина с генно-инженерным инсулином человека не было выявлено различия в частоте оперативных родов, макросомии и гипогликемии новорожденных [42].

В Российских клинических рекомендациях инсулинотерапия у женщин с ГСД оправдана в двух случаях: при невозможности достижения целевых показателей гликемии (два и более нецелевых значений гликемии при соблюдении рекомендаций по диетотерапии) в течение 1-2 недель самоконтроля и выявлении признаков диабетической фетопатии по данным экспертного УЗИ, которая является косвенным свидетельством хронической гипергликемии [1].

Каких-либо специфических рекомендаций по дозировке инсулина при ГСД не существует, поэтому при его назначении следует руководствоваться общими правилами. Накопленный практический опыт показывает, что при ГСД потребность в инсулине чаще всего возрастает в конце второго или начале третьего триместра беременности [43].

Резистентность к инсулину повышается на протяжении всей беременности, поэтому общие суточные дозы обычно составляют 0,8-0,9 единиц инсулина на кг массы тела [44]. В Российском клиническом протоколе пациенткам на режиме интенсифицированной инсулинотерапии рекомендуется проводить самоконтроль гликемии не менее 8 раз в день (натощак, перед едой для расчета дозы болюса на прием пищи и коррекции гипергликемии, через 1 час после еды, перед сном, в 03.00 или при плохом самочувствии) [1].

Пациенткам с ГСД, получавшим во время беременности инсулинотерапию, и их новорожденным в послеродовом периоде необходимо тщательно контролировать уровень гликемии [45]. Как правило, после родов потребность матери в инсулине или пероральных сахароснижающих препаратах снижается, особенно если она кормит грудью. Большинство клинических руководств акцентируют внимание на том, что пациенткам с ГСД настоятельно рекомендуется грудное вскармливание. При необходимости, на фоне грудного вскармливания и сахароснижающей терапии предпочтение отдается метформину, глибенкламиду и инсулину [46]. Несмотря на то, что эти препараты обнаруживаются в грудном молоке, риски для ребенка считаются минимальными. Тем не менее, в России прием метформина и глибенкламида при кормлении грудью не рекомендуется [1].

Информация о финансировании и конфликте интересов

Исследование не имело спонсорской поддержки. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES:

1. Clinical recommendations. Gestational diabetes. Russian Association of Endocrinologists, Russian Association of Obstetricians and Gynecologists, 2016. Russia (Клинические рекомендации. Гестационный сахарный диабет. Российская ассоциация эндокринологов, Российская ассоциация акушеров-гинекологов, 2016.)
2. Phelan S. Windows of Opportunity for Lifestyle Interventions to Prevent Gestational Diabetes Mellitus. *Am J Perinatol*. 2016; 33(13): 1291-1299. doi: 10.1055/s-0036-1586504
3. Shibeltut NM, Zakharov IS, Moses VG. Clinical and biochemical manifestations of undifferentiated forms of connective tissue dysplasia in pregnant women with varicose veins of the small pelvis. *Saratov Journal of Medical Scientific Research*. 2010; 6(1): 056-060. Russian (Шибельтут Н.М., Захаров И.С., Мозес В.Г. Клинико-биохимические проявления недифференцированных форм дисплазии соединительной ткани у беременных с варикозной болезнью вен малого таза // Саратовский научно-медицинский журнал. 2010. Т. 6, № 1. С. 056-060.)
4. Mishchenko OI, Moses VG, Kosinova MV, Blagoveshchenskaya OP et al. Gestational diabetes mellitus – modern ideas about epidemiology, pathogenesis, diagnosis and prevention of complications. *ENI Trans-Baikal Medical Bulletin*. 2020; 1: 111-120. Russian (Мищенко О.И., Мозес В.Г., Косинова М.В., Благовещенская О.П. и др. Гестационный сахарный диабет – современные представления об эпидемиологии, патогенезе, диагностике и профилактике осложнений // ЭНИ Забайкальский медицинский вестник. 2020. № 1. С. 111-120.)
5. Diagnostic Criteria and Classification of Hyperglycaemia First Detected in Pregnancy. WHO, 2013. 63 p.
6. Committee on Practice Bulletins – Obstetrics Gestational diabetes mellitus. Practice Bulletin No. 137. American College of Obstetricians and Gynecologists. *Obstet Gynecol*. 2013; 122(2): 406-416.
7. Kautzky-Willer A, Harreiter J, Bancher-Todesca D, Berger A, Repa A, Lechleitner M, Weitgasser R. Gestational diabetes mellitus. *Wien Klin Wochenschr*. 2016; 128 Suppl 2: S103-112. doi: 10.1007/s00508-015-0941-1.
8. Canadian Diabetes Association Clinical Practice Guidelines Expert Committee Diabetes and pregnancy. *Can J Diabetes*. 2013; 37(Suppl 1): 168-183.

9. American Diabetes Association Management of diabetes in pregnancy. Standards of medical care in diabetes-2015. *Diabetes Care*. 2015; 38(1): 77-79.
10. Management of Diabetes in Pregnancy. *Diabetes Care*. 2015; 38(1): S77-S79. <https://doi.org/10.2337/dc15-S015>.
11. Huseinovic E, Bertz F, Brekke HK, Winkvist A. Two-year follow-up of a postpartum weight loss intervention: Results from a randomized controlled trial. *Matern Child Nutr*. 2018; 14(2): e12539. doi: 10.1111/mcn.12539.
12. Bertz F, Brekke HK, Ellegård L, Rasmussen KM, Wennergren M, Winkvist A. Diet and exercise weight-loss trial in lactating overweight and obese women. *Am J Clin Nutr*. 2012; 96(4): 698-705.
13. Wender-Ożegowska E, Bomba-Opoń D, Brązert J, Celewicz Z, Czajkowski K, Gutaj P et al. Standards of Polish Society of Gynecologists and Obstetricians in management of women with diabetes. *Ginekol Pol*. 2018; 89(6): 341-350. doi: 10.5603/GP.a2018.0059.
14. Moses VG. The role of systemic lesion of connective tissue in the genesis of varicose veins of the pelvis in adolescents. *Kazan Medical Journal*. 2006; 87(2); 102-104. Russian (Мозес В.Г. Роль системного поражения соединительной ткани в генезе варикозного расширения вен малого таза у подростков //Казанский медицинский журнал. 2006. Т. 87, № 2. С. 102-104.)
15. Dolatkhan N, Hajifaraji M, Shakouri SK. Nutrition Therapy in Managing Pregnant Women With Gestational Diabetes Mellitus: A Literature Review. *J Family Reprod Health*. 2018; 12(2): 57-72.
16. Thangaratinam S, Rogozinska E, Jolly K, Glinkowski S, Roseboom T, Tomlinson JW et al. Effects of interventions in pregnancy on maternal weight and obstetric outcomes: meta-analysis of randomised evidence. *BMJ*. 2012; 344: e2088. doi: 10.1136/bmj.e2088.
17. Effect of diet and physical activity based interventions in pregnancy on gestational weight gain and pregnancy outcomes: meta-analysis of individual participant data from randomised trials. *BMJ*. 2017; 358: j3119. doi: 10.1136/bmj.j3119.
18. Spencer L, Rollo M, Hauck Y et al. The effect of weight management interventions that include a diet component on weight-related outcomes in pregnant and postpartum women: a systematic review protocol. *JBIM Database System Rev Implement Rep*. 2015; 13(1): 88-98. doi: 10.11124/jbisrir-2015-1812.
19. Bertz F, Brekke HK, Ellegard L et al. Diet and exercise weight-loss trial in lactating overweight and obese women. *A J Clin Nutr*. 2012; 96(4): 698-705.
20. Collier HL, Lovelady CA. Use of MyPyramid Menu Planner for Moms in a Weight-Loss Intervention during Lactation. *J Acad Nutr Diet*. 2012; 112(4): 553-558.
21. Dagfinn Aune, Abhijit Sen, Tore Henriksen, et al. Physical activity and the risk of gestational diabetes mellitus: a systematic review and dose-response meta-analysis of epidemiological studies. *Eur J Epidemiol*. 2016; 31(10): 967-997. doi: 10.1007/s10654-016-0176-0.
22. van der Pligt P, Willcox J, Hesketh, et al. Systematic review of lifestyle interventions to limit postpartum weight retention: implications for future opportunities to prevent maternal overweight and obesity following childbirth. *Obes Rev*. 2013; 14(10): 792-805.
23. Mitanchez D, Ciangura C, Jacqueminet S. How Can Maternal Lifestyle Interventions Modify the Effects of Gestational Diabetes in the Neonate and the Offspring? A Systematic Review of Meta-Analyses. *Nutrients*. 2020; 12(2). pii: E353. doi: 10.3390/nu12020353.
24. Shepherd E, Gomersall JC, Tieu J, Han S, Crowther CA, Middleton P. Combined diet and exercise interventions for preventing gestational diabetes mellitus. *Cochrane Database Syst Rev*. 2017; 11: CD010443. doi: 10.1002/14651858.CD010443.pub3.
25. Dagfinn Aune, Abhijit Sen, Tore Henriksen, et al. Physical activity and the risk of gestational diabetes mellitus: a systematic review and dose-response meta-analysis of epidemiological studies. *Eur J Epidemiol*. 2016; 31(10): 967-997. doi: 10.1007/s10654-016-0176-0.
26. NICE guidance on diabetes in pregnancy: management of diabetes and its complications from preconception to the postnatal period. NICE clinical guideline 63. *Diabet Med*. 2008; 25(9): 1025-1027. doi: 10.1111/j.1464-5491.2008.02532.x.
27. Brzozowska M, Bieniek E, Szosland K, Lewinski A. Gestational diabetes - is diet and insulin the only solution? *Neuro Endocrinol Lett*. 2017; 38(5): 311-315.
28. Cheung N. W. The management of gestational diabetes. *Vasc Health Risk Manag*. 2009; 5(1): 153-164.
29. Helal KF, Badr MS, Rafeek ME, Elnagar WM, Lashin ME. Can glyburide be advocated over subcutaneous insulin for perinatal outcomes of women with gestational diabetes? A systematic review and meta-analysis. *Arch Gynecol Obstet*. 2020; 301(1): 19-32. doi: 10.1007/s00404-019-05430-3.
30. Ruth Martis, Crowther CA, Shepherd E, Alsweiler J, Downie MR, Brown J. Treatments for women with gestational diabetes mellitus: an overview of Cochrane systematic reviews. *Cochrane Database Syst Rev*. 2018; 2018(8): CD012327. doi: 10.1002/14651858.CD012327.pub2
31. Kelley KW, Carroll DG, Meyer A. A review of current treatment strategies for gestational diabetes mellitus. *Drugs Context*. 2015; 4: 212282. doi: 10.7573/dic.212282.
32. Langer O, Conway D, Berkus MD, Xenakis EM, Gonzales O. A comparison of glyburide and insulin in women with gestational diabetes. *N Engl J Med*. 2000; 343: 1134-1138.
33. Peng S, Li C, Sun X. Glyburide vs Insulin for Gestational Diabetes. *JAMA*. 2018; 320(13): 1383-1384. doi: 10.1001/jama.2018.10086.

34. Cheng YW, Chung JH, Block-Kurbisch I et al. Treatment of gestational diabetes mellitus: glyburide compared to subcutaneous insulin therapy and associated perinatal outcomes. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2012; 25: 379-384.
35. Balsells M, Garcia-Patterson A, Sola I, Roque M, Gich I, Corcoy R. Glibenclamide, metformin and insulin for the treatment of gestational diabetes: a systematic review and meta-analysis. *BMJ.* 2015; 350: 102.
36. Hellmuth E, Damm P, Mølsted-Pedersen L. Oral hypoglycemic agents in 188 diabetic pregnancies. *Diabet Med.* 2000; 17: 507-511.
37. Rowan JA, Hague WM, Gao W, Battin MR, Moore MP. Metformin versus insulin for the treatment of gestational diabetes. *N Engl J Med.* 2008; 358: 2003-2015.
38. Lekšić G, Baretić M, Ivanišević M. Large-For-Gestational-Age Neonates in Diabetes Mellitus Type 1 Pregnancy Treated With Continuous Subcutaneous Insulin Infusion: The Impact of Last Trimester A1C. *Am J Ther.* 2020. doi: 10.1097/MJT.0000000000001177.
39. Kapustin RV, Onopriychuk AR, Arzhanova ON et al. Pathophysiology of the placenta and fetus in diabetes mellitus. *Journal of Obstetrics and Women's Diseases.* 2018; 67(6): 79-92. Russian (Капустин Р.В., Оноприйчук А.Р., Аржанова О.Н. и др. Патофизиология плаценты и плода при сахарном диабете //Журнал Акушерства и Женских Болезней. 2018. Т. 67, № 6. С. 79-92.) doi: 10.17816/JOWD67679-92).
40. Miao Z, Wu H, Ren L, et al. Long-Term Postpartum Outcomes of Insulin Resistance and β -cell Function in Women with Previous Gestational Diabetes Mellitus. *Int J Endocrinol.* 2020; 2020: 7417356. doi: 10.1155/2020/7417356.
41. Brown J, Grzeskowiak L, Williamson K, Downie MR, Crowther CA. Insulin for the treatment of women with gestational diabetes. *Cochrane Database Syst Rev.* 2017; 2017(11): CD012037. Published online 2017 Nov 5. doi: 10.1002/14651858.CD012037.
42. Lv S, Wang J, Xu Y. Safety of insulin analogs during pregnancy: a meta-analysis. *Arch Gynecol Obstet.* 2015; 292(4): 749-756. doi: 10.1007/s00404-015-3692-3.
43. Mack LR, Tomich PG. Gestational Diabetes: Diagnosis, Classification, and Clinical Care. *Obstet Gynecol Clin North Am.* 2017; 44(2): 207-217. doi: 10.1016/j.ogc.2017.02.002.
44. de Valk HW, Visser GH. Insulin during pregnancy, labour and delivery. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol.* 2011; 25(1): 65-76. doi: 10.1016/j.bpobgyn.2010.10.002.
45. Alfadhli EM. Gestational diabetes mellitus. *Saudi Med J.* 2015; 36(4): 399-406. doi: 10.15537/smj.2015.4.10307.
46. Briggs GG, Freeman RK. Drugs in pregnancy and lactation. 10th ed. Philadelphia, PA: Wolters Kluwer; 2015.

* * *

Статья поступила в редакцию 28.03.2020 г.

Золоторевская О.С., Елгина С.И., Никулина Е.Н., Шибельгут Н.М., Беглова А.Ю., Мозес В.Г., Рудаева Е.В.

*Кемеровская городская клиническая больница № 4,
Кемеровский государственный медицинский университет,
Областная детская клиническая больница,
Кемеровская областная клиническая больница им. С.В. Беляева,
Областной клинический онкологический диспансер,
г. Кемерово, Россия*

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ РАКА ШЕЙКИ МАТКИ ВО ВРЕМЯ БЕРЕМЕННОСТИ

В последние годы наметилась тревожная тенденция – частота случаев рака шейки матки, протекающего на фоне гестации, увеличивается и достигает от 1 до 13 на 10000 беременных. Заболевание не всегда имеет типичную клиническую и лабораторную картину и требует проведение дополнительных вмешательств. В представленной статье описан клинический случай рака шейки матки у беременной. Учитывая, приведенные особенности течения заболевания, постановка диагноза рака шейки матки имела сложности. Однако диагностические и лечебные вмешательства были допустимы, а выбранная тактика ведения пациентки – оптимальной.

Ключевые слова: рак шейки матки; беременность; цитологический скрининг путем ПАП-теста и жидкостный

Zolotorevskaya O.S., Elgina S.I., Nikulina E.N., Shibeltgut N.M., Beglova A.Yu., Mozes V.G., Rudaeva E.V.

*Kemerovo City Clinical Hospital N 4,
Kemerovo State Medical University,
Regional Children's Clinical Hospital,
S.V. Belyaev Kemerovo Regional Clinical Hospital,
Kemerovo Regional Clinical Oncology Hospital, Kemerovo, Russia*

CLINICAL CASE OF CERVICAL CANCER DURING PREGNANCY

In recent years, there has been an alarming trend – the incidence of cervical cancer affected by gestation is increasing and reaches, according to different authors, from 1 to 13 per 10,000 pregnant women. The disease does not always have a typical clinical and laboratory picture and requires additional interventions. This article describes a clinical case of cervical cancer in a pregnant woman. Taking into consideration features of the course of the disease given above the diagnosis of cervical cancer had difficulties. However, diagnosis and treatment interventions were acceptable, and the tactics chosen for the patient's management was optimal.

Key words: women; cervical cancer; liquid cytology; PAP test

В последние годы наметилась тревожная тенденция – частота случаев рака шейки матки, протекающего на фоне гестации, увеличивается и достигает, по данным разных авторов, от 1 до 13 на 10000 беременных [1-7].

Кроме того, если диагноз онкологического заболевания был установлен в течение полутора лет после родоразрешения (или полугода после аборта), опухоль считают ассоциированной с беременностью. Одним из важных факторов может быть «отложенное деторождение» – по статистике, средний возраст беременных с раком шейки матки составляет 30 лет.

Если принять во внимание масштабы этой проблемы, то актуальным становится вопрос о своевременной диагностике и о возможности вынашивания беременности при подозрении или после подтверждения онкологического заболевания.

Согласно «Порядку оказания медицинской помощи по профилю «акушерство и гинекология (за исключением вспомогательных репродуктивных технологий)», всем женщинами необходимо проводить рутинный цитологический скрининг [8-13]. Однако на практике, особенно учитывая вероятность получения ложных результатов (как положительных, так и отрицательных), врачи часто выполняют диагностические исследования – при сомнительных или положительных заключениях, при эпизодах кровомазания из половых путей. Если цитологические изменения сохраняются, то для верификации диагноза показана биопсия шейки матки с гистологическим исследованием материала [14-18].

Стоит также отметить, что беременность накладывает определенные ограничения на применение диагностических и лечебных методов. Например,

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

Информация для цитирования:

Золоторевская О.С., Елгина С.И., Никулина Е.Н., Шибельгут Н.М., Беглова А.Ю., Мозес В.Г., Рудаева Е.В. Клинический случай рака шейки матки во время беременности // Мать и Дитя в Кузбассе. 2020. №2(81). С. 68-71.

DOI: 10.24411/2686-7338-2020-10025

при положительном цитологическом заключении и отсутствии явных клинических проявлений онкологического процесса предпочтение отдают прицельной конусовидной (конусовидной) биопсии на основании кольпоскопической картины. В случае крайней лечебной и диагностической необходимости возможно выполнение атипической конизации (с уменьшенным объемом удаляемых тканей) или клиновидной резекции.

В Российской Федерации, в отличие от зарубежных стран, в период гестации стандартную конизацию не проводят, а кюретаж цервикального канала противопоказан. На стадиях IA2 и IB1 при размере опухоли менее 2 см без поражения региональных лимфатических узлов может быть выполнена радикальная простая трахелэктомия [19-21].

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Пациентка Д., наблюдалась по беременности в женской консультации КГКБ № 4. Наблюдение беременной в женской консультации, согласно Приказу 572-н Минздрава России от 12 ноября 2012 года «Об утверждении Порядка оказания медицинской помощи по профилю «акушерство и гинекология» (за исключением использования вспомогательных репродуктивных технологий)». Биопсия шейки матки и родоразрешение женщины проведено в отделении акушерской патологии беременности Кемеровской областной клинической больницы им. С.В. Беляева. Дальнейшее лечение по поводу рака шейки матки пациентка получала в Областном клиническом онкологическом диспансере.

Женщине выполнен цитологический скрининг путем технологии ПАП-теста и жидкостной. Ультразвуковое исследование малого таза и плода проводилось на аппаратах MindwayDC-55 CW. Магнито-резонансная томография проведена на высокопольном томографе напряженностью 1,5 Тл.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Беременность женщины первая, желанная, непланируемая, без прегравидарной подготовки. Менструальная функция не нарушена. Половая жизнь с 15 лет. Контрацепция — барьерная.

Гинекологические заболевания: эрозия шейки матки, трихомониаз, хламидиоз в 2015 году, пролечена в кожно-венерологическом диспансере. Вредные привычки отрицает. Соматически — избыточная масса тела.

В 14 недель беременности диагностирован кольпит, бактериальный вагиноз, в контрольном мазке лейкоциты до 25 в поле зрения, кокковая флора, проведено местное лечение (свечи с хлоргексидином № 10).

Скрининг в 22 недели беременности — кисты сосудистых сплетений головного мозга у плода.

Третий скрининг — группа риска по фетоплацентарной недостаточности, группа риска по гипоксии плода.

В сроке 25 недель — тазовое предлежание плода, изосенсибилизация по АБО.

В сроке 25 недель и 5 дней находилась на стационарном лечении в кишечно-диагностическом отделении инфекционной больницы в связи с энтеритом средней степени тяжести, получала соответствующую терапию. Периодические мажущие кровяные выделения из половых путей сохранялись. Осмотрена акушером-гинекологом на зеркалах, заподозрен рак шейки матки. После выписки из стационара беременная осмотрена совместно с заведующей женской консультацией — при повторном взятии мазка на цитологию ПАП-тестом — воспалительные изменения слизистой оболочки, путем жидкостной цитологии — плоскоклеточный рак.

Беременная консультирована онкологом и врачом акушером-гинекологом областного перинатального центра, принято решение о проведении биопсии шейки матки.

В сроке 29 недель беременности в условиях стационара проведена биопсия шейки матки и профилактика синдрома дыхательных расстройств у плода (дексаметазон 6 мг 2 раза в день с интервалом 12 часов в течение 2 дней). Результат гистологического исследования — плоскоклеточный неороговевший рак шейки матки.

Консультирована онкологом повторно в Областном клиническом онкологическом диспансере, рекомендована явка через две недели после родоразрешения.

При совместном ведении беременной лечащим врачом женской консультации, заведующей жен-

Сведения об авторах:

ЗОЛОТОРЕВСКАЯ Ольга Сергеевна, врач акушер-гинеколог, ГАУЗ КО КГКБ № 4, г. Кемерово, Россия. E-mail: halepa-o@yandex.ru

ЕЛГИНА Светлана Ивановна, доктор мед. наук, доцент, профессор кафедры акушерства и гинекологии им. Г.А. Ушаковой, 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: impossible201@mail.ru

ШИБЕЛЬГУТ Нонна Марковна, канд. мед. наук, начальник медицинской службы акушерства, ГАУЗ КО КОКБ им. С.В. Беляева, г. Кемерово, Россия. E-mail: nonna.shibelgut@mail.ru

БЕГЛОВА Анжелика Юрьевна, врач акушер-гинеколог, руководитель организационно-методического отдела, ГБУЗ КО КОКОД, г. Кемерово, Россия. E-mail: angelik-1986@mail.ru

МОЗЕС Вадим Гельевич, доктор мед. наук, доцент, профессор кафедры акушерства и гинекологии им. Г.А. Ушаковой, ФГБОУ ВО КемГМУ Минздрава России, г. Кемерово, Россия. E-mail: vadmimoses@mail.ru

РУДАЕВА Елена Владимировна, канд. мед. наук, доцент, кафедра акушерства и гинекологии им. Г.А. Ушаковой, ФГБОУ ВО КемГМУ Минздрава России, г. Кемерово, Россия. E-mail: rudaeva@mail.ru

ской консультации и акушером-гинеколом перинатального центра принято решение о досрочном оперативном родоразрешении.

В 32 недели беременности женщина госпитализируется в ГАУЗ КО КОКБ им. С.В. Беляева с диагнозом «Беременность 32 недели, хроническая фетоплацентарная недостаточность, хроническая гипоксия плода, тазовое предлежание плода, гестационная анемия, сенсибилизация по АВО, избыточная масса тела. Плоскоклеточный неороговевающий рак шейки матки». В 33 недели проведены плановые оперативные преждевременные роды (лапаротомия по Пфанненштилю, кесарево сечение в нижнем маточном сегменте), родилась девочка массой 2200 г, ростом 45 см, оценкой по Апгар 7/7 баллов. В послеродовом периоде — подавление лактации бромкриптином. Течение послеродового послеоперационного периода без осложнений. Выписана родильница домой с ребенком на 7-е сутки.

Через две недели после родоразрешения осмотрена онкологом повторно, согласно ранее намеченному плану. Проведены рентгенография легких в двух проекциях, МРТ малого таза, региональных лимфатических узлов, где было описано увеличение шейки матки на протяжении зоны патологической ткани, прорастающей в цервикальный канал, а также во все слои стенки матки и параметральную клетчатку, общие размеры опухоли 6,45 × 5,9 × 5,25 см. Определяется тесное прилегание тканей к прямой кишке без признаков инвазии, наличие двух увеличенных подвздошных лимфатических узлов с обеих сторон. Диагноз: «Рак шейки матки

T2bN1M2B». Пациентке выполнена лапароскопическая транспозиция яичников с последующим курсом сочетанной лучевой терапии, дистанционной лучевой терапии, внутриматочная терапия, радиомодификация цисплатина.

Женщина прошла после операции медико-социальную экспертизу — назначена вторая группа инвалидности.

При динамическом наблюдении акушером-гинекологом в женской консультации по УЗИ органов малого таза без визуальных структурных отклонений. В настоящий момент продолжается совместное наблюдение с онкологом.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Безусловно, сохранение гестации при подозрении на онкологическое заболевание (а тем более после подтверждения такого диагноза) нельзя отнести к рутинной практике). Помимо мужественного решения беременной, которое она вправе принять в соответствии с законом, необходимо четкое понимание врачей, какая тактика ведения пациентки будет оптимальной, и какие диагностические и лечебные вмешательства допустимы.

Информация о финансировании и конфликте интересов

Исследование не имело спонсорской поддержки. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES:

1. Axel EM. Morbidity and mortality due to malignant neoplasms of the female reproductive system in Russia. *Oncogynecology*. 2015; 1: 6-15. Russian (Аксель Е.М. Заболеваемость и смертность от злокачественных новообразований органов женской репродуктивной системы в России //Онкогинекология. 2015. № 1. С. 6-15.)
2. Guide to outpatient care in obstetrics and gynecology /Ed. VN Serov, GT Sukhikh, VN Prilepskaya, VE Radzinsky. M.: GEOTAR-Media, 2016. 1136 p. Russian (Руководство по амбулаторно-поликлинической помощи в акушерстве и гинекологии /под ред. В.Н. Серова, Г.Т. Сухих, В.Н. Прилепской, В.Е. Радзинского. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2016. 1136 с.)
3. WHO Guidelines for Screening and Treatment of Precancerous Lesions for Cervical Cancer Prevention. Geneva: World Health Organization, 2013.
4. National guidelines on gynecology ed. GM Savelieva, GT Sukhikh, VN Serov, VE Radzinsky, IB Manukhin. M.: GEOTAR-Media, 2017. 989 p. Russian (Национальное руководство по гинекологии /под ред. Г.М. Савельевой, Г.Т. Сухих, В.Н. Серова, В.Е. Радзинского, И.Б. Манухина. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2017. 989 с.)

Information about authors:

ZOLOTOREVSKAYA Olga Sergeevna, obstetrician-gynecologist, Kemerovo City Clinical Hospital N 4, Kemerovo, Russia. E-mail: halepa-o@yandex.ru
ELGINA Svetlana Ivanovna, doctor of medical sciences, docent, professor of the department of obstetrics and gynecology named after G.A. Ushakova, Kemerovo State Medical University, Kemerovo, Russia. E-mail: elginas.i@mail.ru

NIKULINA Elena Nikolaevna, obstetrician-gynecologist, Regional Children's Clinical Hospital, Kemerovo, Russia. E-mail: impossible201@mail.ru

SHIBELGUT Nonna Markovna, candidate of medical sciences, head of the obstetrics medical service, S.V. Belyaev Kemerovo Regional Clinical Hospital, Kemerovo, Russia. E-mail: nonna.shibelgut@mail.ru

BEGLOVA Angelika Yuryevna, obstetrician-gynecologist, head of the organizational and methodological department, Kemerovo Regional Clinical Oncology Hospital, Kemerovo, Russia. E-mail: angelik-1986@mail.ru

MOZES Vadim Gelievich, doctor of medical sciences, docent, professor of the department of obstetrics and gynecology. G.A. Ushakova, Kemerovo State Medical University, Kemerovo, Russia. E-mail: vadimmoses@mail.ru

RUDAEVA Elena Vladimirovna, candidate of medical sciences, docent, department of obstetrics and gynecology named after G.A. Ushakova, Kemerovo State Medical University, Kemerovo, Russia. E-mail: rudaeva@mail.ru

5. Cervix, vagina, vulva. Physiology, pathology, colposcopy, aesthetic correction: a guide for practicing doctors /ed. SI Rogovskaya, EV Lipovaya. M.: Editorial office of the Status Praesens Journal, 2014. 832 p. Russian (Шейка матки, влагалище, вульва. Физиология, патология, кольпоскопия, эстетическая коррекция: руков. для практ. врачей /под ред. С.И. Роговской, Е.В. Липовой. М.: Редакция журнала StatusPraesens, 2014. 832 с.)
6. Clinical colposcopy: practical guidance /BS Apgar, GL Brotsman, M Spitser; trans. from english. Ed. VN Prilepskaya, TN Bebneva. M.: Practical medicine, 2014. 384 p. Russian (Клиническая кольпоскопия: практ. руков. /Б.С. Аппар, Г.Л. Броцман, М. Шпицер; пер. с англ. Под ред. В.Н. Прилепской, Т.Н. Бебневой. М.: Практич. Мед., 2014. 384 с.)
7. Rogovskaya SI. Papillomaviral infection in women and cervical pathology. M., 2014. 192 p. Russian (Роговская С.И. Папилломавирусная инфекция у женщин и патология шейки матки. М., 2014. 192 с.)
8. Korolenkova LI. Cervical intraepithelial neoplasia and early forms of cervical cancer: the clinical and morphological concept of cervical carcinogenesis. M., 2017. 300 p. Russian (Короленкова Л.И. Цервикальные траэпителиальные неоплазии и ранние формы рака шейки матки: клинко-морфологическая концепция цервикального канцерогенеза. М., 2017. 300 с.)
9. Global Guidance For Cervical Cancer Prevention and Control, October FIGO 2009.
10. Society of Gynecologic Oncology (SGO) and the American Society for Colposcopy and Cervical Pathology (ASCCP): Interim clinical guidance for primary hrHPV testing, 2015.
11. American College of Obstetricians and Gynecologists. Human Papillomavirus Vaccination. Committee Opinion Number 704, June 2017.
12. Elgina SI, Zolotorevskaya OS, Zakharov IS et al. Cytological screening in the diagnosis of cervical cancer. *Mother and Baby in Kuzbass*. 2019; 3: 37-40. Russian (Елгина С.И., Золоторевская О.С., Захаров И.С. и др. Цитологический скрининг в диагностике рака шейки матки //Мать и Дитя в Кузбассе. 2019. № 3. С. 37-40.)
13. Order of the Ministry of Health of Russia of 1 November 2012 N 572n «On approval of the order of rendering medical assistance on the profile of obstetrics and gynecology (excluding the use of assisted reproductive technologies)» Russian (Приказ Минздрава России от 1 ноября 2012 N 572-н «Об утверждении Порядка оказания медицинской помощи по профилю «акушерство и гинекология (за исключением использования вспомогательных репродуктивных технологий)»)
14. Timush E, Adams KX. Cervix. Cytological atlas. Translation from engl. ed. NI Kondrikov. M., 2009. 21 p. Russian (Тимуш Э., Адамс К. Шейка матки. Цитологический атлас. Перевод с англ. под ред. Н.И. Кондрикова. М., 2009. 21 с.)
15. Prevention of cervical cancer: a guide for doctors /ed. GT Sukhikh, VN Prilepskaya. M.: MEDPRESS-INFORM, 2012. 190 p. Russian (Профилактика рака шейки матки: руков. для врачей /под ред. Г.Т. Сухих, В.Н. Прилепской. М.: МЕДпресс-информ, 2012. 190 с.)
16. Fluid and traditional cytology in diseases of the cervix. Ed. IP Shabalova and KT Kasoyan. «Izdatelstvo»Triada» Ltd, 2015. 316 p. Russian (Цитология жидкостная и традиционная при заболеваниях шейки матки, под ред. И.П. Шабаловой и К.Т. Касоян. ООО «Издательство «Триада», 2015. 316 с.)
17. Diseases of the cervix and genital infections /ed. VN Prilepskaya. M.: GEOTAR-Media, 2016. 384 p. Russian (Заболевания шейки матки и генитальные инфекции /под ред. В.Н. Прилепской. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2016. 384 с.)
18. Cobucci R, Maissonette M, Macêdo E, Filho FCS, Rodovalho P, Nóbrega MM, Goncalves A. Pap Test Accuracy and Severity of Squamous Intraepithelial Lesion. *Indian J. Cancer*. 2016; 53(1): 74-76.
19. Schmidt D. Modern Biomarkers for Precancerous Lesions of the Uterine Cervix: Histological-cytological Correlation and Use. *Pathologe*. 2016; 37(6): 534-541. doi: 10.1007/s00292-016-0231-3.
20. National guidelines on gynecology /ed. GM Savelieva, GT Sukhikh, VN Serov, VE Radzinsky, IB Manukhin. M.: GEOTAR-Media, 2017. 989 p. Russian (Национальное руководство по гинекологии /под ред. Г.М. Савельевой, Г.Т. Сухих, В.Н. Серова, В.Е. Радзинского, И.Б. Манухина. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2017. 989 с.)
21. Benign and precancerous diseases of the cervix from the perspective of cancer prevention (protocols of diagnosis and management of patients). Clinical recommendations, M., 2017. 37 p. Russian (Доброкачественные и предраковые заболевания шейки матки с позиции профилактики рака (протоколы диагностики и ведения больных). Клинические рекомендации, М., 2017. 37 с.)

* * *

Статья поступила в редакцию 12.02.2020 г.

Черняева В.И., Гончарова Н.Н., Новикова О.Н., Марочко Т.Ю., Зотова О.А., Шакирова Е.А.,
Сурина М.Н., Мозес В.Г., Карелина О.Б.

Кемеровский государственный медицинский университет,
Кемеровская областная клиническая больница имени С.В. Беляева,
г. Кемерово, Россия
Ленинск-Кузнецкая городская больница № 1»,
г. Ленинск-Кузнецкий, Россия

ПОЛНЫЙ РАЗРЫВ МАТКИ ПО СТАРОМУ РУБЦУ ВО ВРЕМЯ БЕРЕМЕННОСТИ

Описано клиническое наблюдение полного разрыва матки по старому рубцу вне стационара в сроке беременности 39-40 недель у пациентки с отягощенным акушерско-гинекологическим анамнезом. Пациентка была прооперирована по экстренным показаниям, через 10 минут от момента поступления. Своевременно оказанная помощь определила благоприятный исход для матери и плода.

Ключевые слова: акушерский травматизм; рубец на матке после кесарева сечения; причины разрыва матки; экстренная помощь

Chernyaeva V.I., Goncharova N.N., Novikova O.N., Marochko T.Yu., Zotova O.A., Shakirova E.A., Surina M.N., Moses V.G., Karelina O.B.

Kemerovo State Medical University,
Kemerovo Regional Clinical Hospital named after S.V. Beljaev, Kemerovo, Russia,
Leninsk-Kuznetsky City Hospital N 1, Leninsk-Kuznetsky, Russia

COMPLETE RUPTURE OF THE UTERUS ALONG THE PREVIOUS SCAR DURING PREGNANCY

Describes the clinical observation of a complete rupture of the uterus along the previous scar during pregnancy of 39-40 gestation weeks in a patient with a burdened obstetric and gynecological history outside the hospital. The patient was undergo surgical operation for emergency indications after 10 minutes from the moment of admission to the hospital. Timely assistance provided predetermined a favorable outcome for the mother and fetus.

Key words: obstetric injury; scar on the uterus after cesarean section; causes of uterine rupture; emergency care

Разрыв матки — серьезное акушерское осложнение, потенциально опасное для жизни, как матери, так и плода. В связи с этим, наличие рубца после кесарева сечения (КС) традиционно считается основным фактором риска разрыва матки, являясь основной причиной в большинстве (50-90 %) случаев за последнее десятилетие [1]. Частота кесарева сечения увеличивается, достигая в России 23,4 %, в странах Европы — 15-17 %, в Великобритании — 24 %, в США — 32 % [2-4]. Разрыв матки встречается в среднем в 0,005-0,1 % всех родов. По данным ВОЗ (2010), в мире средняя частота разрывов матки составляет 0,05-0,31 %; 9 из 10 разрывов возникают во время родов, 1 — во время беременности. От 17 до 60 % разрывов матки происходят чаще на фоне отягощенного акушерского анамнеза или после перенесенной операции на матке. Единственным достоверным признаком катастрофы, сопровождающим 78-87 % всех разрывов матки, как начинающихся, так и совершившихся, является острая гипоксия плода [5]. Материнская смертность при

разрывах матки достигает 60-70 % поздно госпитализированных женщин, смерть плода составляет 70-92 % [6].

Разрывы матки во время беременности и в родах относятся к одним из самых тяжелых осложнений в акушерстве, так как они всегда сопровождаются кровотечением, тяжелым сочетанным шоком (травматическим и геморрагическим), нередко смертью плода, а иногда и женщины. Разрыв матки требует немедленного хирургического вмешательства для спасения плода и восстановления матки или гистерэктомии.

Среди акушерских осложнений, приводящих к массивной кровопотере и нередко гистерэктомии, третье место по частоте занимает разрыв матки, уступая гипотоническим маточным кровотечениям и преждевременной отслойке плаценты. Разрыв матки, ассоциированный с высокой материнской и перинатальной заболеваемостью и смертностью, становится нередким поводом судебных разбирательств в развитых странах [7].

Корреспонденцию адресовать:

ЧЕРНЯЕВА Валентина Ивановна,
650056, г. Кемерово, ул. Ворошилова, д. 22а,
ФГБОУ ВО КемГМУ Минздрава России.
E-mail: 738731@mail.ru

Информация для цитирования:

Черняева В.И., Гончарова Н.Н., Новикова О.Н., Марочко Т.Ю.,
Зотова О.А., Шакирова Е.А., Сурина М.Н., Мозес В.Г.,
Карелина О.Б. Полный разрыв матки по старому рубцу во время
беременности // Мать и Дитя в Кузбассе. 2020. №2(81). С. 72-76.
DOI: 10.24411/2686-7338-2020-10026

Большинство исследований посвящено анализу разрыва матки после перенесенного кесарева сечения, так как в развитых странах мира более 90 % разрывов происходит у этой категории пациентов [2, 8]. Обширная травма, массивная кровопотеря, шок, нередко присоединившаяся инфекция требуют не только квалифицированного хирургического вмешательства, но и целенаправленных реанимационных мероприятий, длительной инфузионной терапии. В связи с этим, спасение беременной или роженицы не всегда оказывается возможным, ежегодно в мире от разрыва матки и эмболии околоплодными водами погибает около 80 тыс. женщин [6]. Разрывы матки наблюдаются, главным образом, у много рожавших пациенток, с отягощенным акушерским анамнезом и очень редко у первобеременных женщин.

По данным литературы, можно выделить пять основных причин, являющихся отягощающими факторами по риску разрывов матки в родах:

- морфологическая структурная неполноценность миометрия обусловлена процессами повреждения миометрия с развитием воспалительных и рубцовых изменений (фиброз, рубцевание);
- механические и функциональные препятствия для раскрытия шейки (маточного зева) или продвижения плода по родовому каналу;
- гипердинамический некоординированный характер родовой деятельности;
- насильственные факторы разрыва матки в результате насильственных действий в родах;
- разрыв рудиментарного рога матки.

Главным фактором по риску разрывов матки в родах является морфологическая структурная неполноценность миометрия, при которой повреждаются сосуды, повышается их проницаемость, образуются периваскулярные отеки, микротромбоз и кровоизлияния. Основными морфологическими повреждающими факторами являются гипоксия, снижение кровоснабжения миометрия (ишемия), воспаление, механические воздействия. После раз-

реза стенки матки (кесарево сечение, часто повторные) происходит гибель ограниченного количества мышечных и соединительно-тканых клеток, и в полной мере структура миометрия не восстанавливается. Чрезмерная нагрузка на неполноценные участки миометрия, возникающая при бурной родовой деятельности, может вызывать их «расползание» или разрыв [5].

КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ

Пациентка Л., 27 лет, повторнородящая. Данная беременность седьмая, роды предстоят седьмые. Первая беременность в 2007 году — кесарево сечение, вторая беременность в 2009 году — повторное кесарево сечение в связи с преждевременной отслойкой плаценты. Третьи, четвертые, пятые, шестые роды через естественные родовые пути в Областном клиническом перинатальном центре.

Настоящая беременность протекала на фоне гестационной анемии легкой степени, бактериального вагиноза. В первой половине беременности — краевое предлежание хориона, далее низкая плацентация. Прибавка веса за беременность составила 5 кг. Соматический анамнез отягощен наличием пролапса митрального клапана первой степени, носительством вируса простого герпеса, гепатита В. Гинекологические заболевания отрицает, наследственность не отягощена.

Пациентка поступила в акушерское отделение 19.05.2017 года в 06:00 часов с жалобами на схваткообразные боли внизу живота, кровянистые выделения из половых путей со сгустками. Со слов женщины, утром 18.05.2017 года была на приеме у акушера-гинеколога с диагнозом «Беременность 39-40 недель. Предвестники родов». От госпитализации отказалась. В 05:00 часов 19.05.2017 года начались схваткообразные боли внизу живота, появились кровянистые выделения, личным транспортом доставлена в акушерский стационар по месту жительства (I уровня).

Сведения об авторах:

ЧЕРНЯЕВА Валентина Ивановна, канд. мед. наук, доцент, кафедра акушерства и гинекологии им. Г.А. Ушаковой, ФГБОУ ВО КемГМУ Минздрава России, г. Кемерово, Россия. E-mail: 738731@mail.ru

ГОНЧАРОВА Наталья Николаевна, врач акушер-гинеколог, зав. акушерским отделением, ГАУЗ КО ЛКГБ № 1, г. Ленинск-Кузнецкий, Россия. E-mail: reanimatolog42@yandex.ru

НОВИКОВА Оксана Николаевна, доктор мед. наук, доцент, профессор кафедры акушерства и гинекологии им. Г.А. Ушаковой, ФГБОУ ВО КемГМУ Минздрава России, г. Кемерово, Россия. E-mail: oxana777_07@mail.ru

МАРОЧКО Татьяна Юрьевна, канд. мед. наук, доцент, кафедра акушерства и гинекологии им. Г.А. Ушаковой, ФГБОУ ВО КемГМУ Минздрава России, г. Кемерово, Россия. E-mail: marochko.2006.68@mail.ru

ЗОТОВА Ольга Александровна, канд. мед. наук, акушер-гинеколог, репродуктолог, зав. центром ЭКО, ГАУЗ КО КОКБ им. С.В. Беляева, г. Кемерово, Россия. E-mail: olga-tulpan@rambler.ru

ШАКИРОВА Елена Александровна, канд. мед. наук, доцент, доцент кафедры акушерства и гинекологии имени Г.А. Ушаковой, ФГБОУ ВО КемГМУ Минздрава России, г. Кемерово, Россия. E-mail: shakirova_elena@mail.ru

СУРИНА Мария Николаевна, канд. мед. наук, доцент, доцент кафедры акушерства и гинекологии имени Г.А. Ушаковой, ФГБОУ ВО КемГМУ Минздрава России, г. Кемерово, Россия. E-mail: masha_surina@mail.ru

МОЗЕС Вадим Гельевич, доктор мед. наук, доцент, профессор кафедры акушерства и гинекологии имени Г.А. Ушаковой, ФГБОУ ВО КемГМУ Минздрава России, г. Кемерово, Россия. E-mail: vadimmoses@mail.ru

КАРЕЛИНА Ольга Борисовна, канд. мед. наук, доцент, доцент кафедры акушерства и гинекологии имени Г.А. Ушаковой, ФГБОУ ВО КемГМУ Минздрава России, г. Кемерово, Россия. E-mail: ivolga.karelina@mail.ru

При поступлении общее состояние расценено как средней степени тяжести за счёт болевого синдрома. Телосложение правильное, питание умеренное, кожные покровы обычного цвета, отеков нет. Периферические лимфоузлы не пальпируются. АД — 110/70 мм рт. ст. на обеих руках. Пульс — 86 ударов в 1 минуту, удовлетворительных качеств. Сердце: тоны ясные, ритмичные, шумов нет. В легких дыхание везикулярное, хрипов нет. Симптом поколачивания отрицательный с обеих сторон. Мочеиспускание не нарушено.

Наружное акушерское исследование: Живот увеличен за счёт беременной матки, соответствующей доношенному сроку беременности. При пальпации резкая болезненность внизу живота. Положение плода продольное, головное предлежание, головка прижата ко входу в малый таз. Сердцебиение плода глухое. Со слов женщины, шевеление плода ощущает.

Приглашен анестезиолог. В условиях развернутой операционной проведено вагинальное исследование: наружные половые органы сформированы правильно, оволосение по женскому типу. Влагалище рожавшей женщины. Шейка матки по оси таза, размягчена, укорочена до 1 см. Выделения тёмные со сгустками в объёме 80 мл. Подкладная обильно смочена кровью.

Выставлен диагноз: Основной — Беременность 39-40 недель. Низкая плацентация. Осложнения — Преждевременная отслойка низко расположенной плаценты. Сопутствующий — ОАГА (два рубца на матке). Носитель ВПГ, гепатита В. Проталп митрального клапана первой степени.

Принято решение о немедленном родоразрешении путем операции кесарева сечения. 19.05.2017 в 06:10 (через 10 минут от момента поступления) начата операция, при вскрытии брюшной полости в рану предлежит головка плода. Извлечен ребёнок мужского пола массой 3400 г, длиной тела 53 см, с оценкой по шкале Апгар 2/3 балла, передан неонатологу для проведения реанимационных мероприя-

тий (санация верхних дыхательных путей, ИВЛ мешком Амбу, интубация трахеи). Диагноз новорожденного: Асфиксия тяжелой степени. Церебральная ишемия 3 степени, синдром угнетения ЦНС. В связи с тяжестью состояния, новорожденный был эвакуирован в ОРИТН Областной детской клинической больницы, транспортировка осуществлена реанимационной-неонатальной бригадой.

При осмотре брюшной полости: по передней поверхности матки в области рубца полный разрыв с переходом на правое ребро матки до крестцово-маточной связке справа, отрыв круглой связки справа, отрыв тазовой брюшины от мочевого пузыря и боковой стенки таза справа. Забрюшинная гематома в области слепой и восходящей кишки. Имбибиция предпузырной клетчатки. Принято решение провести ампутацию матки без придатков по жизненным показаниям.

Протокол операции: Матка выведена в рану. Справа оторванная круглая связка перевязана. На круглую связку матки слева, маточные трубы, собственные связки яичников с двух сторон наложены зажимы: отсечены и лигированы. Между культами круглых связок в поперечном направлении рассечена пузырно-маточная складка, брюшина от мочевого пузыря тупфером сдвинута к шейке матки, ниже внутреннего зева. На сосудистые пучки наложены зажимы: сосуды пересечены и перевязаны. Тело матки отсечено. Культи ушиты двумя рядами отдельных швов (викрил), соединяющих переднюю и заднюю части шейки. Через культю шейки матки и влагалище установлен дренаж. Перитонизация культы шейки матки за счет пузырно-маточной складки.

Хирургом проведена ревизия забрюшинного пространства справа. Стенки слепой кишки и восходящей и ободочной состоятельны, не раздуты, перистальтика сохранена. Магистральные сосуды не повреждены. Проведено ушивание тазовой брюшины справа с дренированием забрюшинного пространства через переднюю брюшную стенку.

Information about authors:

CHERNYAEVA Valentina Ivanovna, candidate of medical sciences, docent, department of obstetrics and gynecology named after G.A. Ushakova, Kemerovo State Medical University, Kemerovo, Russia. E-mail: 738731@mail.ru

GONCHAROVA Natalia Nikolaevna, obstetrician-gynecologist, head of the obstetric department, Leninsk-Kuznetsky City Hospital N 1, Leninsk-Kuznetsky, Russia. E-mail: reanimatolog42@yandex.ru

NOVIKOVA Oxana Nikolaevna, doctor of medical sciences, docent, professor of the department of obstetrics and gynecology named after G.A. Ushakova, Kemerovo State Medical University, Kemerovo, Russia. E-mail: oxana777_07@mail.ru

MAROCHKO Tatyana Yuryevna, candidate of medical sciences, docent, department of obstetrics and gynecology named after G.A. Ushakova, Kemerovo State Medical University, Kemerovo, Russia. E-mail: marochko.2006.68@mail.ru

ZOTOVA Olga Alexandrovna, candidate of medical sciences, obstetrician-gynecologist, reproductologist, head of the IVF center, Kemerovo Regional Clinical Hospital named after S.V. Beljaev, Kemerovo, Russia. E-mail: olga-tulpan@rambler.ru

SHAKIROVA Elena Aleksandrovna, candidate of medical sciences, docent, department of obstetrics and gynecology named after G.A. Ushakova, Kemerovo State Medical University, Kemerovo, Russia. E-mail: shakirova_elena@mail.ru

SURINA Maria Nikolaevna, candidate of medical sciences, docent, department of obstetrics and gynecology named after G.A. Ushakova, Kemerovo State Medical University, Kemerovo, Russia. E-mail: masha_surina@mail.ru

MOZES Vadim Gelievich, doctor of medical sciences, docent, professor of the department of obstetrics and gynecology. G.A. Ushakova, Kemerovo State Medical University, Kemerovo, Russia. E-mail: vadimmoses@mail.ru

KARELINA Olga Borisovna, candidate of medical sciences, docent, department of obstetrics and gynecology named after G.A. Ushakova, Kemerovo State Medical University, Kemerovo, Russia. E-mail: ivolga.karelina@mail.ru

Урологом осмотрен мочевой пузырь: мочевой пузырь наполнен по катетеру 150,0 мл раствора хлорида натрия 0,9 %, стенка мочевого пузыря состоятельна, повреждений не обнаружено.

Брюшная полость осушена, проведена ревизия. Счет салфеток и инструментария — совпал. Брюшная стенка ушита послойно наглухо. На кожу наложены отдельные шелковые нити. Асептическая повязка. Моча по катетеру светлая, 350,0 мл. Общая кровопотеря 2000,0 мл.

Инфузионная терапия: раствор хлорида натрия 0,9 % — 1250,0 мл, транексамовая кислота 1000 мг, волювен — 500,0 мл, СЗП — 1160,0 мл, заказаны отмытые эритроциты в объёме — 800,0 мл.

Продолжительность операции составила 3 часа. На продленной ИВЛ родильница переведена в реанимационное отделение.

Послеоперационный диагноз: Основной: Беременность 39-40 недель. Полный разрыв матки по старому рубцу в нижнем сегменте с переходом на правое ребро матки. Отрыв круглой связки справа. Отрыв тазовой брюшины от мочевого пузыря и боковой стенки таза справа. Забрюшинная гематома в области слепой и восходящей кишки. Имбиция предпузырной клетчатки. Кровотечение в связи с преждевременной отслойкой низко расположенной плаценты. Сопутствующий диагноз: ОАГА. Носитель ВПГ, гепатита В. Пропалс митрального клапана I степени.

Операция: Лапаротомия по Пфанненштилю. Надвлагалищная ампутация матки без придатков. Восстановление целостности брюшины правой боковой стенки брюшной полости и боковой стенки малого таза. Дренажирование малого таза. Дренажирование правого забрюшинного пространства. ЭТН. Постгеморрагическая анемия.

Макропрепарат: Матка увеличена до 16 недель условной беременности. Матка бледно-розовая. По передней стенке в месте расположения рубца — полный разрыв с переходом на правую боковую стенку, края раны неровные. Послед — множественные петрификаты, участки отслойки, старые и новые сгустки на поверхности.

Протокол патолого-анатомического исследования операционного материала от 02.06.2017 года: матка — тело матки размер 18 × 16 × 7 см, поверхность гладкая, синевато-серого цвета, по одному из краев разрыв размером 6 × 3 см, края неровные с многобугристыми участками. В полости матки

плотные бурые сгустки, в области плацентарной площадки миометрий мягкий, ложе выполнено плотными бурыми сгустками. Плацента III триместра беременности, массой 709 г, с центральным прикреплением пуповины, диаметр 1,3 см. Сосуды пуповины полнокровны, в оболочках мелкие кровоизлияния. Множество мелких терминальных ворсин, с резко расширенными капиллярами, множественные хронические инфаркты различной величины.

Заключение: Послеродовая матка с разрывом стенки в области нижнего сегмента. Плацента: Хроническая плацентарная недостаточность в стадии компенсации.

Послеоперационный период протекал без осложнений, проводилась инфузионная, антибактериальная и антианемическая терапия. Пациентка выписана на 11-е сутки в удовлетворительном состоянии, заживление швов передней брюшной стенки первичным натяжением, лактация сохранена. Новорожденный был выписан в удовлетворительном состоянии на 10-е сутки. В настоящее время растет и развивается нормально.

Следует обратить внимание, что помощь пациентке своевременно и в полном объеме была оказана в лечебном учреждении I-го уровня.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, все пациентки с рубцом на матке после кесарева сечения представляют группу высокого риска в отношении разрыва матки, как во время беременности, так и во время родов. Неблагоприятными факторами, провоцирующими разрыв матки, независимо от состояния области рубца при эхографии, являются повторные оперативные родоразрешения в анамнезе. Все пациентки с рубцом на матке должны быть осведомлены о клинических признаках несостоятельности послеоперационного рубца и тщательно мониторироваться в амбулаторных условиях с целью своевременной госпитализации в учреждения 3-го уровня.

Информация о финансировании и конфликте интересов

Исследование не имело спонсорской поддержки. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES:

1. Kaczmarczyk V, Sparen P, Terry P, Chantingius S. Risk factors for uterine rupture and neonatal consequences of uterine rupture: a population — based Severe maternal and perinatal outcomes from rupture among women at term with a trial of labor. *BJOG*. 2007; 114(10): 1208-1214.
2. Barger MK, Nannini A, Weiss J, Declercq ER, Stubblefield P, Werier M, Ringer S. Severe maternal and perinatal outcomes from uterine rupture among women at term with a trial of labor. *J Perinatol*. 2012; 32(11): 837-843. DOI: 10.1038/jp.2012.2
3. American College of Obstetricians and Gynecologists. ACOG Practice bulletin no. 115: Vaginal birth after previous cesarean delivery. *Obstet Gynecol*. 2010; 116(2 Pt1): 450-463. DOI: 10.1097/AOG.0b013e3181eeb251

4. De Lau H, Gremmels H, Schuitemaker NW, Kwee A. Risk of uterine rupture in women undergoing trial of labor with a history of both a caesarean section and a vaginal delivery. *Arch Gynecol Obstet*. 2011; 284(5): 1053-1058. DOI: 10.1007/s00404-011-2048-x
5. Radzinsky VE. Obstetric aggression v.2.0. М.: Status Praesens, 2017. Р. 603-604. Russian (Радзинский В.Е. Акушерская агрессия v.2.0. М.: Status Praesens, 2017. С. 603-604.)
6. Айламазян ЕК. Emergencyobstetrics. A Guide for Doctors. 5th ed. М.: GEOTAR-Media, 2015. Р. 83-109. Russian (Айламазян Э.К. Неотложная помощь в акушерстве. Руководство для врачей. 5-е изд. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2015. С. 83-109.)
7. Mavroforou A, Koumantakis E, Michalodimitrakis E. Physiciansfiability in obstetric and gynecology. *Med Law*. 2005; 24(1): 1-9.
8. Fitzpatrick KE, Kurnczuk JJ, Aifirevic Z, Spark P, Brocklehurst P, Knight M. Uterine rupture by intended mode of delivery in the UK; a national case – control study. *PLoS Med*. 2012; 9(3): e10011184. DOI: 10.1371/journal. Pmed,1001184

* * *

Статья поступила в редакцию 23.01.2020 г.

Ушакова И.А., Шибельгут Н.М., Гнусарев И.А., Литовченко Е.В., Мозес В.Г., Рудаева Е.В.,
Елгина С.И.

Кемеровская областная клиническая больница им. С.В. Беляева,
Кемеровский государственный медицинский университет,
г. Кемерово, Россия

БЕРЕМЕННОСТЬ И РОДЫ У БОЛЬНОЙ СПИНАЛЬНОЙ МЫШЕЧНОЙ АТРОФИЕЙ (КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ)

Спинальные мышечные атрофии (СМА) – группа заболеваний, наследуемых по аутосомно-рецессивному типу и характеризующихся дегенерацией клеток передних рогов спинного мозга. Заболевание приводит к прогрессирующей атрофии и ослаблению скелетных мышц. Встречаются спинальные мышечные атрофии с частотой 1 : 25000 человек, частота гетерозиготного носительства составляет 1 на 40-60 человек.

Ключевые слова: беременность; спинальные мышечные атрофии; кесарево сечение

Ushakova I.A., Shibelgut N.M., Gнусарев I.A., Litovchenko E.B., Mozes V.G., Rudaeva E.V., Elgina S.I.

Kemerovo Regional Clinical Hospital named after S.V. Belyaev,
Kemerovo State Medical University, Kemerovo, Russia

PREGNANCY AND CHILDBIRTH IN A PATIENT WITH SPINAL MUSCULAR ATROPHY (CLINICAL CASE)

Spinal muscle atrophy (SMA) is a group of diseases inherited by an autosomal recessive type and characterized by degeneration of cells of the anterior horns of the spinal cord. The disease leads to progressive atrophy and weakening of skeletal muscles. There are spinal muscular atrophies with a frequency of 1 : 25000 people, the frequency of heterozygous carriage is 1 in 40-60 people.

Key words: pregnancy; spinal muscular atrophy; cesarean section

Спинальные мышечные атрофии – группа наследственных заболеваний, характеризующаяся дегенеративными изменениями и гибелью мотонейронов передних рогов спинного мозга и двигательных ядер ствола мозга [1]. Данная патология относится к числу часто встречающихся наследственных заболеваний центральной нервной системы. Может развиваться в различные возрастно-биологические периоды жизни, имеет свои клинические особенности, различные типы наследования и характер течения [1, 2].

В клинике преобладают симметричные вялые парезы проксимальных отделов верхних и нижних конечностей, туловища. Наряду с типичными симптомами, такими как атония, арефлексия, атрофия мышц, наблюдаются фибриллярные и фасцикулярные подергивания. Чувствительные нарушения практически всегда отсутствуют [1-3].

Начало заболевания медленное, постепенное, прогрессирующее. Способствуют развитию болезни инфекционные процессы и травмы. Продолжительность жизни пациентов зависит от формы заболевания. Диагноз подтверждается данными магнитно-резонансной томографии, электромиографии и молекулярно-генетическими исследованиями [3, 4].

В 1891 г. спинальную мышечную атрофию у детей впервые описал G. Werdnig, а в 1893 г. J. Hoffman обосновал нозологическую самостоятельность заболевания, которое получило название по имени ученых [1].

Болезнь Верднига-Гоффмана, тип I – считается крайне неблагоприятной формой заболевания. Патологический процесс проявляется в течение первых 6 месяцев жизни. Постепенно нарушается моторное развитие ребенка, возникают проблемы с сосанием, глотанием и дыханием [1, 2, 14].

В настоящее время идентифицировано около двадцати генетических модификаций спинальной мышечной атрофии, характеризующихся различным возрастным периодом манифестации и степенью тяжести клинических проявлений. Наибольшее количество генетических вариантов наследуется по аутосомно-рецессивному типу. Генетический дефект выявлен на длинном плече пятой хромосомы. Важную роль в развитии спинальной мышечной атрофии из генов пятой хромосомы, вероятнее всего, играет SMN (Survival Motor Neuron) – «ген выживаемости мотонейронов». У таких больных он полностью или частично отсутствует на обеих пятых хромосомах [5, 6].

Корреспонденцию адресовать:

УШАКОВА Ирина Анатольевна,
650000, г. Кемерово, пр. Октябрьский, д. 22,
ГАУЗ КОКБ им. С.В. Беляева.
E-mail: irina_ushakova_1964@mail.ru

Информация для цитирования:

Ушакова И.А., Шибельгут Н.М., Гнусарев И.А., Литовченко Е.В.,
Мозес В.Г., Рудаева Е.В., Елгина С.И. Беременность и роды у
больной спинальной мышечной атрофией (клинический случай) //
Мать и Дитя в Кузбассе. 2020. №2(81). С. 77-80.
DOI: 10.24411/2686-7338-2020-10027

Также выделяют два очень редко встречающихся варианта — это врожденная спинальная мышечная атрофия с понтоцереbellарной гипоплазией и параличом диафрагмы, обусловленные мутациями в гене VRK1 и IGHMBP2 соответственно [7-9].

Описан X-сцепленный рецессивный вариант заболевания с врожденным артрогриппозом, причиной которого являются мутации в гене UBE1 и ауто-сомно-доминантный вариант непрогрессирующей спинальной мышечной атрофии с преимущественным поражением нижних конечностей, обусловленный мутациями в гене TRPV [10-12].

Возникновение клинических проявлений заболевания обусловлено дефицитом белка SMN, влияющего на работу мотонейронов передних рогов спинного мозга. Дефицит данного белка впервые был открыт в 1995 году [13].

В результате прогрессирующей дегенерации и гибели двигательных клеток передних рогов спинного мозга и поражения ядер ствола мозга, количество клеток постоянно уменьшается и замещается соединительной тканью. Это объясняется дефектом программируемой клеточной гибели. При длительном течении заболевания имеет место картина нерогенной, пучковой атрофии [1, 3, 6].

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

В октябре 2019 года пациентка Н., 20 лет, бригадой скорой медицинской помощи была доставлена в приемное отделение Кемеровской областной клинической больницы с жалобами на схваткообразные боли в нижних отделах живота.

Из анамнеза: беременность первая. В женской консультации пациентка наблюдалась регулярно с 13 недель гестации. В связи с наличием соматической патологии (детская спинальная мышечная атрофия 1 типа (Верднига-Гоффмана), спинальная амиотрофия генерализованная стадия, контрактуры коленных, тазобедренных и голеностопных суставов), в сроке 14 недель беременности был проведен соматический пренатальный консилиум. Заключение: на основании приказа № 736 МЗ и СР РФ абсолютных противопоказаний для вынашивания беременности нет. Пациентка настаивает на протонировании

беременности, относится к группе высокого риска по развитию преждевременных родов, травматизации плода и перинатальной потери.

Беременность протекала на фоне анемии беременной. В 20 недель гестации были выявлены ультразвуковые маркеры хромосомных аномалий: уменьшение длины носовых костей, кисты сосудистых сплетений головного мозга. Прибавка в весе за беременность составила 10 кг.

Инвалид I группы. В возрасте трех лет впервые диагностирована детская спинальная амиотрофия Верднига-Гоффмана. Беременность наступила на фоне генерализованной стадии заболевания. Пациентка не стоит и не ходит. В 2018 г. оперативное вмешательство по поводу гигромы правой кисти. Страдает никотиновой зависимостью. Гемотрансфузионный и аллергологический анамнез не отягощен.

При поступлении общее состояние удовлетворительное. Кожные покровы чистые, обычной окраски и влажности. Отеков нет. В легких дыхание везикулярное, хрипов нет. Тоны сердца ясные, ритмичные, пульс 78 уд/мин. Язык чистый, влажный. Живот увеличен за счет беременной матки, при пальпации мягкий, безболезненный во всех отделах. Симптом поколачивания отрицательный с обеих сторон. Мочеиспускание свободное, безболезненное. Стул в норме.

При исследовании локального статуса: матка увеличена соответственно сроку гестации, правильной овоидной формы, с четкими ровными контурами, в нормальном тоне, на пальпацию не возбудима, безболезненная. Положение плода продольное, головка прижата ко входу в малый таз. Сердцебиение плода приглушенное, ритмичное с частотой до 140 уд/мин. При влагалищном исследовании диагностирована зрелая шейка матки.

Был выставлен диагноз:

Основной: Беременность 35 недель. Начало первого периода преждевременных родов.

Осложнения основного: Хроническая плацентарная недостаточность. Хроническая гипоксия плода. Изосенсибилизация по системе АВО.

Сопутствующий: Детская спинальная мышечная атрофия, I тип (Верднига-Гоффмана).

Сведения об авторах:

УШАКОВА Ирина Анатольевна, зав. отделом непрерывного дистанционного мониторинга, акушерский дистанционный консультативный центр, ГАУЗ КОКБ им. С.В. Беляева, г. Кемерово, Россия. E-mail: irina_ushakova_1964@mail.ru

ШИБЕЛЬГУТ Нонна Марковна, канд. мед. наук, зам. главного врача по акушерской помощи, ГАУЗ КОКБ им. С.В. Беляева, г. Кемерово, Россия. E-mail: nonna.shibeltut@mail.ru

ГНУСАРЕВ Игорь Анатольевич, врач анестезиолог-реаниматолог, ГАУЗ КОКБ им. С.В. Беляева, г. Кемерово, Россия. E-mail: garu58@mail.ru

ЛИТОВЧЕНКО Екатерина Владимировна, врач акушер-гинеколог, ГАУЗ КОКБ им. С.В. Беляева, г. Кемерово, Россия. E-mail: ketrin607837@mail.ru

МОЗЕС Вадим Гельевич, доктор мед. наук, доцент, профессор кафедры акушерства и гинекологии им. Г.А. Ушаковой, ФГБОУ ВО КемГМУ Минздрава России, г. Кемерово, Россия. E-mail: vadimmoses@mail.ru

РУДАЕВА Елена Владимировна, канд. мед. наук, доцент, доцент кафедры акушерства и гинекологии им. Г.А. Ушаковой, ФГБОУ ВО КемГМУ Минздрава России, г. Кемерово, Россия. E-mail: rudaeva@mail.ru

ЕЛГИНА Светлана Ивановна, доктор мед. наук, доцент, профессор кафедры акушерства и гинекологии им. Г.А. Ушаковой, ФГБОУ ВО КемГМУ Минздрава России, г. Кемерово, Россия. E-mail: elginas.i@mail.ru

Спинальная амиотрофия генерализованная стадия. Тетрапарез в верхних конечностях 3-4 балла, в нижних конечностях 2 балла. Контрактуры тазобедренных, коленных и голеностопных суставов. Глазодвигательные нарушения. Эссенциальный тремор рук.

При поступлении назначено клиничко-биохимическое обследование, включая исследования функционального состояния плода. Учитывая наличие неврологической патологии, решено родоразрешить пациентку путем операции кесарево сечение в экстренном порядке.

За головку извлечен живой, недоношенный плод женского пола, массой 2300 г, длиной 47 см, с оценкой по шкале Апгар 6/7 баллов. Интраоперационно без особенностей. Общая кровопотеря составила 500 мл.

Послеоперационный диагноз:

Основной: Преждевременные оперативные роды в сроке 35 недель беременности.

Осложнение: Хроническая плацентарная недостаточность. Хроническая гипоксия плода. Иzosенсибилизация по АВО.

Сопутствующий: Детская спинальная мышечная атрофия, I тип (Верднига-Гоффмана). Спинальная амиотрофия генерализованная стадия. Тетрапарез в верхних конечностях 3-4 балла, в нижних конечностях 2 балла. Контрактуры тазобедренных, коленных и голеностопных суставов. Глазодвигательные нарушения. Эссенциальный тремор рук.

Операции: Экстренная нижнесрединная лапаротомия. Кесарево сечение по Гусакову. ЭТН.

Течение послеоперационного периода без осложнений. На пятые сутки пациентка выписана домой

без ребенка. Ребенок в течение суток находился в отделении анестезиологии-реанимации. В возрасте 1 суток был переведен в отделение патологии новорожденных с диагнозом:

Основной: Респираторный дистресс-синдром новорожденного.

Сопутствующий: Перинатальное гипоксическое ишемическое поражение ЦНС 2 степени, острый период. Синдром вегетативно-висцеральной дисфункции. Транзиторная ишемия миокарда. НК0. Малые аномалии развития сердца: открытое овальное окно, аномальные хорды левого желудочка. Желтуха недоношенного. Пиелозктазия слева. Внутритробная инфекция с поражением почек: инфекция мочевыводящих путей.

Фоновый: Недоношенность 35 недель.

Течение раннего и позднего неонатального периода без особенностей. Ребенок выписан в возрасте 21 суток в удовлетворительном состоянии.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, данный клинический случай показал, что женщина, страдающая тяжелым наследственным дегенеративным заболеванием, способна выносить беременность и родить относительно здорового с генетической точки зрения ребенка.

Информация о финансировании и конфликте интересов

Исследование не имело спонсорской поддержки.

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

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES:

1. Arnold WD, Kassar D, Kissel JT. Spinal muscular atrophy diagnosis and management in a new therapeutic era. *Muscle Nerve*. 2015; 51(2): 157-167.
2. Darras BT. Spinal muscular atrophies. *Pediatr. Clin. North Am*. 2015; 62(3): 743-766.
3. Faravelli I, Nizzardo M, Comi GP, Corti S. Spinal muscular atrophy – recent therapeutic advances for an old challenge. *Nat. Rev. Neurol*. 2015; 11(6): 351-359.
4. Astrea G, Brisca G, Fiorillo C et al. Muscle MRI in TRPV4-related congenital distal SMA. *Neurology*. 2012; 78(5): 364-365. DOI: 10.1212/WNL.0b013e318245295a.

Information about authors:

USHAKOVA Irina Anatolyevna, head of the department of continuous remote monitoring, obstetric remote advisory center, Kemerovo Regional Clinical Hospital named after S.V. Belyaev, Kemerovo, Russia. E-mail: irina_ushakova_1964@mail.ru

SHIBELGUT Nonna Markovna, candidate of medical sciences, deputy chief physician for obstetric care, Kemerovo Regional Clinical Hospital named after S.V. Belyaev, Kemerovo, Russia. E-mail: nonna.shibelgut@mail.ru

GNUSAREV Igor Anatolevich, resuscitator anesthetist, Kemerovo Regional Clinical Hospital named after S.V. Belyaev, Kemerovo, Russia. E-mail: garu58@mail.ru

LITOVCHENKO Ekaterina Vladimirovna, gynecologist obstetrician, Kemerovo Regional Clinical Hospital named after S.V. Belyaev, Kemerovo, Russia. E-mail: ketrin607837@mail.ru

MOSES Vadim Gelievich, doctor of medical sciences, docent, professor of the G.A. Ushakova department of obstetrics and gynecology, Kemerovo State Medical University, Kemerovo, Russia. E-mail: vadimmoses@mail.ru

RUDAeva Elena Vladimirovna, candidate of medical sciences, docent of the G.A. Ushakova department of obstetrics and gynecology, Kemerovo State Medical University, Kemerovo, Russia. E-mail: rudaeva@mail.ru

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

5. Neveling K, Martinez-Carrera LA, Hölker I, Heister A, Verrips A, Hosseini-Barkooie SM et al. Mutations in BICD2, which encodes a Goldin and important motor adaptor, cause congenital autosomal-dominant spinal muscular atrophy. *Am J Hum Genet.* 2013; 92(6): 946-954. DOI: 10.1016/j.ajhg.2013.04.011.
6. Scoto M, Rossor AM, Harms MB, Cirak S, Calissano M, Robb S et al. Novel mutations expand the clinical spectrum of DYNC1H1-associated spinal muscular atrophy. *Neurology.* 2015; 84(7): 668-679. DOI: 10.1212/WNL.0000000000001269.
7. Tsurusaki Y, Saitoh S, Tomizawa K, Sudo A, Asahina N, Shiraishi H et al. A DYNC1H1 mutation causes a dominant spinal muscular atrophy with lower extremity predominance. *Neurogenetics.* 2012; 13(4): 327-332. DOI: 10.1007/s10048-012-0337-6.
8. Willemsen MH, Vissers LE, Willemsen MA, van Bon BWM, Kroes T, Ligt J et al. Mutations in DYNC1H1 cause severe intellectual disability with neuronal migration defects. *J Med Genet.* 2012; 49(3): 179-183. DOI: 10.1136/jmed-genet-2011-100542.
9. Poirier K, Lebrun N, Broix L et al. Mutations in TUBG1, DYNC1H1, KIF5C and KIF2A cause malformations of cortical development and microcephaly. *Nat Genet.* 2013; 45(6): 10.1038/ng.2613. DOI: 10.1038/ng.2613.
10. Beecroft SJ, McLean CA, Delatycki MB, Koshy K, Yiu E, Haliloglu G et al. Expanding the phenotypic spectrum associated with mutations of DYNC1H1. *Neuromuscul Disord.* 2017; 27(7): 607-615. DOI: 10.1016/j.nmd.2017.04.011.
11. Chan S, Ip J, Mak C et al. Lower extremity predominance spinal muscular atrophy by DYNC1H1 mutation. Conference: 29th Annual Scientific Meeting of the Hong Kong Neurological Society. Hong Kong, 2016.
12. Harms MB, Allred P, Gardner R, Filho JAF, Florence J, Pestronk A et al. Dominant spinal muscular atrophy with lower extremity predominance: linkage to 14q32. *Neurology.* 2010; 75(6): 539-546. DOI: 10.1212/WNL.0b013e3181ec800c.
13. Schiavo G, Greensmith L, Hafezparast M, Fisher EM. Cytoplasmic dynein heavy chain: the servant of many masters. *Trends Neurosci.* 2013; 36(11): 641-651. DOI: 10.1016/j.tins.2013.08.001.
14. Shibelgut NM, Zakharov IS, Moses VG. Clinical and biochemical manifestations of undifferentiated forms of connective tissue dysplasia in pregnant women with varicose veins of the small pelvis. *Saratov Journal of Medical Scientific Research.* 2010; 1: 56-60. Russian (Шибельгут Н.М., Захаров И.С., Мозес В.Г. Клинико-биохимические проявления недифференцированных форм дисплазии соединительной ткани у беременных с варикозной болезнью вен малого таза // Саратовский научно-медицинский журнал. 2010. Т. 6, № 1. С. 056-060.)

* * *